

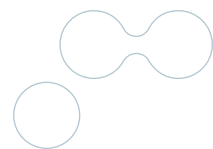


PROTOS
DE ONCOLOGIA
DO SERVIÇO DE
SAÚDE DO EXÉRCITO
BRASILEIRO



PROTÓCOLOS DE ONCOLOGIA

DO SERVIÇO DE SAÚDE DO EXÉRCITO BRASILEIRO





EXÉRCITO BRASILEIRO
Braço Forte. Mão Amiga.

PROTÓCOLOS DE ONCOLOGIA DO SERVIÇO DE SAÚDE DO EXÉRCITO BRASILEIRO

Hospital Central do Exército
Rio de Janeiro, 2018



Gen Div Med Alexandre **Falcão** Corrêa
Diretor de Saúde

Gen Bda Med José **Oiticica** Moreira
Diretor do HCE

Theophilo José da Costa Neto – Cel Med QEMA
Subdiretor do HCE

ELABORAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES

Hospital Central do Exército
(Hospital Real Militar e Ultramar)
Rua Francisco Manuel, 126 – Triagem
CEP: 20911-270 – Rio de Janeiro – RJ
comsoc@hce.eb.mil.br – www.hce.eb.mil.br

Expedição: Junho/2018

Próxima revisão prevista: Junho/2020

DIVISÕES

Divisão de Ensino e Pesquisa:

Gen Bda R/1 Ivan da Costa **Garcez** Sobrinho

Divisão Técnica: Aurélio **Fentanes** Barros – Cel Med

Divisão Administrativa: Willian Baptista Salgueiro – Cel Farm

Divisão de Recursos Humanos:

Luiz Alberto **Paiva** Gago – TC QCO Adm

ORGANIZAÇÃO

Roberto Braz da Silva **Cardoso** – TC QCO Enf

Claudio Henrique Martins Vaz – ST

COORDENAÇÃO

Roberto Braz da Silva **Cardoso** – TC QCO Enf (HCE)

Ana Carla de Godoy Duarte – Maj Farm (HMAB)

Larissa Fernanda Campos Moreira da Silva – Cap Med (HMAR)

Érika Cristina Schröder e Braga – 1º Ten Med (HCE)

Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

Laura Alegria **Martins** – 1º Ten Farm (HMAPA)

Graciele Arriola Teixeira Gomes – 1º Ten Farm (HGeC)

REVISÃO TÉCNICA

Fábio **Meleipe** de Miranda – Cel Med R/1 (HCE)

Glaucia Aparecida Pires Guasti – Maj Med (HCE)

Érika Cristina Schröder e Braga – 1º Ten Med (HCE)

REVISÃO TÉCNICA FINAL

Glaucia Aparecida Pires Guasti – Maj Med (HCE)

Leandro Santos **Pinheiro** – 1º Ten Med (HCE)

COLABORAÇÃO

Leonardo Marques do Nascimento – 2º Ten QAO

PROJETO GRÁFICO

Agência 2A Comunicação

REVISÃO

Marcia Lopes Mensor Lessa



PREFÁCIO

A importância da saúde assistencial do Exército Brasileiro para o bem-estar e a tranquilidade das nossas famílias é incontestável. Diante dos desafios impostos pelo cenário geral de enorme crise no Sistema de Saúde do Brasil, foi necessário estabelecê-la como nossa prioridade.

Nesse contexto, o Hospital Central do Exército (HCE) vem desenvolvendo um trabalho metódico e persistente que congrega profissionais do próprio HCE e também de outras Organizações Militares de Saúde (OMS) com o objetivo de padronizar o cuidado médico prestado aos usuários do Sistema de Saúde da nossa Força, nivelando-o em alto grau de qualidade.

A publicação dos Protocolos de Oncologia materializa mais uma Boa Prática em nosso Serviço de Saúde e consolida um material técnico e didático que reúne informações

objetivas e atualizadas, cuja finalidade é orientar o tratamento oncológico colaborando como referência para os procedimentos administrativos de solicitação e aquisição de quimioterápicos nos hospitais do Exército em todo o Brasil.

Que os profissionais de saúde que utilizarem este minucioso trabalho percebam a importância do desafio de manter nosso Sistema de Saúde sustentável, eficiente e voltado para o verdadeiro interesse da Instituição: estar à altura da Família Militar.

Parabéns aos profissionais que se engajaram para a concretização deste belo e relevante trabalho!

Missão cumprida!

Vamos em frente!

General de Exército Manoel Luiz Narvaz **Pafiadache**
Chefe do Departamento-Geral do Pessoal





APRESENTAÇÃO

O Hospital Central do Exército (HCE), em conjunto com os Hospitais Militares de Área de Brasília (HMAB), Recife (HMAR), São Paulo (HMASP), Porto Alegre (HMAPA) e o Hospital Geral de Curitiba (HGeC), lança, sob os auspícios da Diretoria de Saúde, os Protocolos de Oncologia do Serviço de Saúde do Exército Brasileiro.

Trata-se de um excelente material que, certamente, contribuirá para a qualidade da assistência prestada aos pacientes em tratamento oncológico, servindo de parâmetro para os procedimentos administrativos de solicitação e aquisição de quimioterápicos por todas as Organizações Militares de Saúde da Força Terrestre.

Registro meu reconhecimento ao trabalho cuidadoso desenvolvido pela equipe multiprofissional que conduziu esta importante publicação, ensejando que seu conteúdo seja de grande valia para o tratamento seguro, eficiente, eficaz e efetivo sempre almejado para a Família Militar.

Que este conjunto de protocolos seja um importante guia para os oncologistas, servindo como fonte constante de consulta, e que ele colabore na consolidação de um Serviço de Saúde comprometido com a qualidade e a segurança da assistência diuturna de nossos usuários.

General de Exército Walter Souza **Braga Netto**
Comandante Militar do Leste





INTRODUÇÃO

Os Protocolos de Oncologia do Serviço de Saúde do Exército Brasileiro são o resultado do trabalho conjunto de diversas Organizações Militares de Saúde (OMS) coordenadas pelo Hospital Central do Exército (HCE) que, aproveitando o ensejo do I Encontro de Boas Práticas em Oncologia, ocorrido em suas instalações em 13 de novembro de 2017, vislumbrou a possibilidade de consolidar um material técnico e didático para orientar o tratamento oncológico nos hospitais de nossa Força Terrestre. Participaram da confecção destes Protocolos, além do próprio HCE, o Hospital Militar de Área de Brasília (HMAB), o Hospital Militar de Área de Recife (HMAR), o Hospital Militar de Área de São Paulo (HMASP), o Hospital Militar de Área de Porto Alegre (HMAPA) e o Hospital Geral de Curitiba (HGeC).

Trata-se de um projeto inovador, cujo propósito maior é nortear a terapêutica medicamentosa em cancerologia apresentando as opções de quimioterápicos de acordo com a literatura científica e especializada. Ao proporcionar as mais adequadas e atualizadas sugestões de tratamento, os Protocolos de Oncologia apresentam-se como referência para os procedimentos administrativos de solicitação e aquisição dos fármacos, uma vez que o Serviço de Saúde do Exército passa a ter materializado um trabalho de cunho científico e centralizado a fundamentar o uso dos quimioterápicos em todas as OMS do Brasil.

O material descrito tem formato simples visando à objetividade e à didática necessárias, o

que possibilita uma consulta dinâmica e adequada. Os assuntos não são esgotados neste volume, mas são apresentados como sugestões fundamentadas pela literatura atual com o propósito de contribuir para tratamentos seguros e de qualidade aos usuários do nosso sistema de saúde.

As revisões do conteúdo estão programadas para acontecer periodicamente, quando os Protocolos serão redistribuídos aos oncologistas para serem atualizados, de tal forma que os profissionais das diversas OMS participem ativamente das discussões e atualizações, mantendo o caráter de integração, uniformidade e flexibilidade do material.

Acima de tudo, é bom lembrar que todo o esforço empreendido na busca pela melhor assistência demonstra, em mais esta oportunidade, o compromisso do Serviço de Saúde com a Família Verde-Oliva, no qual o respeito e a humanização se destacam como palavras de ordem.

Diante da missão cumprida, fica aqui registrado o reconhecimento aos profissionais participantes desta empreitada, que representa um importante passo para a consolidação de mais uma Boa Prática em nosso Serviço de Saúde.

Que esta publicação possa alcançar todas as OMS e seja difundida em consultórios, ambulatórios e enfermarias de Oncologia, colaborando para a implementação de tratamentos mais eficazes, eficientes e oportunos.

General de Brigada Médico José **Oiticica** Moreira
Diretor do HCE



SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: MAMA	13
CAPÍTULO 2: PRÓSTATA	21
CAPÍTULO 3: MÓDULO TORÁCICO	31
PARTE I: TUMORES PULMONARES	31
PARTE II: TIMOMA E CARCINOMA TÍMICO	38
PARTE III: TUMORES DA TIREOIDE	41
PARTE IV: MESOTELIOMAS	44
CAPÍTULO 4: SISTEMA GASTROINTESTINAL	49
PARTE I: ESÔFAGO	49
PARTE II: ESTÔMAGO	54
PARTE III: PÂNCREAS EXÓCRINO	60
PARTE IV: VIAS BILIARES	64
PARTE V: CARCINOMA HEPATOCELULAR	72
PARTE VI: INTESTINO DELGADO	77
PARTE VII: TUMOR COLORRETAL	80
PARTE VIII: CANAL ANAL	88
PARTE IX: TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL	92
CAPÍTULO 5: TRATO GENITOURINÁRIO	97
PARTE I: RIM	97
PARTE II: BEXIGA	106
PARTE III: TESTÍCULO	111
CAPÍTULO 6: SISTEMA GINECOLÓGICO	121
PARTE I: CÂNCER DE OVÁRIO (EPITELIAL)	121
PARTE II: GERMINATIVO DE OVÁRIO	129
PARTE III: CORDÃO SEXUAL - ESTROMA DE OVÁRIO	131
PARTE IV: COLO DO ÚTERO	133
PARTE V: VULVA	141
PARTE VI: ENDOMÉTRIO - CARCINOMA	145
PARTE VII: ENDOMÉTRIO - SARCOMA	153
PARTE VIII: NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	160



CAPÍTULO 7: CABEÇA E PESCOÇO	165
PARTE I: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	165
PARTE II: CARCINOMA DE NASOFARINGE	170
PARTE III: CARCINOMA DE GLÂNDULAS SALIVARES	173
CAPÍTULO 8: SISTEMA NERVOSO CENTRAL	177
PARTE I: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	177
PARTE II: GLIOMAS DE ALTO GRAU (ANAPLÁSICOS)	178
CAPÍTULO 9: SARCOMAS	183
PARTE I: SARCOMAS DE PARTES MOLES	183
PARTE II: SARCOMAS ÓSSEOS	190
CAPÍTULO 10: PELE	195
PARTE I: CARCINOMA ESPINOCELULAR (CEC)	195
PARTE II: CARCINOMA BASOCELULAR (CBC)	200
PARTE III: MELANOMA	202
CAPÍTULO 11: CARCINOMA PRIMÁRIO DESCONHECIDO	213
CAPÍTULO 12: TUMORES NEUROENDÓCRINOS	219
CAPÍTULO 13: MÓDULO HEMATOLÓGICO	233
PARTE I: DOENÇA / LINFOMA DE HODGKIN	233
PARTE II: LINFOMA NÃO HODGKIN	242
PARTE III: MIELOMA MÚLTIPLO	278
PARTE IV: LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA	291
PARTE V : LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	297
PARTE VI: LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA	306
PARTE VII: LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA	313
PARTE VIII: SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS	323
PARTE IX: MIELOFIBROSE PRIMÁRIA	331
CAPÍTULO 14: CUIDADOS PALIATIVOS	341





Elaboração: Daniela Santos Amaral – 1º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de mama não é uma doença única, e sim um conjunto de doenças. O tratamento em todos os estádios tem se tornado cada vez mais específico e personalizado.

Para a escolha da terapêutica mais adequada, é imprescindível realizar: a classificação do sub-tipo histopatológico; o exame de imuno-histoquímica (*Fish*, se necessário) para determinação dos receptores de estrogênio, progesterona, HER2 e Ki-67; e o estadiamento. Esses fatores fornecem subsídios para classificar a doença em risco alto, intermediário ou baixo de recorrência/metástases, ou doença já metastática ao diagnóstico.

Nos casos de pacientes com risco intermediário, para os quais a quimioterapia pode não ser necessária, deve ser solicitada, se possível, a assinatura molecular (*MammaPrint*, *Oncotype DX*, *Symphony*, *Prosigna*, *EndoPredict*).

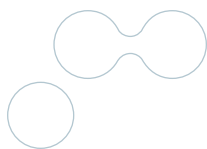
Tumores com prognóstico mais favorável (como tubular, cribiforme, papilífero sólido, secretor, adenóide cístico e mucinoso puro) devem ser avaliados separadamente.

Para pacientes jovens que ainda desejam gestar, é possível fazer uso de análogos do LHRH para proteção ovariana durante o período da quimioterapia.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A solicitação de exames para investigação do tumor depende do estágio da doença:

- Doença *in situ* e Estádio I: não há necessidade;
- Estádio IIA: cintilografia óssea, radiografia de tórax e ultrassonografia de abdome e pelve são aceitáveis; porém, é preferível a realização de tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve;
- Estádio \geq IIB: cintilografia óssea e tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve; ou, preferencialmente, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT).



3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do câncer de mama.

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
T1	<ul style="list-style-type: none"> • T1: tumor ≤ 2 cm; • T1mi: microinvasão $\leq 0,1$ cm; • T1a: tumor $> 0,1$ e $\leq 0,5$ cm; • T1b: tumor $> 0,5$ e ≤ 1 cm; • T1c: tumor > 1 e ≤ 2 cm. 		
T2	Tumor > 2 e ≤ 5 cm.		
T3	Tumor > 5 cm.		
T4	<ul style="list-style-type: none"> • T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para: <ul style="list-style-type: none"> • a parede torácica (T4a); • a pele (T4b); • a parede torácica e a pele (T4c); • T4d: câncer inflamatório. 		
LINFONODOS (N)			
N0	Sem metástase regional.		
N1	Metástase para linfonodos (LNs) axilares ipsilaterais móveis.		
N2	<ul style="list-style-type: none"> • N2a: metástase para LNs axilares ipsilaterais fixos entre eles ou a outras estruturas; • N2b: metástase clinicamente aparente apenas em LNs da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar. 		
N3	<ul style="list-style-type: none"> • N3a: metástase para LNs da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar; • N3b: metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar; • N3c: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mamária interna. 		
METÁSTASE (M)			
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástase à distância.		
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
IA	T1	N0	M0
IB	T0-1	N1mi	M0

continua...

continuação

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	qualquer T	N3	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2018.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

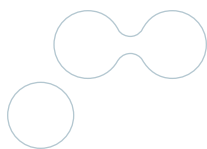
4.1. NEOADJUVÂNCIA

Neste tratamento, toda a quimioterapia é realizada, preferencialmente, antes da cirurgia.

Quadro 2: Opções de tratamento neoadjuvante.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Tumores HER2 negativo	Ver esquemas para HER2 negativo, risco alto, adjuvante.
Tumores HER2 positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Ver esquemas para HER2 positivo adjuvante; • Iniciar, junto com o trastuzumabe, o pertuzumabe na dose de ataque de 840 mg seguida de 420 mg EV a cada três semanas.
Tumores RH positivo, sem condições de quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 negativo: hormonioterapia; • HER2 positivo: hormonioterapia + duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe.

Fonte: NCCN, 2018.



4.2. ADJUVÂNCIA

Quadro 3: Opções de tratamento adjuvante.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Risco Intermediário, RH positivo, HER2 negativo	<ul style="list-style-type: none"> • TC: ciclofosfamida 600 mg/m² e docetaxel 75 mg/m² EV a cada três semanas por quatro ciclos; • CMF: ciclofosfamida 600 mg/m² EV, metotrexato 40 mg/m² EV e 5-FU 600 mg/m² EV, todos no D1 a cada 21 dias por seis ciclos; • AC: ciclofosfamida 600 mg/m² EV e doxorubicina 60 mg/m² EV a cada 21 dias por quatro ciclos.
Risco Alto, RH positivo, HER2 negativo	<ul style="list-style-type: none"> • ACx4 - docetaxel x4: quatro ciclos de doxorubicina 60 mg/m² EV e ciclofosfamida 600 mg/m² EV, ambas no D1 a cada 21 dias, seguidos de quatro ciclos de docetaxel 100 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias; • ECx3 - docetaxel x3: três ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m² EV e epirrubicina 100 mg/m² EV a cada três semanas, seguidos de três ciclos de docetaxel 100 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias; • FECx3 - docetaxel x3: três ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m² EV, epirrubicina 100 mg/m² EV, fluorouracil 600 mg/m² EV a cada três semanas, seguidos de três ciclos de docetaxel 100 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias; • AC-T dose densa: quatro ciclos de doxorubicina 60 mg/m² EV e ciclofosfamida 600 mg/m² EV, ambas no D1 a cada 14 dias, seguidos de paclitaxel 175 mg/m² EV por 3 h a cada 14 dias por quatro ciclos; G-CSF 300 mcg SC é administrado do D2 ao D12 de cada um dos oito ciclos; • AC-T: quatro ciclos de doxorubicina 60 mg/m² EV e ciclofosfamida 600 mg/m² EV, ambas no D1 a cada 21 dias, seguidos de paclitaxel 80 mg/m² EV semanalmente por 12 semanas; • TAC: seis ciclos de doxorubicina 50 mg/m² EV, ciclofosfamida 500 mg/m² EV e docetaxel 75 mg/m², todos no D1 a cada 21 dias, junto com G-CSF 300 mcg SC do D2 ao D14.
Tumores Triplo Negativo	<p>Adicionar aos esquemas de alto risco descritos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • carboplatina AUC 6 a cada três semanas por quatro ciclos ou AUC 2 semanalmente por 12 ciclos junto com o taxano de escolha.
Tumores RH positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes RH positivo de baixo risco podem ser candidatas a hormonioterapia sem quimioterapia; • Pacientes que necessitaram de quimioterapia: após seu término, devem iniciar hormonioterapia adjuvante;

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
Tumores RH positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes na pré-menopausa – as seguintes opções são aceitáveis: <ul style="list-style-type: none"> • tamoxifeno 20 mg/dia por 5 a 10 anos, de acordo com o risco de recorrência da doença; • análogo LHRH (p. ex.: Zoladex) + inibidor de aromatase por cinco anos; • Pacientes na pós-menopausa: as seguintes opções são apropriadas: <ul style="list-style-type: none"> • um inibidor da aromatase (anastrozol 1 mg VO/dia, ou letrozol 2,5 mg VO/dia, ou exemestano 25 mg VO/dia) por cinco anos OU um inibidor da aromatase por 2 a 3 anos seguido de tamoxifeno por 2 a 3 anos; • tamoxifeno por cinco anos, seguido de cinco anos adicionais de um inibidor da aromatase; • No caso de baixa densidade óssea, pode ser necessário o uso de ácido zoledrônico 4 mg EV a cada seis meses.
Tumores HER2 positivo	<ul style="list-style-type: none"> • TCH: docetaxel 75 mg/m² EV, carboplatina AUC 6 EV e trastuzumabe 8 mg/kg EV por 90 min, como dose de ataque no primeiro ciclo, e depois 6 mg/kg EV por 30 min, a cada 21 dias por seis ciclos, seguidos de 18 aplicações de trastuzumabe 6 mg/kg EV a cada três semanas; • AC-TH: doxorubicina 60 mg/m² EV e ciclofosfamida 600 mg/m² EV, ambas no D1 a cada 21 dias por quatro ciclos, seguidas de paclitaxel 175 mg/m² EV durante 3 h, por quatro ciclos (ou semanalmente, por 12 semanas, na dose de 80 mg/m² EV em 1 h), trastuzumabe 8 mg/kg EV por 90 min, dose de ataque no primeiro ciclo de taxano e depois 6 mg/kg EV por 30 min, a cada 21 dias por 18 aplicações; • Taxano + trastuzumabe: docetaxel 100 mg/m² EV a cada 21 dias por seis ciclos ou paclitaxel 80 mg/m² EV semana por 12 ciclos, associados a trastuzumabe 8 mg/kg EV, dose de ataque no primeiro ciclo, e depois 6 mg/kg EV a cada 21 dias por 18 aplicações de hormonioterapia adjuvante; • Pacientes jovens com risco alto e axila positiva: iniciar junto com o trastuzumabe, pertuzumabe dose de ataque de 840 mg seguida de 420 mg EV a cada três semanas.
Radioterapia Adjuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar quando: cirurgia conservadora, tumor > 5 cm ou com invasão de pele ou músculo; • Avaliar a radioterapia a partir de um linfonodo comprometido.

Fonte: NCCN, 2018.

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

Quadro 4: Opções de tratamento para doença metastática.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Tumores HER2 positivo	<ul style="list-style-type: none"> • 1ª linha: THP (Estudo Cleópatra): <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumabe dose de ataque de 8 mg/kg EV, seguida de 6 mg/kg EV a cada 21 dias; E pertuzumabe dose de ataque de 840 mg EV (duas ampolas, dose fixa), seguida de 420 mg EV (uma ampola, dose de manutenção) a cada 21 dias; E docetaxel 75 mg/m² EV a cada 21 dias; • Uma alternativa ao docetaxel é o paclitaxel. Após a resposta máxima à quimioterapia, manter o duplo bloqueio e iniciar a hormonioterapia; • Outra opção é manter o duplo bloqueio com outra quimioterapia de escolha ou hormonioterapia para pacientes RH positivo.
Tumores HER2 negativo, RH positivo	<ul style="list-style-type: none"> • 2ª linha: T-DM1 3,6 mg/kg EV a cada três semanas até toxicidade ou progressão. • 3ª linha: esquema contendo lapatinibe.
Triplo negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes oligossintomáticas e com doença de baixo volume: avaliar hormonioterapia; • Se possível, acrescentar bloqueadores da CK4/6 (palbociclíbe, ribociclíbe) aos inibidores de aromatase; • Em caso de falha hormonal, considerar a troca da hormonioterapia e acrescentar everolimo 10 mg/dia (profilaxia de mucosite com enxaguante bucal de corticoide). • Sempre que possível, considerar o uso de poliquimioterapia; • Esquemas para 1ª linha: <ul style="list-style-type: none"> • paclitaxel 90 mg/m² EV nos D1, D8 e D15, em combinação com bevacizumabe 10 mg/kg EV nos D1 e D15 a cada quatro semanas; • combinação de paclitaxel 90 mg/m² EV nos D1 e D8, capecitabina 825 mg/m² VO, duas vezes ao dia, do D1 ao D14, e bevacizumabe 15 mg/kg no D1 a cada três semanas;

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
Triplo negativo	<ul style="list-style-type: none">• Outros fármacos possíveis, além dos descritos anteriormente em neoadjuvância e adjuvância:<ul style="list-style-type: none">• navelbine venoso ou oral;• capecitabina;• doxorubicina lipossomal peguilada;• cisplatina;• carboplatina;• gencitabina;• eribulina;• ixabepilone.

Fonte: NCCN, 2018.



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 1.2018 – Breast Cancer. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.



PRÓSTATA

Elaboração: Mírian Cristina Silva – 1º Ten Med (HMAB)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais comum no sexo masculino em todo o mundo, excluindo os cânceres de pele (carcinoma basocelular e espinocelular), com uma estimativa de 1.100.000 novos casos anuais, dos quais aproximadamente 307.000 chegam a óbito. No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) registraram a incidência de 61.200 novos casos em 2016, com 13.372 óbitos.

O padrão-ouro para o diagnóstico do câncer de próstata é a biópsia guiada pelo ultrassom, com retirada de pelo menos 12 fragmentos da zona periférica das regiões basal, média e apical de ambos os lobos.

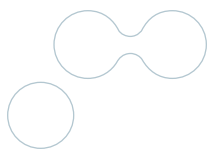
O adenocarcinoma dos ácinos prostáticos representa 99,5% de todos os cânceres que acometem a glândula. A heterogeneidade morfológica é descrita pela *Gradação Histológica de Gleason*.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A solicitação de exames para investigação do tumor depende das características da doença:

- Risco baixo e risco muito baixo: não há indicação de realização de cintilografia óssea, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM). Esses exames devem ser solicitados somente em casos de sintomas ósseos, achados anormais ao exame físico ou fosfatase alcalina aumentada;
- Risco intermediário: a cintilografia óssea é opcional, mas recomendada em vários serviços (caso haja disponibilidade) e mandatória se houver sintomas ósseos ou aumento de fosfatase alcalina. A TC ou a RNM são exames recomendados;
- Risco alto: cintilografia óssea, TC ou RNM de pelve. Há preferência por RNM em pacientes de alto risco que sejam candidatos a cirurgia.

Não é recomendada a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) no estadiamento do câncer de próstata clinicamente localizado.



3. ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de próstata é determinado pela combinação das classificações do Sistema TNM:

Quadro 1: Estadiamento do câncer de próstata.

TUMOR PRIMÁRIO (categoria T)			
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.		
T0	Sem evidência de tumor primário.		
T1	Tumor clinicamente não aparente, não palpável ou não visualizado em estudo de imagem. <ul style="list-style-type: none"> T1a: achado histológico incidental em $\leq 5\%$ de tecido ressecado; T1b: achado histológico incidental em $\geq 5\%$ de tecido ressecado; T1c: identificado por biópsia com agulha. 		
T2	Tumor confinado ao interior da próstata. <ul style="list-style-type: none"> T2a: confinado ao interior da próstata. T2b: envolvendo metade de um lobo ou menos. T2c: envolvendo mais da metade de um lobo, porém não os dois lobos. 		
T3	Tumor estende-se além da cápsula da próstata. <ul style="list-style-type: none"> T3a: extensão extracapsular uni ou bilateral. T3b: invasão da vesícula seminal. 		
T4	Tumor fixo ou com invasão de outras estruturas adjacentes além da vesícula seminal: esfíncter externo, reto, elevador do ânus e/ou parede pélvica.		
LINFONODOS REGIONAIS (categoria N CLÍNICO – cN)			
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.		
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais.		
N1	Metástase em linfonodos regionais.		
METÁSTASE À DISTÂNCIA (categoria M)			
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástase à distância. <ul style="list-style-type: none"> M1a: linfonodos não regionais; M1b: osso; M1c: outros locais. 		
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T1b a T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	qualquer T	N1	M0
	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2018.

Quadro 2: Classificação de risco e fatores prognósticos.

RISCO	FATORES PROGNÓSTICOS
Muito baixo	T1a-T2a, PSA < 10 e Gleason ≤ 6, com < 3 fragmentos de biópsia positiva, ≤ 50% tumor e densidade.
Baixo	T1-T2a, PSA < 10 e Gleason ≤ 6.
Intermediário	T2b-T2c ou PSA 10-20 ou Gleason 7. <ul style="list-style-type: none"> • Favorável: Gleason 3 + 4, porcentagem de tumor < 50%, invasão perineural negativa e velocidade de PSA < 2 ng/ml/ano; • Desfavorável: Gleason 4 + 3, porcentagem do tumor > 50%, invasão perineural positiva, velocidade de PSA > 2 ng/ml/ano.
Alto	T3a ou PSA ≥ 20 ou Gleason 8-10.
Muito alto (localmente avançado)	T3b-T4.

Fonte: NCCN, 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. DOENÇA LOCALIZADA

As recomendações de tratamento devem se basear na estratificação de risco da doença, corroborada por *guidelines* elaboradas por entidades internacionais, como: Associação Americana de Urologia (AUA), Associação Europeia de Urologia (EAU) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

As principais modalidades terapêuticas incluem prostatectomia radical (PR), radioterapia (RT) externa, braquiterapia (BT) e vigilância ativa (VA):

- para pacientes com risco baixo ou intermediário, as opções terapêuticas são PR ou RT, com ou sem hormonioterapia (HT) ou VA. Normalmente, se favorece a VA em pacientes com:
 - tumores de muito baixo risco e expectativa de vida inferior a 20 anos;
 - tumores de baixo risco e expectativa inferior a 10 anos; e
 - tumores de risco intermediário favorável, com expectativa de vida inferior a 10 anos em casos selecionados;

- para pacientes com risco intermediário submetidos a RT, a associação de HT por um período de seis meses pode ser benéfica. Opções de tratamento:
 - goserelina 3,6 mg SC, dose mensal por 6 meses; ou 10,8 mg SC, duas doses a cada três meses;
 - leuprorrelina 7,5 mg IM a cada 28 dias, ou 22,5 mg IM a cada três meses;
 - degarelix 240 mg de dose de ataque e, depois, 80 mg dose mensal;
- para pacientes com alto risco, as opções de tratamento são: RT ou prostatectomia associada a HT de longa duração, ou linfadenectomia pélvica estendida.

Estudos randomizados demonstraram benefício em sobrevida global com HT por três anos. Apesar de a duração ideal do tratamento ainda ser motivo de controvérsias, sabe-se que o período de seis meses apresenta resultados inferiores em relação ao de dois e três anos.

4.2. RECIDIVA BIOQUÍMICA

É definida como o aumento do PSA após a prostatectomia radical em dois aumentos consecutivos ou dosagem sérica $> 0,2$ ng/ml, ou aumento de 2 ng/ml acima do nadir após a radioterapia.

Na ausência de recidiva sistêmica, se possível, deve-se confirmar a recidiva bioquímica com biópsia.

Recomenda-se definir o tipo de tratamento de acordo com as características de risco do tumor inicial e do tempo de duplicação do PSA (\geq ou $<$ 10 meses):

- pacientes de risco alto e com tempo de duplicação $<$ 10 meses: tratamento hormonal com agonista / antagonista LHRH ou orquiectomia; ou ainda, como segunda opção, bicalutamida 150 mg/dia;
- pacientes \leq 65 anos, com expectativa de vida $>$ 10 anos, tempo de duplicação de PSA \geq 10, doença clinicamente localizada ao diagnóstico (T1 ou T2) e PSA \leq 10: tratamento local (PR, BT, crioterapia);
- pacientes com tempo de duplicação \geq 10 meses e com baixa expectativa de vida: apenas observação;
- pacientes submetidos a prostatectomia prévia: realizar RT externa de salvamento associada a bicalutamida 150 mg/dia.

4.3. DOENÇA METASTÁTICA SENSÍVEL À CASTRAÇÃO

Neste caso, deve ser realizada a terapia de privação androgênica (ADT), que pode ser cirúrgica, com a orquiectomia, ou medicamentosa, com uso de análogos ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

Um curso breve (duas semanas) de antiandrogênios periféricos deve ser administrado previamente ao análogo LHRH para prevenção de *flare* (aumento da dor óssea). Opções de análogos antiandrogênicos periféricos:

- bicalutamida 50 mg VO 1x ao dia;
- flutamida 250 mg VO 3x ao dia;
- nilutamida 150 mg VO 1x ao dia.

É possível o uso intermitente de ADT com o objetivo de melhora da qualidade de vida do paciente:

- docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas + ADT em pacientes com grande volume de doença;
- abiraterona 1.000 mg/dia + prednisona 5 mg 2x ao dia em pacientes de alto risco, como Gleason ≥ 8, mais de três sítios de metástases ósseas e presença de metástases viscerais.

4.4. CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

A terapia de privação androgênica é a base do tratamento do câncer de próstata avançado; porém, virtualmente todos os pacientes evoluirão para doença resistente à castração.

Nos últimos anos, foram aprovados vários agentes medicamentosos que demonstraram aumento significativo de sobrevida global, mudando o cenário de tratamento da doença nesse contexto. A castração com ADT é mantida, sendo utilizada em associação com esses agentes:

- Regimes de 1ª linha:
 - docetaxel 50 mg/m² EV no D1 e no D15 a cada quatro semanas + prednisona 5 mg VO 2x ao dia; ou docetaxel 75 mg/m² EV a cada três semanas associado a prednisona 5 mg VO 2x ao dia;
 - rádio-223 na dose de 55 kBq/kg a cada quatro semanas, no total de seis doses em pacientes portadores de, pelo menos, dois sítios de metástases ósseas sintomáticas, sem metástases viscerais conhecidas, pré ou pós-docetaxel;
 - abiraterona 1.000 mg ao dia VO em jejum associada a prednisona 5 mg VO 2x ao dia;
 - enzalutamida 160 mg VO 1x ao dia;
- Regimes de 2ª linha (ou mais linhas) após falha do docetaxel:
 - cabazitaxel 20 mg/m² EV a cada três semanas + prednisona 10 mg VO 1x ao dia continuamente;
 - abiraterona 1.000 mg VO em jejum associada a prednisona 5 mg VO 2x ao dia (se não usada previamente);
 - enzalutamida 160 mg/dia (se não usada previamente);
 - rádio-223 na dose de 55 kBq/kg a cada quatro semanas, no total de seis doses.

O uso de biomarcadores, como a variante 7 do receptor de androgênio (AR-V7), é de grande interesse, pois a presença dessa variante pode conferir maior resistência ao uso de novos agentes hormonais e maior taxa de resposta com o uso de taxanos.

Outras opções, baseadas em estudos em Fase II:

- mitoxantrona 12 mg/m² a cada 21 dias associada a prednisona 5 mg 2x ao dia;
- bicalutamida 50 mg/dia, dietilestilbestrol 1 mg/dia, cetoconazol 1.200 mg/dia, prednisona 5 mg 2x ao dia e ciclofosfamida oral 100 mg/dia por 21 dias a cada 28 dias.

4.5. INDICAÇÃO DE USO DE INIBIDORES DE OSTEÓLISE

Pacientes com metástases ósseas devem ser tratados com ácido zoledrônico 4 mg EV a cada 4-12 semanas ou denosumabe 120 mg SC a cada quatro semanas. Apesar de o denosumabe mostrar-se superior, há estudos demonstrando não inferioridade com uso do ácido zoledrônico a cada 12 semanas.

O uso de agentes como o ácido zoledrônico não mostrou benefício no contexto da doença metastática hormônio-sensível.



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. J Urol 2004 Jun; 171 (6 Pt 1): 2122-7

Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2014;371:1028-38.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-33.

Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate - and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol. 2016;34(15):1748-56.

Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1066-73.

Damber JE. Endocrine Therapy for Prostate Cancer. *Acta Oncol.* 2005;44:605-9.

D'amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299(3):289-95.

D'amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Dellacroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(7):821-7.

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.

De Rooij M, Hamoen EH, Wities JA, Barentsz JO, Rovers MM. *Eur Urol* 2016 Aug; 70 (2): 233-45

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of Grading Patterns and proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.

Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.*2016;69(3):428-35.

Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377:813.

Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377:352-60.

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.*

Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):3972-8.

Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467-79.

Huggins C, Stevens J, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209-23.

Humphrey PA. Cancers of the male reproductive organs. In: Stewart BW, Wild CP, editors. *World Cancer Report.* Lyon: World Health Organization; 2014.

Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford D, Liu G, et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:1314-25.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tipos de Câncer: Próstata. [acesso em 17 set 2017. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>.

James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015;67(6):1028-38.

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Impact Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.

Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Sugimura K. Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer. *Int J Urol.* (2014) 21,12-13.

Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. American Society of Clinical Oncology. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1596-605.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines (2017). [acesso em: 13 fev. 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.

Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):617-27.

Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.

Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 International Early Access Program Investigators. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1306-16.

Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 2;376(5):417-428.

Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA, Deufel CL, Choo R. Brachytherapy in the management of prostate cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26(3):491-513.

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.

Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.

Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:3978.

Waxman J, Man A, Hendry WF, Whitfield HN, Besser GM, Tiptaft RC, et al. Importance of early exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6506):1387-8.

Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA.* 2006;296(22):2683-93.



MÓDULO TORÁCICO



PARTE I: TUMORES PULMONARES

Elaboração: Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os tumores primários do pulmão podem se apresentar com diferentes subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma indiferenciado de grandes células, carcinoma de pequenas células e tumores carcinoides, além de outros tipos histológicos mais raros (Katz et al., 2017).

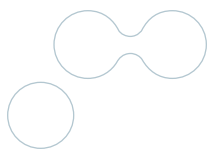
A biópsia é fundamental para o diagnóstico e a definição do tipo histológico, pois possibilita a caracterização do perfil molecular dos adenocarcinomas avançados e dos tumores cujas amostras sejam insuficientes e não permitam a exclusão da presença de um componente adenocarcinomatoso (Katz et al., 2017).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Para a avaliação inicial, sugere-se uma análise laboratorial completa, com hemograma, bioquímica, desidrogenase láctica, enzimas hepáticas, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, creatinina e cálcio sérico (Buzaid et al., 2017).

A tomografia de tórax e abdome superior, a ressonância de crânio e a cintilografia óssea fazem parte da rotina de estadiamento dos tumores primários de pulmão. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) deverá ser considerada caso haja intuito de cirurgia com intenção curativa (especialmente em tumores de estádios IB a III). É importante lembrar que a realização de PET-CT não elimina a necessidade da ressonância de crânio, uma vez que a PET-CT não é um bom exame para avaliação do sistema nervoso central.

Deve ser considerada, ainda, a mediastinoscopia com biópsia linfonodal caso haja, em tomografias ou em PET-CT, linfonodos mediastinais suspeitos de acometimento secundário (Padi-lha et al., 2015).



3. ESTADIAMENTO

O estadiamento dos tumores de não pequenas células se baseia na classificação do *American Joint Committee of Cancer (AJCC)*, ao passo que o estadiamento dos tumores de pequenas células se baseia na classificação do *Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG)*.

Quadro 1: Estadiamento dos tumores de pulmão de não pequenas células.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não avaliável.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor ≤ 3 cm, circundado por pulmão ou pleura visceral, sem invasão proximal além do brônquio lobar. <ul style="list-style-type: none"> • T1a (mi): adenocarcinoma minimamente invasivo, predominantemente lepidico e com ≤ 5 mm de invasão; • T1a: tumor ≤ 1 cm; • T1b: tumor > 1 cm e ≤ 2 cm; • T1c: tumor > 2 cm e ≤ 3 cm.
T2	Tumor > 3 cm e ≤ 5 cm ou com qualquer uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> • envolvimento de brônquio principal, independente da distância da carina, mas sem envolvimento da mesma; • invasão da pleura visceral; • associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar, envolvendo parte ou todo o pulmão. <ul style="list-style-type: none"> • T2a: tumor > 3 cm e ≤ 4 cm; • T2b: tumor > 4 cm e ≤ 5 cm.
T3	Tumor > 5 cm e ≤ 7 cm; ou nódulo tumoral satélite no mesmo lobo do tumor primário; ou invasão das seguintes estruturas: parede torácica, nervo frênico, e pericárdio parietal.
T4	Tumor > 7 cm; ou nódulos tumorais satélites em lobo ipsilateral diferente do tumor primário; ou invasão das seguintes estruturas: diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina.
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis.
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
N1	Metástases em linfonodos peribrônquicos ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.
N2	Metástases em linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais.
N3	Metástases em linfonodos contralaterais mediastinais ou hilares, ipsilaterais ou contralaterais escalenos, ou em linfonodos supraclaviculares.

continua...

continuação

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)			
M0	Ausência de metástase à distância.		
M1	Presença de metástases à distância. <ul style="list-style-type: none"> • M1a: nódulos tumorais separados em lobos contralaterais; nódulos pleurais ou pericárdicos; ou efusão pleural ou pericárdica maligna. • M1b: metástase extratorácica única. • M1c: metástases à distância em órgãos extratorácicos. 		
AGRUPAMENTO TNM SIMPLIFICADO			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase À Distância
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T1-T3	N2	M0
	T4	N0	M0
IIIB	qualquer T	N3	M0
	T4	N2	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2018.

Quadro 2: Estadiamento dos tumores de pulmão de pequenas células.

Doença Limitada	Doença confinada em um único campo de radioterapia, que corresponde aos estádios I-IIIB da classificação TNM (a mesma empregada para câncer de pulmão de não pequenas células), exceto em pacientes com derrame pleural neoplásico, que são considerados portadores de doença extensa.
Doença Extensa	Presença de doença metastática, correspondente ao estágio IV da classificação TNM.

Fonte: Padilha et al., 2015.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento será escolhido de acordo com o estágio da doença, tal como demonstrado nos quadros a seguir.

Quadro 3: Tratamento adjuvante do câncer pulmonar de não pequenas células.

ESTÁDIO PATOLÓGICO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
IA	Apenas seguimento oncológico, sem indicação de quimioterapia (QT) adjuvante.
IB	<ul style="list-style-type: none"> Tumor < 4 cm: seguimento oncológico; Tumor ≥ 4 cm: QT adjuvante por quatro ciclos com: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina + vinorelbina; cisplatina + pemetrexede (apenas em histologia não escamosa); cisplatina + gencitabina; cisplatina + docetaxel; carboplatina + paclitaxel.
II	<ul style="list-style-type: none"> QT adjuvante por quatro ciclos com: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina + vinorelbina; cisplatina + pemetrexede (apenas em histologia não escamosa); cisplatina + gencitabina; cisplatina + docetaxel; carboplatina + paclitaxel.
IIIA	<ul style="list-style-type: none"> N1: QT adjuvante por quatro ciclos com: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina + vinorelbina; cisplatina + pemetrexede (apenas em histologia não escamosa); cisplatina + gencitabina; cisplatina + docetaxel; carboplatina + paclitaxel; N2: QT adjuvante por quatro ciclos (com os mesmos esquemas citados acima) + radioterapia adjuvante.

Fonte: Padilha et al., 2015.

Quadro 4: Tratamento definitivo do câncer pulmonar de não pequenas células.

ESTÁDIO CLÍNICO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
N2 "volumoso"	<p>Realizar ultrassonografia endobrônquica ou mediastinoscopia para avaliar ressecabilidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> ressecável: realizar QT neoadjuvante por quatro ciclos, utilizando os mesmos esquemas citados para tratamento adjuvante;

continua...

continuação

ESTÁDIO CLÍNICO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
N2 "volumoso"	<ul style="list-style-type: none"> irressecável: realizar QT concomitante à radioterapia, com os seguintes esquemas: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina 50 mg/m² (D1, D8, D29 e D36) + etoposídeo 50 mg/m² (D1 ao D5, e D29 ao D33); cisplatina + pemetrexede; carboplatina + paclitaxel.
N3 ou T4 invasivo	Irressecável: realizar QT concomitante à radioterapia, com os esquemas citados acima para N2 irressecável.

Fonte: Padilha et al., 2015.

Quadro 5: Pesquisas adicionais para tratamento do estágio IIIB incurável ou do estágio IV do câncer pulmonar de não pequenas células de acordo com a histologia.

HISTOLOGIA	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> Solicitar: <ul style="list-style-type: none"> teste molecular de EGFR e ALK; PDL-1; pesquisa de mutação T790M em pacientes com EGFR mutado que apresentarem progressão de doença apesar de terapia-alvo. Considerar teste molecular de ROS1 e BRAF.
Carcinoma Espinocelular	<ul style="list-style-type: none"> Solicitar teste molecular de EGFR e ALK se: <ul style="list-style-type: none"> o paciente nunca foi tabagista; o material de biópsia é escasso; a histologia é mista (com componentes de adenocarcinoma). Considerar teste molecular de ROS1 e BRAF. Solicitar PDL-1.

Fonte: Padilha et al., 2015.

Quadro 6: Tratamento do estágio IIIB incurável ou do estágio IV do câncer pulmonar de não pequenas células.

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Expressão de PDL-1 < 50% e EGFR, ALK e ROS-1 negativos	<ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia baseada em platina (em pacientes com bom <i>performance status</i>): <ul style="list-style-type: none"> cisplatina 75 mg/m² (D1) + gencitabina 1.000 mg/m² (D1 e D8) a cada 21 dias; carboplatina AUC 6 (D1) + paclitaxel 175 mg/m² (D1) a cada 21 dias; carboplatina AUC 6 (D1) + docetaxel 75 mg/m² (D1) a cada 21 dias; cisplatina 75 mg/m² (D1) + pemetrexede 500 mg/m² (D1) a cada 21 dias; carboplatina AUC 6 (D1) + pemetrexede 500 mg/m² (D1) a cada 21 dias.

continua...

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Expressão de PDL-1 < 50% e EGFR, ALK e ROS-1 negativos	<ul style="list-style-type: none"> Em histologias não escamosas e sem hemoptise, avaliar a necessidade/ tolerabilidade de associação das quimioterapias citadas acima com o bevacizumabe 15 mg/kg ou 7,5 mg/kg. Em casos nos quais o pemetrexede ou o bevacizumabe forem utilizados, considerar tratamento de manutenção com tais drogas. Em pacientes com <i>performance status</i> ruim, considerar esquemas com monodroga ou combinações sem platinas: <ul style="list-style-type: none"> docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias; gencitabina 1.000 mg/m² (D1, D8) a cada 21 dias; <u>ou</u> gencitabina 800 mg/m² (D1, D8, D15) a cada 28 dias; vinorelbina 25-30 mg/m² (D1, D8) + gencitabina 1.000 mg/m² (D1, D8) a cada 21 dias.
Expressão de PDL-1 ≥ 50% e EGFR, ALK e ROS-1 negativos	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumabe 200 mg (dose fixa) a cada três semanas até progressão ou toxicidade limitante, ou até 35 ciclos; <ul style="list-style-type: none"> não utilizar este tratamento em caso de doenças autoimunes ou fibrose pulmonar crônica.
Expressão de PDL-1 desconhecida e EGFR, ALK e ROS-1 negativos	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabe 3 mg/kg a cada duas semanas até progressão ou toxicidade limitante; <ul style="list-style-type: none"> não utilizar este tratamento em caso de doenças autoimunes ou fibrose pulmonar crônica.
Presença de mutações ativadoras do EGFR	<ul style="list-style-type: none"> erlotinibe 150 mg/dia, via oral, uso contínuo; gefitinibe 250 mg/dia, via oral, uso contínuo; afatinibe 40 mg/dia, via oral, uso contínuo.
Portadores de mutação T790M	<ul style="list-style-type: none"> osimertinibe 80 mg/dia, via oral, uso contínuo.
Portadores de rearranjo ALK ou ROS1	<ul style="list-style-type: none"> crizotinibe 250 mg, 2 x/dia, via oral, uso contínuo; alectinibe, ceritinibe e brigatinibe (ainda não comercializados no Brasil) são opções a serem consideradas.
Portadores de mutação em BRAF V600E	<ul style="list-style-type: none"> dabrafenibe + trametinibe.
Tratamentos subsequentes (após progressão do tratamento de primeira linha)	<ul style="list-style-type: none"> Os tratamentos subsequentes deverão levar em consideração as drogas utilizadas na primeira linha: <ul style="list-style-type: none"> se o paciente realizou primeira linha com quimioterapia, realizará segunda linha com quimioterapia baseada em outras drogas ou com imunoterapia; se o paciente realizou primeira linha com imunoterapia, realizará segunda linha com quimioterapia. Meta-análise do uso de imunoterapia em segunda linha nos pacientes com mutação ativadora de EGFR não demonstrou benefício de sobrevida em comparação com o uso de docetaxel.

Fonte: Padilha et al., 2015.

Quadro 7: Tratamento do câncer pulmonar de pequenas células.

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Doença Limitada	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia concomitantemente à QT: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina 60 mg/m² (D1) + etoposídeo 120 mg/m² (D1 a D3) a cada 21 dias por um total de seis ciclos, desde que não ocorra progressão da doença. • Radioterapia profilática de crânio deverá ser considerada em pacientes que: <ul style="list-style-type: none"> • tenham completado a fase final da quimioterapia sem evidência de progressão da doença; • apresentem <i>performance status</i> de 0 a 2.
Doença Extensa	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia por quatro a seis ciclos (não há benefício comprovado em tratamentos mais longos ou de manutenção). Os esquemas mais utilizados são: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina 60 mg/m² (D1) + etoposídeo 120 mg/m² (D1 a D3) a cada 21 dias por até seis ciclos; • CAV: ciclofosfamida 1.000 mg/m² (D1) + doxorrubicina 50 mg/m² (D1) + vincristina 2 mg (D1) a cada 21 dias por até seis ciclos; • paclitaxel 80 mg/m² (D1, D8, D15) a cada 28 dias – opção para tratamento de segunda linha; • topotecano 4 mg/m² semanalmente – opção para tratamento de segunda linha; • irinotecano 60 mg/m² (D1 e D8) + cisplatina 30 mg/m² (D1 e D8), a cada 21 dias – opção para tratamento de segunda linha. • Radioterapia profilática de crânio deverá ser considerada em pacientes que: <ul style="list-style-type: none"> • tenham completado a fase final da quimioterapia sem evidência de progressão de doença; • apresentem <i>performance status</i> de 0 a 2. • Radioterapia torácica para consolidação de resposta: <ul style="list-style-type: none"> • deve ser considerada para pacientes com bom <i>performance status</i> que responderam adequadamente ao tratamento sistêmico.

Fonte: Padilha et al., 2015.



REFERÊNCIAS

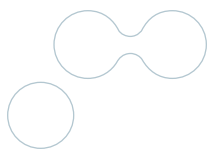
American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid, AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes. 2017; 93-123.

Katz A, Costa FP, Bariani G, et al. Câncer de Pulmão. In: Oncologia Clínica: terapia baseada em evidências. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, 2017; 3. ed. 41-60.

Padilha S, Vianna KCM, et al. Câncer de Pulmão Não Pequenas Células. Protocolos de Tratamento da Oncologia Clínica: Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná. 2015: 93-99.

Padilha S, Vianna KCM, et al. Câncer de Pulmão de Pequenas Células. Protocolos de Tratamento da Oncologia Clínica: Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná. 2015: 100-102.





PARTE II: TIMOMA E CARCINOMA TÍMICO

Elaboração: Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os timomas e carcinomas tímicos representam cerca de 20% das neoplasias mediastinais do adulto. A diferenciação patológica entre timomas e carcinomas tímicos pode ser difícil em alguns casos, sendo possível encontrar amostras das duas histologias em uma mesma lesão neoplásica (Katz et al., 2017).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A tomografia (TC) de tórax é o exame mais importante para o estadiamento dos timomas e carcinomas tímicos; porém, em casos selecionados, a ressonância nuclear magnética do mediastino poderá ser solicitada. Nos carcinomas tímicos, além da TC de tórax, deve-se considerar, também, a realização de tomografias de abdome e pelve para avaliação hepática, suprarrenal e linfonodal, além de cintilografia óssea, caso haja elevação da fosfatase alcalina sérica ou sintomas ósseos (Padilha et al., 2015).

Para a avaliação inicial, sugere-se, ainda, uma análise laboratorial completa, com hemograma, bioquímica, função tireoidiana e marcadores, como alfa-fetoproteína e beta-hCG – estes últimos principalmente para pacientes ainda sem diagnóstico confirmado, visando ao diagnóstico diferencial de outros tumores mediastinais (Katz et al., 2017).

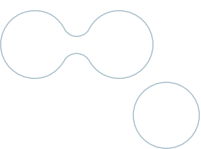
3. ESTADIAMENTO

O estadiamento de timomas e carcinomas tímicos baseia-se na Classificação de Masaoka, demonstrada no quadro a seguir.

Quadro 1: Classificação de Masaoka para estadiamento de timomas e carcinomas tímicos.

ESTÁDIO	CARACTERÍSTICAS	SOBREVIDA EM CINCO ANOS
I	Encapsulado macroscópica e microscopicamente.	95-100%
II	Invasão macroscópica do tecido adiposo ao redor do tumor ou da pleura mediastinal; invasão microscópica capsular.	70-95%
III	Invasão macroscópica de órgãos adjacentes.	50-56%
IVa	Disseminação pleural ou pericárdica.	11%
IVb	Metástases à distância.	11%

Fonte: Padilha et al., 2015.



4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento será escolhido de acordo com o estágio da doença, tal como demonstrado no quadro a seguir:

Quadro 2: Tratamentos recomendados para cada estágio da doença.

ESTÁDIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
I e II	<ul style="list-style-type: none"> • Ressecção cirúrgica completa (linfadenectomia não é padrão; considere-a caso haja suspeita clínica). • Radioterapia (RT) para pacientes que não obtiveram ressecção completa.
III e IVa	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia (QT) neoadjuvante por três ciclos, seguida de cirurgia, RT adjuvante e mais três ciclos de QT adjuvante. Esquema quimioterápico de escolha (antes e após a cirurgia): <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina 30 mg/m² (D1, D2 e D3) a cada 21 dias; • doxorubicina 20 mg/m² (D1, D2 e D3) a cada 21 dias; • ciclofosfamida 500 mg/m² (D1) a cada 21 dias. • Nos pacientes com pouco <i>performance status</i> para tolerar QT, caso o tumor seja tímico e tenha Octreoscan positivo, considerar o uso de octreotide LAR 30 mg a cada duas semanas + prednisona (0,6 mg/kg/dia), por um máximo de 24 semanas.
IVb (Doença Metastática)	<p>Pacientes assintomáticos ou sintomáticos com bom <i>performance status</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esquema PAC por seis ciclos: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina 50 mg/m² (D1) a cada 21 dias; • doxorubicina 50 mg/m² (D1) a cada 21 dias; • ciclofosfamida 500 mg/m² (D1) a cada 21 dias. • esquema ADOC por seis ciclos: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina 50 mg/m² (D1) a cada 21 dias; • doxorubicina 40 mg/m² (D1) a cada 21 dias; • vincristina 0,6 mg/m² (D2) a cada 21 dias; • ciclofosfamida 700 mg/m² (D4) a cada 21 dias. <p>Pacientes sintomáticos com <i>performance status</i> comprometido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esquema carboplatina + paclitaxel por seis ciclos: <ul style="list-style-type: none"> • carboplatina AUC 6 (D1) a cada 21 dias; • paclitaxel 225 mg/m² (D1) a cada 21 dias.

continua...

continuação

IVb (Doença Metastática)	Outros esquemas possíveis, mas com menores taxas de resposta: <ul style="list-style-type: none">• esquema cisplatina + etoposídeo por seis ciclos:<ul style="list-style-type: none">• cisplatina 60 mg/m² (D1) a cada 21 dias;• etoposídeo 120 mg/m² (D1, D2 e D3) a cada 21 dias;• esquema VIP por seis ciclos:<ul style="list-style-type: none">• cisplatina 20 mg/m² (D1, D2, D3 e D4) a cada 21 dias;• etoposídeo 75 mg/m² (D1, D2, D3 e D4) a cada 21 dias;• ifosfamida 1,2 g/m² (D1, D2, D3 e D4) a cada 21 dias;• esquema octreotida + prednisona (apenas para pacientes com timoma e Octreoscan positivo).
-----------------------------	---

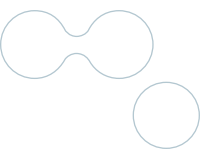
Fonte: Padilha et al., 2015.



REFERÊNCIAS

Katz A, Costa FP, Bariani G, et al. Timoma e Carcinoma Tímico. In: Oncologia Clínica: terapia baseada em evidências. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, 2017; 3. ed.; 68-72.

Padilha S, Vianna KCM, et al. Timoma e Carcinoma Tímico. Protocolos de Tratamento da Oncologia Clínica: Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná. 2015: 104-105.





PARTE III: TUMORES DA TIREOIDE

Elaboração: Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

De acordo com Katz et al. (2017), os tumores de tireoide se classificam em:

- tumores bem diferenciados (TBDT), que incluem os carcinomas papilífero e folicular;
- carcinoma anaplásico;
- carcinoma medular de tireoide;
- carcinoma de células de Hürthle.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

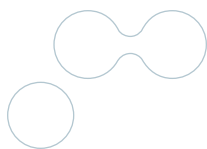
A ultrassonografia cervical é o exame mais importante para o planejamento cirúrgico; porém, nos casos de tumores localmente avançados, a tomografia ou a ressonância magnética do pescoço podem auxiliar melhor na condução do caso. Contudo, deve-se levar em consideração que o uso de contraste iodado poderá retardar a iodoterapia.

A radiografia de tórax pode ser solicitada na investigação de tumores bem diferenciados para o estadiamento inicial e/ou o seguimento oncológico. Entretanto, nos casos de tumores indiferenciados/anaplásicos, deve-se considerar o uso da tomografia computadorizada de tórax ou mesmo da tomografia por emissão de pósitrons – PET-CT (Katz et al., 2017).

Para seguimento oncológico após a tireoidectomia, utilizar a dosagem de tireoglobulina sérica nos carcinomas papilífero, folicular e de células de Hürthle. O carcinoma anaplásico não produz tireoglobulina por ser um tumor indiferenciado. Para o carcinoma medular de tireoide, utilizar a dosagem sérica de calcitonina e do antígeno carcinoembrionário (CEA) no diagnóstico e no seguimento oncológico após a tireoidectomia (Katz et al., 2017).

3. ESTADIAMENTO

O estadiamento dos tumores de tireoide se baseia no Sistema TNM, tal como demonstrado no quadro a seguir. Deve-se enfatizar, porém, que o carcinoma anaplásico de tireoide será sempre classificado como estágio IV, enquanto os tumores localizados são designados como IVA e os avançados, como IVB.



Quadro 1: Estadiamento dos tumores de tireoide.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não avaliável.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1a	Tumor ≤ 1 cm, limitado à glândula.
T1b	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm, limitado à glândula.
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm, limitado à glândula.
T3a	Tumor > 4 cm, limitado à glândula.
T3b	Tumor com extensão extratireoidiana mínima.
T4a	Tumor se estende além da cápsula (subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente).
T4b	Tumor invade a fáscia pré-vertebral ou envolve a carótida ou os vasos mediastinais.
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis.
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
N1a	Linfonodos dos níveis VI ou VII metastáticos (pré-traqueais, paratraqueais e pré-laríngeos ou mediastinal superior). Podem ser uni ou bilaterais.
N1b	Linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (nível I-V) ou retrofaríngeos.
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.

Fonte: AJCC, 2018.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento será escolhido de acordo com o perfil clínico apresentado e as características histológicas do tumor, tal como demonstrado no quadro a seguir.

Quadro 2: Tratamento do câncer de tireoide.

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero ou folicular) com doença localizada	<ul style="list-style-type: none"> Tireoidectomia total (tumores > 1 cm) ou lobectomia (se tumor < 1 cm, unifocal e sem envolvimento linfonodal). Iodoterapia – realizar no pós-operatório em caso de: <ul style="list-style-type: none"> metástase à distância; extensão extratireoidiana; tumor > 4 cm ou tumores entre 1-4 cm que tenham metástases linfonodais ou histologia agressiva. Terapia de supressão do TSH (manter entre 0,5-2,0 mU/L em pacientes de baixo risco; entre 0,1-0,5 em pacientes de risco intermediário; e < 0,1 em pacientes de alto risco).

continua...

continuação

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero ou folicular) com doença metastática	<ul style="list-style-type: none"> • Iodoterapia – em metástases micronodulares ou macronodulares ávidas por iodo. • Inibidores de tirosina quinase (sorafenibe ou levantinibe) nos casos de doença metastática iodorretratária.
Carcinoma anaplásico de tireoide	<p>Opções terapêuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acometimento essencialmente locorregional, sem metástases à distância: realizar cirurgia sempre que possível, seguida ou precedida de radioterapia (RT) concomitante ao paclitaxel 90 mg/m² semanalmente. • Tumores irressecáveis: iniciar paclitaxel 90 mg/m² semanalmente, por três semanas, seguido de RT externa concomitantemente ao paclitaxel. • Metástases à distância: paclitaxel, doxorubicina e cisplatina são as drogas mais utilizadas (isoladamente ou em combinação).
Carcinoma medular de tireoide	<ul style="list-style-type: none"> • Doença localizada (N0 + calcitonina < 400 pg/ml): tireoidectomia total + esvaziamento do compartimento central (nível VI). • Doença localizada (N1 e/ou calcitonina ≥ 400 pg/ml): tireoidectomia total + esvaziamento dos compartimentos central (nível VI) e lateral. • Doença metastática – tratamento sistêmico com: <ul style="list-style-type: none"> • vandetanibe, sorafenibe, motesanibe ou cabozantinibe (tratamento preferencial). • dacarbazina ou doxorubicina apenas se houver progressão significativa da massa tumoral (tratamento opcional).

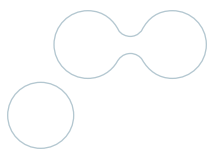
Fonte: Katz et al., 2017.



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Katz A, Costa FP, Bariani G, et al. Câncer de Tireoide. In: Oncologia Clínica: terapia baseada em evidências. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, 2017; 3. ed. 74-81.



PARTE IV: MESOTELIOMAS

Elaboração: Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os mesoteliomas podem se originar da pleura (70-80% dos casos) ou do peritônio (10-20%). Entre os fatores de risco, a exposição ocupacional ao asbesto é o elemento mais relacionado à formação dessas neoplasias (Katz et al., 2017).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Para a avaliação inicial, sugere-se uma análise laboratorial completa, com hemograma, albumina, LDH e funções renal e hepática (Katz et al., 2017).

As tomografias de tórax e abdome (com contraste) são bons métodos para a avaliação desses tumores (Padilha et al., 2015); porém, deve ser considerado o uso de ressonância magnética de tórax com contraste nos casos que exijam planejamento cirúrgico (Katz et al., 2017).

A realização de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) deve ser evitada após procedimentos como a pleurodese (Katz et al., 2017).

3. ESTADIAMENTO

O estadiamento dos mesoteliomas pleurais segue a classificação do *American Joint Committee on Cancer*, conforme o quadro a seguir.

Quadro 1: Estadiamento dos mesoteliomas pleurais.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T1	Tumor limitado à pleura parietal ipsilateral, com ou sem envolvimento das pleuras visceral, mediastinal e 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 e/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 fásia endotorácica, da gordura mediastinal e/ou da 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, da pleura contralateral, de órgãos mediastinais, do pericárdio (com ou sem derrame), da coluna vertebral; e invasão extensa ou multifocal da parede torácica, com ou sem acometimento da costela.

continua...

continuação

LINFONODOS REGIONAIS (N)			
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.		
N1	Acometimento linfonodal broncopulmonar ipsilateral, hilar ou mediastinal.		
N2	Acometimento dos linfonodos mediastinais contralaterais, e dos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais.		
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)			
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Presença de metástases à distância.		
AGRUPAMENTO TNM SIMPLIFICADO			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	qualquer N	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2018.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento será escolhido de acordo com o estágio da doença, tal como demonstrado no quadro a seguir:

Quadro 2: Tratamentos recomendados para cada estágio da doença.

ESTÁDIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Doença ressecável (estádios I, II, e III)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia (QT) neoadjuvante com quatro ciclos à base de: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina 75 mg/m² (D1) + gencitabina 1.000 mg/m² (D1, D8) a cada 21 dias (esquema preferencial); • cisplatina 75 mg/m² (D1) + pemetrexede 500 mg/m² (D1) a cada 21 dias (esquema preferencial); • carboplatina AUC 5 (D1) + pemetrexede 500 mg/m² (D1) a cada 21 dias (esquema preferencial); • gencitabina 1.250 mg/m² (D1, D8, D15) a cada 28 dias (esquema alternativo). • Pleuropneumectomia ou, alternativamente, pleurectomia/decorticação. Linfadenectomia mediastinal deve ser considerada. • Quimioterapia adjuvante (nos mesmos moldes da QT neoadjuvante) está indicada apenas para pacientes que receberam tratamento cirúrgico primário. • Radioterapia (RT) adjuvante pode ser considerada.
Doença metastática ou irressecável (estádio IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com bom <i>performance status</i>: quimioterapia paliativa à base de cisplatina. • Pacientes com <i>performance status</i> inadequado ou com disfunção renal: substituir a cisplatina por carboplatina, ou mesmo suspendê-la. • Pacientes com sintomas locais predominantes: considerar radioterapia local seguida de quimioterapia paliativa. • Pacientes submetidos a drenagem torácica paliativa: considerar radioterapia para a área drenada.
Doença refratária	<ul style="list-style-type: none"> • Se houver <i>performance status</i> adequado, realizar quimioterapia de segunda linha com: <ul style="list-style-type: none"> • gencitabina 1.250 mg/m² (D1, D8, D15) a cada 28 dias; • doxorubicina lipossomal 55 mg/m² (D1) a cada 28 dias; • vinorelbina 30 mg/m² (semanal).

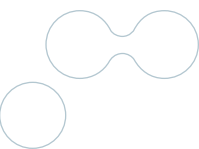
Fonte: Padilha et al., 2015.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Katz A, Costa FP, Bariani G, et al. Mesotelioma da pleura. In: Oncologia Clínica: terapia baseada em evidências. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, 2017; 3. ed. 61-66.

Padilha S, Vianna KCM, et al. Mesotelioma pleural. Protocolos de Tratamento da Oncologia Clínica: Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná. 2015: 103-104.





SISTEMA GASTROINTESTINAL



PARTE I: ESÔFAGO

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

No câncer de esôfago, as duas histologias mais frequentes são o carcinoma epidermoide – CEC (esôfago superior e médio) e o adenocarcinoma (distal).

Os adenocarcinomas tendem a se originar em pacientes obesos e com refluxo gastroesofágico, enquanto os carcinomas epidermoides estão associados ao etilismo e ao tabagismo. Sempre que houver disponibilidade, deve-se indicar suporte nutricional e programa de cessação do tabagismo.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Devem ser realizados: diagnóstico endoscópico com histopatológico, exame físico completo e exames laboratoriais.

Quando houver disponibilidade, a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) deve ser recomendada na avaliação pré-operatória e para planejamento e resposta terapêuticos.

Se a PET-CT não estiver disponível, podem ser realizadas tomografias de tórax e abdome completo com contraste venoso e oral. A ultrassonografia endoscópica (USE) pode ser utilizada para punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de linfonodos suspeitos. Em tumores localizados no esôfago médio, acima da carina, a broncoscopia é obrigatória para exclusão de envolvimento brônquico.

Em pacientes com doença metastática ao diagnóstico, a tomografia computadorizada mostra-se suficiente para avaliação inicial e seguimento terapêutico. Considerar, nesses casos, a realização de pesquisa de instabilidade de microssatélite, bem como pesquisa de HER2 e/ou PD-L1 em pacientes com adenocarcinoma.

3. ESTADIAMENTO

Para o agrupamento em estádios, são importantes o tipo histológico, o grau histológico e a localização. Nos estádios de CEC, são utilizados, juntamente com o Sistema TNM, a localização (L – esôfagos superior, médio e distal) e o grau histológico (Gr – graus 1 a 3) . Nos casos de adenocarcinoma, acrescenta-se Gr apenas.

Os linfonodos regionais foram redefinidos e incluem os linfonodos periesofágicos, desde os cervicais até os celíacos. Quanto maior o número de linfonodos ressecados e avaliados pela patologia, melhor a sobrevida.

Quadro 1: Estadiamento do câncer de esôfago

TUMOR PRIMÁRIO (T)					
TX	Tumor primário não avaliável.				
T0	Sem evidência de lesão primária.				
Tis	Displasia de alto grau.				
T1	<ul style="list-style-type: none"> T1a: tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa. T1b: tumor invade a submucosa. 				
T2	Tumor invade a muscular própria.				
T3	Tumor invade a adventícia.				
T4	<ul style="list-style-type: none"> T4a: tumor ressecável que invade estruturas adjacentes, como pleura, pericárdio ou diafragma. T4b: tumor irresssecável que invade outras estruturas adjacentes, como aorta, corpo vertebral, traqueia, etc. 				
LINFONODOS (N)					
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis.				
N1	Com metástases em um a dois linfonodos regionais.				
N2	Com metástases em três a seis linfonodos regionais.				
N3	Com metástases em sete ou mais linfonodos regionais.				
METÁSTASE (M)					
M0	Sem metástase à distância.				
M1	Com metástase à distância.				
AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO					
Carcinoma Epidermoide					
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase	Grau Histológico	Localização
0	Tis	N0	M0	Gr1	qualquer L
IA	T1	N0	M0	Gr1	qualquer L

continua...

continuação

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase	Grau Histológico	Localização
IB	T1	N0	M0	Gr2-3	qualquer L
	T2-3	N0	M0	Gr1	distal
IIA	T2-3	N0	M0	Gr1	superior/ médio
	T2-3	N0	M0	Gr2-3	distal
IIB	T2-3	N0	M0	Gr2-3	superior/ médio
	T1-2	N1	M0	qualquer Gr	qualquer L
IIIA	T1-2	N2	M0	qualquer Gr	qualquer L
	T3	N1	M0	qualquer Gr	qualquer L
	T4a	N0	M0	qualquer Gr	qualquer L
IIIB	T3	N2	M0	qualquer Gr	qualquer L
IIIC	T4a	N1-2	M0	qualquer Gr	qualquer L
	T4b	qualquer N	M0	qualquer Gr	qualquer L
	qualquer T	N3	M0	qualquer Gr	qualquer L
IV	qualquer T	qualquer N	M1	---	---
Adenocarcinoma					
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase	Grau Histológico	
0	Tis	N0	M0	Gr1	
IA	T1	N0	M0	Gr1-2	
IB	T1	N0	M0	Gr3	
	T2	N0	M0	Gr1-2	
IIA	T2	N0	M0	Gr3	
IIB	T3	N0	M0	qualquer Gr	
	T1-2	N1	M0	qualquer Gr	
IIIA	T1-2	N2	M0	qualquer Gr	
	T3	N1	M0	qualquer Gr	
	T4a	N0	M0	qualquer Gr	
IIIB	T3	N2	M0	qualquer Gr	
IIIC	T4a	N1-2	M0	qualquer Gr	
	T4b	qualquer N	M0	qualquer Gr	
	qualquer T	N3	M0	qualquer Gr	
IV	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer Gr	

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A estratégia terapêutica na doença localizada é definida de acordo com a localização do tumor e o estadiamento.

Quadro 2: Opções de tratamento.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Estádios 0 e I (Tis e T1a)	<ul style="list-style-type: none"> Mucosectomia endoscópica definitiva, com margens livres, ou outras técnicas ablativas. Não há necessidade de tratamento neoadjuvante ou adjuvante.
T1b ou T2 N0; > T2 e/ou N+ (Esôfago superior ou cervical)	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia (RT) de acordo com o serviço local associada a paclitaxel 50 mg/m² EV em 1 h, seguido de carboplatina AUC2 EV semanalmente durante a RT. Outras opções de quimioterapia: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina 75 mg/m² EV em 3 h no D1 das semanas 1 e 5, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV em infusão contínua (IC) do D1 ao D4 durante as semanas 1 e 5 da RT; três ciclos de FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m² EV no D1, DL-leucovorin 200 mg/m² [ou L-leucovorin 100 mg/m²] EV no D1, e 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> no D1 [logo após leucovorin], seguidos de 5-FU 1.600 mg/m² EV IC por 46 h, iniciando no D1, a cada duas semanas) concomitantes à RT, seguidos de três ciclos após a RT.
T1b ou T2 N0 (Esôfago médio)	<ul style="list-style-type: none"> Ressecção cirúrgica. Em pacientes não candidatos à esofagectomia, tratamento combinado definitivo de RT e QT (ver <i>Esôfago superior</i>).
T1b ou T2 N0 (Esôfago distal)	Ressecção cirúrgica.
> T2 e/ou N+ (Esôfagos médio e distal)	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento combinado com RT, de acordo com a rotina do serviço, em associação com paclitaxel 50 mg/m² EV em 1 h, seguido de carboplatina, AUC 2 EV, semanalmente durante a RT. Outras opções de QT incluem: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina 75 mg/m² EV em 3 h no D1 das semanas 1 e 5, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV IC do D1 ao D4 durante as semanas 1 e 5; cisplatina 30 mg/m² EV, seguida de irinotecano 65 mg/m² EV, ambos nos D1, D8, D22 e D29, combinados à RT; três ciclos de FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m² EV no D1, DL-leucovorin 200 mg/m² [ou L-leucovorin 100 mg/m²] EV no D1, 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> no D1 [logo após leucovorin], seguido de 5-FU 1.600 mg/m² EV IC por 46 h no D1 a cada duas semanas) concomitantes à RT, seguidos de três ciclos após a RT.

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
> T2 e/ou N+ (Esôfagos médio e distal)	<ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com adenocarcinoma, particularmente do esôfago distal e da junção gastroesofágica (JGE), pode-se considerar esquema com três drogas ou a QT perioperatória com fluoropirimidina e platina (ver <i>Parte II – Estômago</i>).
Estádio IV	<p>Primeira linha:</p> <ul style="list-style-type: none"> opções: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina 75 mg/m² EV no D1, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV IC do D1 ao D5 a cada 28 dias; oxaliplatina 130 mg/m² EV em 2 h no D1, e capecitabina 1.700 mg/m² VO em duas tomadas por 14 dias a cada três semanas; cisplatina 30 mg/m² EV, e irinotecano 65 mg/m² EV em 90 minutos nos D1 e D8 a cada três semanas para carcinoma epidermoide. considerar paclitaxel 80 mg/m² EV semanalmente em pacientes com índice de desempenho ruim. pacientes com adenocarcinoma de esôfago e de JGE devem receber o tratamento de neoplasia gástrica (ver <i>Parte II – Estômago</i>). <p>Segunda linha ou subsequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> para os adenocarcinomas, ver esquemas de segunda linha na <i>Parte II – Estômago</i>; para os CECs, considerar gencitabina 1.000 mg/m² e vinorelbina 25 mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias; em pacientes com expressão de PD-L1 e/ou MSI-H considerar pembrolizumabe 200 mg EV a cada três semanas.

Fonte: NCCN, 2017



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). Practice & Guidelines. Disponível em: <https://www.asco.org/practice-guidelines>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v50-v57.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 4.2017 – Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

PARTE II: ESTÔMAGO

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

É fundamental o estadiamento cuidadoso dos pacientes para que seja realizada a escolha adequada do tratamento definitivo. O TNM é o fator prognóstico mais importante em câncer gástrico, pois pelo menos 15 linfonodos avaliáveis são necessários para uma previsão correta.

Nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*, é recomendado o tratamento com inibidor da bomba de prótons e terapia antibiótica à escolha do médico assistente.

Pacientes candidatos à gastrectomia devem receber acompanhamento nutricional pré e pós-operatório, em especial nos candidatos a tratamento adjuvante. Recomenda-se a suplementação intramuscular (IM) mensal de vitamina B12 (1.000 mcg) pós-gastrectomia. Esses pacientes devem ser encaminhados, sempre que houver disponibilidade, para suporte nutricional e, caso haja indicação, para o programa de cessação de tabagismo.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Realizar diagnóstico endoscópico com histopatológico, exame físico completo e exames laboratoriais; considerar, ainda, os marcadores tumorais CEA, CA 19.9, CA 125.

Também é necessária a tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve com contraste.

Em pacientes com doença localizada, realizar ultrassonografia endoscópica, quando disponível. Considerar a laparoscopia perioperatória com estudo do lavado peritoneal nos pacientes candidatos a cirurgia.

Nos casos de pacientes com adenocarcinoma, deve ser realizada a pesquisa de hiperexpressão do HER-2 e/ou do PD-L1 na peça cirúrgica e/ou biópsia para avaliação prognóstica e terapêutica em caso de doença metastática e/ou recidiva. Em pacientes com doença metastática, considerar pesquisa de instabilidade de microssatélite (MSI-H).

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento patológico (p) do câncer de estômago.

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
pTis	Carcinoma <i>in situ</i> .		
pT1	<ul style="list-style-type: none"> pT1a: tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa; pT1b: tumor invade a submucosa. 		
pT2	Tumor invade a muscular própria.		
pT3	Tumor penetra o tecido conjuntivo subseroso, mas não invade peritônio visceral ou estruturas adjacentes.		
pT4	<ul style="list-style-type: none"> pT4a: tumor invade serosa (peritônio visceral); pT4b: tumor invade estruturas adjacentes. 		
LINFONODOS (N)			
pN0	Sem metástases linfonodais.		
pN1	Metástases em um a dois linfonodos regionais.		
pN2	Metástases em três a seis linfonodos regionais.		
pN3a	Metástases em sete a 15 linfonodos regionais.		
pN3b	Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais.		
METÁSTASE (M)			
M0	Sem metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	pTis	pN0	M0
IA	pT1	pN0	M0
IB	pT2	pN0	M0
IIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
	pT3	N0	M0
IIB	pT1	pN3	M0
	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1	M0
	pT4a	pN0	M0
IIIA	pT2	pN3	M0
	pT3	pN2	M0
	pT4a	pN1	M0

continua...

continuação

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
IIIB	pT3	pN3	M0
	pT4a	pN2	M0
	pT4b	pN1	M0
	pT4b	pN0	M0
IIIC	pT4a	pN3	M0
	pT4b	pN3	M0
	pT4b	pN2	M0
IV	qualquer pT	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O esquema terapêutico é definido de acordo com o estadiamento clínico e patológico.

Quadro 2: Opções de tratamento.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Tis N0 M0, T1 N0 M0	<ul style="list-style-type: none"> Ressecção cirúrgica exclusiva. Considerar mucosectomia no Tis.
Estádio clínico cT2-4 ou cN+M0	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento quimioterápico perioperatório com o esquema FLOT: <ul style="list-style-type: none"> docetaxel 50 mg/m² EV no D1, 5-FU 2.600 mg/m² EV em 24 h no D1, DL-leucovorin 200 mg/m² (ou L-leucovorin 100 mg/m²) EV no D1, e oxaliplatina 85 mg/m² EV no D1 a cada 14 dias neoadjuvante por quatro ciclos, seguidos de ressecção cirúrgica e quimioterapia (QT) adjuvante por quatro ciclos adicionais.
pT2 N0 (com cirurgia D0 ou D1) ou pT3-4 N0 ou qqTpN+M0 ou doença residual ou irressecável pós-gastrectomia	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes submetidos à ressecção curativa com dissecação D2 e pT2N0, não é recomendado tratamento adjuvante. Para pacientes com pT2N0 e dissecação D0 ou D1 (sobretudo com menos de 16 linfonodos ressecados), os seguintes esquemas são possíveis: <ul style="list-style-type: none"> tratamento adjuvante com QT e radioterapia (RT), com início entre a terceira e a sexta semana após a cirurgia: <ul style="list-style-type: none"> um ciclo de DL-leucovorin 20 mg/m² (ou L-leucovorin 10 mg/m²) EV em <i>bolus</i>, seguido de 5-FU 425 mg/m² EV em <i>bolus</i>, ambos do D1 ao D5;

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
<p>pT2 N0 (com cirurgia D0 ou D1) ou pT3-4 N0 ou qqTpN+M0 ou doença residual ou irressecável pós-gastrectomia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • a partir do D28, RT conforme rotina do serviço local por cinco semanas, combinada com DL-leucovorin 20 mg/m² (ou L-leucovorin 10 mg/m²) EV em <i>bolus</i>, seguidos de 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i>, ambos por quatro dias na primeira semana de RT e por três dias na quinta semana de RT; • um mês após o fim da RT, administrar dois ciclos adicionais de DL-leucovorin 20 mg/m² (ou L-leucovorin 10 mg/m²) EV em <i>bolus</i>, seguidos de 5-FU 425 mg/m² EV em <i>bolus</i>, ambos do D1 ao D5 a cada quatro semanas; • outra opção aceitável é utilizar capecitabina 1.650 mg/m²/dia VO nos dias de RT. • QT adjuvante: XELOX (capecitabina 2.000 mg/m²/dia VO, divididas em duas tomadas, a cada 12 h, por 14 dias, e oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1; combinação repetida a cada três semanas por oito ciclos).
<p>Estádio IV (primeira linha) ou irressecável (cT4 ou cN3M0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • XELOX, CF, XP, FOLFOX, FOLFIRI, mDCF, FLOT: <ul style="list-style-type: none"> • nos pacientes com hiperexpressão de HER-2: adicionar trastuzumabe 8 mg/kg EV (dose de ataque), seguido por 6 mg/kg EV a cada 21 dias; • nos pacientes sem metástase à distância: considerar a possibilidade de cirurgia em indivíduos que se tornam operáveis após a QT; • esquemas quimioterápicos: <ul style="list-style-type: none"> • XELOX (capecitabina 2.000 mg/m²/dia VO, divididas em duas tomadas, a cada 12 h, por 14 dias, e oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1; combinação repetida a cada três semanas); • CF (cisplatina 75 mg/m² no D1, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV IC do D1 ao D4 a cada 28 dias); • XP (capecitabina 2.000 mg/m²/dia VO, divididas em duas tomadas, a cada 12 h, por 14 dias, e cisplatina 80 mg/m² EV no D1; combinação repetida a cada três semanas); • FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m² EV por 2 h no D1, combinada a DL-leucovorin 400 mg/m² [ou L-leucovorin 200 mg/m²] EV por 2 h, seguidos por 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> e 5-FU 2.400 mg/m² EV IC de 46 h a cada duas semanas);

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
<p>Estádio IV (primeira linha) ou irresssecável (cT4 ou cN3M0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m² EV por 90 min no D1, combinado a DL-leucovorin 400 mg/m² [ou L-leucovorin 200 mg/m²] EV por 2 h, seguidos por 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> e 5-FU 2.400 mg/m² EV IC de 46 h a cada duas semanas); • mDCF (docetaxel 40 mg/m² EV no D1, cisplatina 40 mg/m² EV no D3, 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> no D1, DL-leucovorin 400 mg/m² [ou L-leucovorin 200 mg/m²] EV no D1, e 5-FU 2.000 mg/m² EV IC em 48 h a cada 14 dias); • FLOT (oxaliplatina 85 mg/m² EV, docetaxel 50 mg/m² EV, DL-leucovorin 200 mg/m² [ou L-leucovorin 100 mg/m²] EV, seguidos de 5-FU 2.600 mg/m² EV em 24 h a cada duas semanas); • Para pacientes com HER-2 negativo, além dos esquemas quimioterápicos descritos anteriormente, pode-se considerar: <ul style="list-style-type: none"> • EOX (epirrubicina 50 mg/m² EV no D1, oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1, e capecitabina 1.250 mg/m²/dia VO) em duas tomadas, por uso contínuo, repetido a cada três semanas.
<p>Estádio IV (segunda linha ou linhas subsequentes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • irinotecano 150-180 mg/m² EV (isolado ou combinado com fluoropirimidina) a cada duas semanas; • docetaxel 60-75 mg/m² EV a cada 21 dias; • paclitaxel 80 mg/m² EV nos D1, D8 e D15 a cada quatro semanas; • monoterapia com ramucirumabe 8 mg/kg a cada duas semanas ou associado a paclitaxel 80 mg/m² nos D1, D8 e D15. • Em pacientes com MSI-H e/ou adenocarcinoma com PD-L1 positivo, considerar, em linhas subsequentes, o uso de pembrolizumabe 200 mg EV a cada três semanas. • Na escolha dos medicamentos, deve-se dar preferência às drogas ativas que não foram usadas na primeira linha, com exceção de fluoropirimidinas, que podem ser reutilizadas.

Fonte: NCCN, 2017.

REFERÊNCIAS

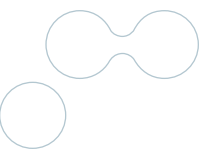
American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). Practice & Guidelines. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.asco.org/practice-guidelines>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 5.2017 – Gastric Cancer. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v38-v49.



PARTE III: PÂNCREAS EXÓCRINO

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de pâncreas exócrino é o tipo histológico mais comum – adenocarcinoma ductal de pâncreas (e seus subtipos). Inicialmente, o tumor de pâncreas deve ser classificado como lesão ressecável ou irressecável.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Devem ser realizados: exame físico completo, tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve com contraste e exames laboratoriais, incluindo CA 19.9 e CEA. Em pacientes com lesão localizada, a ultrassonografia endoscópica, a ressonância magnética (RNM) e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) auxiliam na definição terapêutica.

Em pacientes com doença metastática, considerar, ainda, pesquisa de instabilidade microssatélite (MSI-H).

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do câncer de pâncreas exócrino.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de lesão primária
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , inclusive PanIN III (<i>Pancreatic Intraepithelial Neoplasia</i>).
T1	Tumor limitado ao pâncreas e ≤ 2 cm.
T2	Tumor limitado ao pâncreas e > 2 cm.
T3	Tumor estende-se além do pâncreas, mas não invade o tronco/plexo celíaco ou a artéria mesentérica superior.
T4	Tumor invade o tronco/plexo celíaco ou a artéria mesentérica superior (tumor primário irressecável).
LINFONODOS (N)	
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis.

continua...

continuação

LINFONODOS (N)			
N0	Sem metástases em linfonodos regionais.		
N1	Metástases em linfonodos regionais.		
METÁSTASE (M)			
MX	Metástase à distância não avaliável.		
M0	Sem metástase à distância.		
M1	Com metástase à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	qualquer N	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. ADJUVÂNCIA (T1-3 N0-1 M0)

Nos pacientes submetidos à ressecção completa (mesmo com margem positiva e/ou CA 19.9 elevado no pós-operatório) realizar quimioterapia (QT) sistêmica adjuvante com gencitabina 1.000 mg/m² por 30 minutos nos D1, D8 e D15 associada a capecitabina 1.660 mg/m²/dia em duas tomadas, do D1 ao D21 a cada quatro semanas, por 24 semanas.

Discutir, em casos selecionados de margem positiva, adjuvância com:

- radioterapia (RT) ao término da QT adjuvante associada a 5-FU 500 mg/m²/dia EV em *bolus* por três dias consecutivos no início e ao final da RT; ou
- RT com 5-FU 375 mg/m²/dia por cinco dias consecutivos nas semanas 1 e 5 de RT; ou
- RT com intensidade modulada de feixe (IMRT) combinada a capecitabina 1.600 mg/m²/dia de segunda a sexta-feira durante a RT.

4.2. NEOADJUVÂNCIA

- Doença *borderline* ressecável/clinicamente irressecável (T3-4 N0-1 M0):
 - antes de iniciar tratamento sistêmico, é importante estabelecer o diagnóstico histológico;
 - em pacientes relativamente jovens e sem comorbidades, considerar, inicialmente, o tratamento sistêmico exclusivo com FOLFIRINOX, ou gencitabina com paclitaxel nanoparticulado, ou gencitabina com capecitabina (ver esquema em *Doença Metastática*);
 - se o paciente tiver excelente resposta à QT neoadjuvante, considerar exploração cirúrgica sem radioquimioterapia;
 - caso não haja ótima resposta após a QT (desde que não haja aparecimento de metástase à distância), considerar QT-RT com capecitabina 1.600 mg/m²/dia em duas tomadas, de segunda a sexta-feira, durante a RT. Em seguida, considerar exploração cirúrgica;
 - a RT combinada à QT pode ser considerada tratamento de consolidação após a QT sistêmica exclusiva em pacientes com doença restrita ao pâncreas e não candidatos à cirurgia (doença localmente irressecável).

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

- Primeira linha:
 - pacientes relativamente jovens com as funções hepática (incluindo bilirrubina < 1,5 vez o limite superior da normalidade), renal e hematológica preservadas e excelente índice de desempenho – FOLFIRINOX modificado (oxaliplatina 85 mg/m² em 2 h, DL-leucovorin 400 mg/m² [ou L-leucovorin 200 mg/m²], irinotecano 150 mg/m² em 90 minutos, 5-FU 2.400 mg/m² em 46 h) a cada duas semanas;
 - pacientes não candidatos ao FOLFIRINOX – gencitabina 1.000 mg/m² EV em 30 min nos D1, D8 e D15 a cada quatro semanas como agente único, ou em combinação com capecitabina 1.660 mg/m²/dia VO em duas tomadas por 21 dias a cada quatro semanas (regime GemCap), ou em combinação com paclitaxel nanoparticulado 125 mg/m² EV nos D1, D8 e D15 a cada quatro semanas.
- Segunda linha ou linhas subsequentes:
 - indivíduos previamente tratados com gencitabina – quando disponível, irinotecano lipossomal nanoparticulado 80 mg/m² no D1, DL-leucovorin 400 mg/m² [ou L-leucovorin, 200 mg/m²] no D1, 5-FU 2.400 mg/m² EV IC por 48 h, iniciando no D1, a

cada duas semanas, quando disponível. Alternativas: 5-FU/LV EV IC ou capecitabina, mFOLFOX6 ou XELOX (ver *Parte VII – Colorretal* para doses);

- pacientes previamente tratados com FOLFIRINOX – considerar gencitabina como agente único;
- para pacientes com MSI-H e bom *performance status*, considerar, em linhas subsequentes, pembrolizumabe 200 mg EV a cada três semanas.

Procedimentos cirúrgicos e próteses endoscópicas podem paliar sintomas nos indivíduos com icterícia obstrutiva ou obstrução gástrica pelo tumor. A ressecção de metástases não confere benefício ao paciente.

O uso da RT combinada à QT deve ser reservado a casos selecionados, que necessitem de melhor controle local.



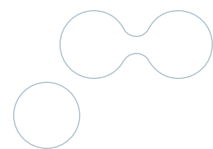
REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). Practice & Guidelines. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.asco.org/practice-guidelines>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 3.2017 – Pancreatic Adenocarcinoma. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.



PARTE IV: VIAS BILIARES

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os tumores da árvore biliar podem ter origem na vesícula biliar, no ducto cístico (carcinoma de vesícula biliar) ou no epitélio dos ductos biliares (colangiocarcinomas). Os colangiocarcinomas, por sua vez, podem ser intra ou extra-hepáticos (hilares e distais).

A ressecção cirúrgica é a estratégia principal no tratamento dessas neoplasias. Contudo, há diferenças no procedimento, uma vez que os colangiocarcinomas extra-hepáticos podem ser hilares (tumores de Klatskin, que envolvem a junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo) ou distais (localizados no ducto hepático comum ou no ducto colédoco).

Os colangiocarcinomas intra-hepáticos podem se originar dos pequenos ductos biliares (colangiocarcinomas periféricos) ou de ductos intra-hepáticos maiores, proximais à bifurcação (colangiocarcinomas intra-hepáticos propriamente ditos).

Embora não sejam exatamente tumores de vias biliares, os tumores da Ampola de Vater também serão discutidos neste capítulo.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A colangioressonância deve ser realizada, preferencialmente, antes da drenagem biliar. Caso o exame não esteja disponível, a tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste é uma alternativa, além da TC de tórax com contraste.

Também devem ser realizados exames laboratoriais com os marcadores tumorais CEA e CA 19.9. Considerar, ainda, sorologias para as hepatites B e C.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do carcinoma de vesícula biliar.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Tumor <i>in situ</i> .

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
T1	<ul style="list-style-type: none"> T1a: tumor invade a lâmina própria; T1b: tumor invade a camada muscular. 		
T2	Tumor invade o tecido conjuntivo perimuscular, sem extensão além da serosa.		
T3	Tumor perfura a serosa ou invade o fígado e/ou um órgão ou estrutura adjacente.		
T4	Tumor invade veia porta principal ou artéria hepática, ou invade múltiplos órgãos ou estruturas extra-hepáticas.		
LINFONODOS (N)			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.		
N0	Ausência de metástases em linfonodos.		
N1	Presença de metástases em linfonodos da região de ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática e/ou veia porta.		
N2	Presença de metástases em linfonodos periaórticos, pericavais, da artéria mesentérica superior e/ou do tronco celíaco.		
METÁSTASE (M)			
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas.		
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	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

Fonte: AJCC, 2010.

Quadro 2: Estadiamento do colangiocarcinoma intra-hepático.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Tumor <i>in situ</i> (tumor intraductal).
T1	Tumor solitário sem invasão vascular.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
T2	<ul style="list-style-type: none"> T2a: tumor solitário com invasão vascular; T2b: múltiplos tumores, com ou sem invasão vascular. 		
T3	Tumor com perfuração do peritônio visceral ou envolvendo as estruturas extra-hepáticas locais por invasão direta.		
T4	Tumor com invasão periductal.		
LINFONODOS (N)			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.		
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais.		
N1	Presença de metástases em linfonodos regionais.		
METÁSTASE (M)			
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas.		
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T4	N0	M0
	qualquer T	N1	M0
IVB	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

Quadro 3: Estadiamento do colangiocarcinoma extra-hepático (peri-hilar).

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor histologicamente confinado ao ducto biliar, com extensão até a camada muscular ou o tecido fibroso.
T2	<ul style="list-style-type: none"> T2a: invasão além da parede do ducto biliar até o tecido adiposo ao redor; T2b: invasão de parênquima hepático adjacente.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
T3	Invasão de ramo unilateral da veia porta ou da artéria hepática.		
T4	Invasão da veia porta principal ou de seus ramos bilateralmente, ou da artéria hepática comum; ou ramificação biliar de segunda ordem bilateralmente; ou ramificação biliar de segunda ordem unilateralmente, com envolvimento da veia porta contralateral ou da artéria hepática.		
LINFONODOS (N)			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.		
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais.		
N1	Presença de metástases em linfonodos regionais (ao longo do ducto cístico, do ducto biliar comum, da artéria hepática e da veia porta).		
N2	Presença de metástases em linfonodos periaórticos, pericavais, da artéria mesentérica superior e/ou do tronco celíaco.		
METÁSTASE (M)			
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas.		
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	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

Fonte: AJCC, 2010.

Quadro 4: Estadiamento do colangiocarcinoma extra-hepático (distal).

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor histologicamente confinado ao ducto biliar.
T2	Invasão além da parede do ducto biliar.
T3	Invasão de vesícula biliar, pâncreas, duodeno ou outros órgãos adjacentes sem o envolvimento do plexo celíaco ou da artéria mesentérica superior.
T4	Invasão do plexo celíaco ou da artéria mesentérica superior.

continua...

continuação

LINFONODOS (N)			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.		
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais.		
N1	Presença de metástases em linfonodos regionais.		
METÁSTASE (M)			
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas.		
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	qualquer N	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

Quadro 5: Estadiamento do carcinoma da Ampola de Vater.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor limitado à Ampola de Vater ou ao Esfíncter de Oddi.
T2	Tumor invade a parede do duodeno.
T3	Tumor invade o pâncreas.
T4	Tumor invade tecidos moles peripancreáticos ou outros órgãos/estruturas adjacentes.
LINFONODOS (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástases em linfonodos.
N1	Metástase em linfonodos regionais.

continua...

continuação

METÁSTASE (M)			
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas.		
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	qualquer N	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 6: Opções de tratamento.

CENÁRIO		TRATAMENTO
Carcinoma de vesícula biliar	T1 Nx M0	Não é indicado tratamento adjuvante.
	T2-4 N0-1 M0	Adjuvância: <ul style="list-style-type: none"> capecitabina 2.000 mg/m²/dia divididos em duas tomadas, do D1 ao D14, a cada 21 dias, por oito ciclos, especialmente na população com ressecção R0; considerar complementação com 5-FU (ou capecitabina) e radioterapia (RT) externa para o leito tumoral e a região linfonodal, sobretudo nos pacientes com margens comprometidas.
Colangiocarcinoma: <ul style="list-style-type: none"> intra-hepático hilar distal 	qqT N0-1 M0	Adjuvância: <ul style="list-style-type: none"> capecitabina 2.000 mg/m²/dia, divididos em duas tomadas, do D1 ao D14, a cada 21 dias, por oito ciclos; considerar tratamento adjuvante com 5-FU (ou capecitabina) e RT externa para o leito tumoral e a região linfonodal.

continua...

continuação

CENÁRIO		TRATAMENTO
<p>Colangiocarcinoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intra-hepático • hilar • distal 	Tumor irressecável	<p>Adjuvância:</p> <ul style="list-style-type: none"> • considerar tratamento combinado de quimioterapia (QT) e RT nos pacientes com colangiocarcinomas extra-hepáticos (distais); • considerar QT sistêmica em pacientes com carcinoma de vesícula biliar (ver esquemas para <i>Doença Metastática</i>).
Carcinoma da Ampola de Vater	> T2 ou N+	<p>Adjuvância:</p> <ul style="list-style-type: none"> • realizar QT sistêmica adjuvante com gencitabina 1.000 mg/m² por 30 min nos D1, D8 e D15, associada a capecitabina 1.660 mg/m²/dia, em duas tomadas, do D1 ao D21, a cada quatro semanas, por 24 semanas; • discutir, em casos selecionados de margem positiva: <ul style="list-style-type: none"> • adjuvância com RT ao término da QT adjuvante associada a 5-FU 500 mg/m²/dia EV em <i>bolus</i> por três dias consecutivos no início e no final da RT; <u>ou</u> • RT com 5-FU 375 mg/m²/dia por cinco dias consecutivos nas semanas 1 e 5 de RT; <u>ou</u> • RT com intensidade modulada de feixe (IMRT) combinada a capecitabina 1.600 mg/m²/dia de segunda a sexta-feira durante a RT.
Doença metastática ou irressecável		<p>Terapêutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gencitabina 1.000 mg/m² EV infundidos em 30 min, e cisplatina 25 mg/m² EV nos D1 e D8 a cada 21 dias; • GEMOX – para pacientes que não podem receber cisplatina: gencitabina 1.000 mg/m² EV infundidos em 100 minutos no D1 e oxaliplatina 100 mg/m² EV no D1 a cada duas semanas; • CAPOX: oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1 e capecitabina 1.000 mg/m² VO 2x/dia do D1 ao D14 a cada três semanas; • GemCap: gencitabina 1.000 mg/m² EV nos D1 e D8 e capecitabina 650 mg/m² VO 2x/dia do D1 ao D14 a cada três semanas.

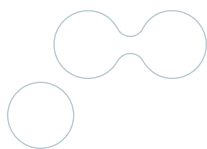
Fonte: NCCN, 2017.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 4.2017 – Gallbladder Cancer, Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Extrahepatic Cholangiocarcinoma. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.





PARTE V: CARCINOMA HEPATOCELULAR

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A avaliação prognóstica dos pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) é fundamental na decisão terapêutica. Este capítulo apresenta uma breve descrição dos diferentes escores prognósticos e suas indicações.

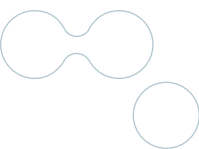
- **Classificação Child-Pugh** – avalia a função hepática em pacientes cirróticos e é usado na recomendação de terapias sistêmicas:

Quadro 1: Classificação *Child-Pugh*.

CRITÉRIO	PONTUAÇÃO		
	1	2	3
Bilirrubina (mg/dl)	1-1,9	2-2,9	> 2,9
TP (RNI)	< 1,7	1,7 a 2,3	> 2,3
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Ascite	ausente	pequena	moderada
Encefalopatia	ausente	grau 1 ou 2	grau 3 ou 4
AVALIAÇÃO			
Classe	A	B	C
Soma dos pontos	5 a 6	7 a 9	10 a 15
Sobrevida em 1 ano	67%	37%	18%

Fonte: AJCC, 2010.

- **Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)** – classificação recomendada para guiar a terapêutica em pacientes com tumores não ressecáveis:
 - Estádio 0 – tumor único < 2 cm; *Child A*;
 - Estádio A – assintomático; tumor único < 5 cm ou três tumores < 3 cm; pode apresentar hipertensão portal ou bilirrubina aumentada;
 - Estádio B – assintomático; *Child A-B*; tumor multinodular, sem invasão vascular ou metástase;
 - Estádio C – sintomático; *Child A-B*; tumor invasivo ou metástases linfonodais ou à distância presentes;
 - Estádio D – sintomas importantes ou *Child C*;
 - Sobrevida – A: 50 a 75% em 5 anos; B: 50% em 3 anos; C: 50% em 6 meses; D: 50% < 3 meses.



- **Model End-Stage Liver Disease (MELD)** – sistema usado para ordenar pacientes em fila de transplante hepático:

$$9,57 \times \log_e (\text{creatinina mg/dl}) + 3,78 \times \log_e (\text{bilirrubina mg/dl}) + 11,20 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43$$

- o escore vai de 6 a 40: do paciente “menos doente” (6) ao “mais comprometido” (40);
- no Brasil, os pacientes só podem ser listados na fila de transplante hepático se apresentarem escore MELD 6 ou superior. Uma vez listado, o paciente com CHC é classificado como em “situação especial” e seu escore MELD é automaticamente ajustado para: 20 quando entra na lista, 24 após três meses em lista, e 29 após seis meses, independentemente dos valores de exames laboratoriais.

Quadro 2: *Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)* – utilizado para prever os desfechos de pacientes com CHC não ressecáveis.

ESCORE	0	1	2
<i>Child-Pugh</i>	A	B	C
Morfologia do tumor	Uninodular e extensão inferior a 50% do parênquima	Multinodular e extensão inferior a 50% do parênquima	Extensão superior a 50% do parênquima
Alfa-fetoproteína	Inferior a 400 ng/dl	Maior ou igual a 400 ng/dl	
Trombose de veia porta	Não	Sim	

Fonte: Buzaid, 2017.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Para a realização do estadiamento do carcinoma hepatocelular, são solicitados exames laboratoriais com prova de função hepática, sorologia para as hepatites B e C, alfa-fetoproteína, além dos seguintes exames de imagem: tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste, ressonância magnética (RNM) de abdome ou TC de abdome com contraste.

A cintilografia óssea deve ser realizada nos pacientes com sintomas ósseos ou nos candidatos a transplante hepático.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 3: Estadiamento do carcinoma hepatocelular.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor solitário sem invasão vascular.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
T2	Tumor solitário com invasão vascular ou múltiplos tumores, nenhum > 5 cm.		
T3	<ul style="list-style-type: none"> • T3a: múltiplos tumores > 5 cm; • T3b: tumor solitário ou múltiplos tumores de qualquer tamanho, envolvendo ramo principal da veia porta ou veia hepática. 		
T4	Invasão direta de órgãos adjacentes (exceto vesícula biliar) ou perfuração do peritônio visceral.		
LINFONODOS (N)			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.		
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais.		
N1	Presença de metástases em linfonodos regionais.		
METÁSTASE (M)			
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	qualquer T	N1	M0
IVB	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Para pacientes não candidatos a transplante ou hepatectomia com lesões de 3-5 cm, as opções, quando disponíveis, são: injeção percutânea de álcool (IPA), ablação por radiofrequência (RFA) e radioterapia estereotáxica (SBRT), embolização simples, quimioembolização (TACE) ou radioembolização (TARE).

Deve-se considerar o tratamento das hepatites de acordo com a rotina dos serviços de infecologia e gastroenterologia.

Quadro 4: Opções de tratamento.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Adjuvância	Não há papel para tratamento adjuvante com sorafenibe nos indivíduos operados ou submetidos à RFA.
Pacientes inoperáveis, doença localizada (BCLC A)	Considerar RFA, IPA ou SBRT.
Pacientes inoperáveis, doença extensa, porém restrita ao fígado e assintomática (BCLC B)	<ul style="list-style-type: none"> Considerar tratamentos intra-arteriais – opções: <ul style="list-style-type: none"> embolização simples (<i>Bland Embolization</i>); QT intra-arterial seguida de embolização (<i>Conventional Transarterial Chemoembolization – cTACE</i>); embolização com microesferas revestidas de QT (<i>Drug-eluting Beads Transarterial Chemoembolization – DEB-TACE</i>); radioembolização com microesferas radioativas ítrio-90 (<i>Y-90 Transarterial Radioembolization – TARE</i>). Pacientes com boa resposta devem ser reavaliados para hepatectomia e transplante. Indivíduos que não se qualificam para tratamentos intra-arteriais podem ser candidatos à radioterapia (RT) ou a tratamento sistêmico com sorafenibe (ver <i>Pacientes inoperáveis, doença irressecável, trombose de veia porta ou doença metastática – BCLC C, a seguir</i>).
Pacientes inoperáveis, doença irressecável, trombose de veia porta extensa ou doença metastática extra-hepática (BCLC C)	<ul style="list-style-type: none"> Primeira linha (Child A ou B): <ul style="list-style-type: none"> sorafenibe 400 mg VO 2x/dia (em jejum) até sinais evidentes de progressão clínica; Segunda linha ou subsequentes: <ul style="list-style-type: none"> <i>Child A</i> – regorafenibe 160 mg VO 1x/dia do D1 ao D21 a cada quatro semanas até progressão. Nos pacientes em uso de sorafenibe, considerar um tempo de descanso de 2 a 4 semanas para o início do regorafenibe; <i>Child A</i> ou <i>B</i> – considerar nivolumabe 3 mg/kg EV a cada duas semanas. Nos pacientes para os quais sorafenibe não está indicado, considerar quimioterapia (QT) sistêmica: <ul style="list-style-type: none"> mFOLFOX6 – oxaliplatina 85 mg/m² EV por 2 h no D1, DL-leucovorin 400 mg/m² (ou L-leucovorin 200 mg/m²) EV no D1 (conjuntamente com oxaliplatina), e 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> (logo após leucovorin), seguido de 5-FU 2.400 mg/m² EV em infusão contínua por 46 h no D1 a cada duas semanas. Em pacientes com carcinoma fibrolamelar e sem cirrose, uma opção é o esquema PIAF-modificado: <ul style="list-style-type: none"> cisplatina 20 mg/m²/dia EV do D1 ao D4, alfainterferona 2b 4 MU/m²/dia SC do D1 ao D4, doxorrubicina 40 mg/m² EV no D1, e 5-FU 400 mg/m² em <i>bolus</i> do D1 ao D4, repetidos a cada quatro semanas por até seis ciclos.
<i>Child-Pugh C</i> (BCLC D)	Suporte clínico.

Fonte: NCCN, 2017.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktopreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 4.2017 – Hepatocellular Carcinoma. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

PARTE VI: INTESTINO DELGADO

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O adenocarcinoma, discutido neste capítulo, costumava representar a maior parte dos tumores malignos primários de intestino delgado. Entretanto, dados atualizados mostram uma mudança nesse cenário, com um predomínio dos tumores neuroendócrinos (44%), seguidos pelos adenocarcinomas (33%), linfomas (15%) e tumores estromais gastrintestinais (GIST – 7%).

O duodeno é o segmento mais frequentemente envolvido, com 55 a 82% dos casos, seguido pelo jejuno e pelo íleo. Os adenocarcinomas duodenais podem ser divididos histologicamente em pancreatobiliar e intestinal, sendo o primeiro subtipo mais comum e de pior prognóstico.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Os exames solicitados para o estadiamento do carcinoma de intestino delgado são: endoscopia digestiva alta, colonoscopia e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome com contraste.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do carcinoma de intestino delgado.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	<ul style="list-style-type: none"> T1a: tumor invade a lâmina própria; T1b: tumor invade a submucosa.
T2	Tumor invade a muscular própria.
T3	Tumor invade a subserosa ou o tecido perimuscular não peritonizado (mesentério ou retroperitônio), com até 2 cm de extensão.
T4	Tumor perfura o peritônio visceral ou invade outras estruturas ou órgãos (incluindo outras alças de intestino delgado e a parede abdominal) ou mais de 2 cm do mesentério ou do retroperitônio.
LINFONODOS (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.

continua...

continuação

LINFONODOS (N)			
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais.		
N1	Metástase em um a três linfonodos regionais.		
N2	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais.		
METÁSTASE (M)			
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas.		
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Presença de metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	qualquer T	N1	M0
IIIB	qualquer T	N2	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 2: Opções de tratamento.

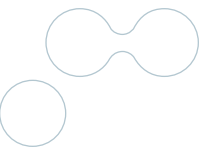
CENÁRIO	TRATAMENTO
Estádio III	Considerar regimes usados na adjuvância em cólon – mFOLFOX6 ou XELOX (ver <i>Parte VII – Colorretal</i>).
Tumor irressecável ou doença metastática	<ul style="list-style-type: none"> • XELOX – capecitabina 750 mg/m² 2x/dia do D1 ao D14, e oxaliplatina 130 mg/m² no D1 a cada 21 dias por seis ciclos; <u>ou</u> • mFOLFOX6 – oxaliplatina 85 mg/m² EV por 2 h no D1, DL-leucovorin 400 mg/m² (ou L-leucovorin 200 mg/m²) EV no D1 (conjuntamente com oxaliplatina), e 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> (logo após o leucovorin), seguido de 5-FU 2.400 mg/m² EV em infusão contínua por 46 h a cada duas semanas por 12 ciclos; • considerar cirurgia paliativa com derivação digestiva em pacientes com sintomas obstrutivos.

Fonte: Buzaid, 2017.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.



PARTE VII: TUMOR COLORRETAL

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O estadiamento da neoplasia colônica inicial é cirúrgico, e o número total de linfonodos analisados pelo patologista é um fator prognóstico importante. A definição “N0” requer, no mínimo, 12 linfonodos avaliados e negativos.

Nas neoplasias do reto, a ressecção total do mesorreto é um fator prognóstico de alta relevância e necessário para a avaliação prognóstica.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Para a avaliação do tumor, os exames necessários são: toque retal; colonoscopia; tomografias (TC) de tórax, abdome e pelve com contraste; exames laboratoriais com função hepática, LDH, CEA e Ca19.9.

Nos tumores do reto, considerar a realização de ultrassonografia endoscópica ou ressonância nuclear magnética da pelve para avaliação adequada do tumor primário (T) e dos linfonodos (N).

Em pacientes com metástases potencialmente ressecáveis, considerar a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) no estadiamento pré-operatório.

Recomenda-se que seja realizado precocemente o estudo da peça cirúrgica para pesquisa de mutação de RAS (KRAS e NRAS) e BRAF, além de pesquisa de instabilidade de microssatélite (MSI-H) com intuito prognóstico e na tentativa de buscar o melhor tratamento nos casos de doença metastática e/ou recidiva.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do câncer colorretal.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor não avaliável.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial ou com invasão de lâmina própria.
T1	Tumor com infiltração na submucosa.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
T2	Tumor com infiltração na muscular própria.		
T3	Tumor com infiltração através da muscular própria até os tecidos pericólicas.		
T4	<ul style="list-style-type: none"> T4a: tumor penetra a superfície do peritônio visceral; T4b: tumor invade diretamente ou está aderido a outros órgãos ou estruturas. 		
<p>Obs.: Também devem ser usadas as seguintes classificações:</p> <ul style="list-style-type: none"> V e L para identificar presença ou ausência de invasão vascular ou linfática, respectivamente; PN para indicar se há invasão perineural sítio-específica. 			
LINFONODOS (N)			
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis.		
N0	Sem metástases linfonodais.		
N1	<ul style="list-style-type: none"> Metástases em um a três linfonodos regionais. N1a: metástase em um linfonodo regional; N1b: metástase em dois a três linfonodos regionais; N1c: depósito de tumor (DT) na subserosa, no mesentério ou nos tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais, sem metástases linfonodais regionais. 		
N2	Metástases em quatro ou mais linfonodos regionais. <ul style="list-style-type: none"> N2a: metástases em quatro a seis linfonodos regionais; N2b: metástases em sete ou mais linfonodos regionais. 		
METÁSTASE (M)			
M0	Sem metástases à distância.		
M1	Metástases à distância. <ul style="list-style-type: none"> M1a: metástase(s) confinada(s) a um órgão ou sítio (p. ex.: fígado, pulmão, ovário, linfonodo não regional); M1b: metástase(s) em mais de um órgão ou sítio, ou no peritônio. 		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	qualquer T	qualquer N	M1a
IVB	qualquer T	qualquer N	M1b

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1 RETO

4.1.1. NEOADJUVÂNCIA – ESTÁDIOS II E III (T3-4 N0 OU T1-4 N1-2)

Realizar radioterapia (RT), conforme protocolo do serviço, combinada à quimioterapia (QT) com capecitabina 1.650 mg/m²/dia VO em duas tomadas, cinco dias por semana em todos os dias de RT, ou DL-leucovorin 20 mg/m² (ou L-leucovorin 10 mg/m²) EV, seguido de 5-FU 350 mg/m²/dia EV em *bolus* por cinco dias nas semanas 1 e 5 de RT.

4.1.2. ADJUVÂNCIA

Considerar tratamento quimioterápico adjuvante após a cirurgia definitiva – a sugestão é de quatro meses para pacientes que receberem tratamento pré-operatório combinado e seis meses para os que receberem tratamento pré-operatório com RT de alta fração sem QT:

- como existe forte correlação entre o estágio patológico TNM após o tratamento neoadjuvante e o prognóstico, considerar mFOLFOX6 ou XELOX em pacientes com linfonodo positivo no espécime cirúrgico (ypN+);
- nos casos de pacientes com ypRC e estágio clínico II pré-RT + QT neoadjuvante, realizar somente seguimento;
- em indivíduos com ypT1N0 ou ypT2N0 e ypRC, mas em estágio clínico III pré-RT + QT neoadjuvante, realizar QT adjuvante com fluoropirimidina isolada (capecitabina ou 5-FU/LV);
- nos pacientes com ypT3N0, a conduta deve ser individualizada: considerar o uso de fluoropirimidina isolada em indivíduos nos quais o anatomopatológico da peça cirúrgica mostre

efeito antitumoral significativo da radioquimioterapia (RT + QT) e realizar esquema baseado em oxaliplatina naqueles cujo anatomopatológico mostre efeito antitumoral pouco expressivo, como yp em estádios II e III.

4.2. CÓLON (ADJUVÂNCIA)

4.2.1. ESTÁDIOS 0 E I

Não há indicação de tratamento adjuvante.

4.2.2. ESTÁDIO II

Pacientes sem fatores de risco e com instabilidade de microssatélite de alta frequência (MSI-H) têm risco baixo de recorrência e não se recomenda a realização de QT adjuvante.

Para pacientes com fatores de risco (tumores primários perfurados ou obstruídos, T4, com células em anel de sinete, aneuploides, pobremente diferenciados, com invasão linfovascular ou perineural, bem como casos com menos de 12 linfonodos regionais analisados), recomenda-se realizar QT adjuvante por seis meses com capecitabina 2.000 mg/m² VO em duas tomadas do D1 ao D14 a cada três semanas por oito ciclos.

São opções para pacientes não candidatos à terapia oral:

- regime *Roswell Park* – DL-leucovorin 500 mg/m² (ou L-leucovorin 250 mg/m²) EV por 2 h, seguido de 5-FU 500 mg/m² EV 1 h após o início de leucovorin, 1x/semana por seis semanas, a cada oito semanas, por três ciclos;
- LV5FU2 – composto de DL-leucovorin 200 mg/m² (ou L-leucovorin 100 mg/m²) em 2 h de infusão, seguido por 5-FU 400 mg/m² em *bolus* e 600 mg/m² em 22 h de infusão contínua por dois dias a cada 14 dias por 12 ciclos;

Se a opção for monoterapia com fluoropirimidina, esse tratamento deve ser indicado somente nos casos com estabilidade de microssatélites (MSS) ou instabilidade de microssatélite de baixa frequência (MSI-L), e considerado apenas nos casos em que a pesquisa de instabilidade microssatélite não esteja disponível.

4.2.3. ESTÁDIO III

Realizar QT adjuvante por três a seis meses, a depender do risco de recorrência:

- três meses para pacientes com tumores T1-T3N1;
- seis meses para pacientes com tumores T4 ou N2.

Os seguintes esquemas de QT são apropriados:

- mFOLFOX6: oxaliplatina 85 mg/m² EV por 2 h no D1, DL-leucovorin 400 mg/m² (ou L-leucovorin 200 mg/m²) EV no D1 (juntamente com oxaliplatina), e 5-FU 400 mg/m² EV em *bolus* (logo após leucovorin) seguido de 5-FU 2.400 mg/m² EV em infusão contínua por 46 h no D1 a cada duas semanas;

- XELOX: capecitabina 2.000 mg/m²/dia divididos em duas tomadas a cada 12 horas por 14 dias, e oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1, repetidas a cada três semanas;
- FLOX (oxaliplatina 85 mg/m² nas semanas 1, 3 e 5 a cada oito semanas, combinada com 5-FU 500 mg/m² e DL-leucovorin 500 mg/m² [ou L-leucovorin 250 mg/m²] EV em *bolus* semanalmente por seis semanas a cada oito semanas) também pode ser considerado quando o tempo de tratamento for de seis meses;

Regimes monoterápicos (ver *Estádio II*) podem ser considerados em situações especiais, como pacientes com comorbidades ou idosos após análise individualizada.

Tendo o paciente se recuperado da cirurgia, a QT adjuvante deve ser iniciada o mais precocemente possível, de preferência no prazo de quatro semanas após a cirurgia.

4.2.4. ESTÁDIO IV (DOENÇA METASTÁTICA)

4.2.4.1. Doença irressecável RAS selvagem (sem possibilidade de cirurgia curativa):

- bevacizumabe 5 mg/kg EV a cada 2 semanas;
- cetuximabe dose de ataque de 400 mg/m² EV, seguida por 250 mg/m² EV semanais ou, alternativamente, na dose de 500 mg/m² EV a cada duas semanas;
- panitumumabe 6 mg/kg EV a cada duas semanas em combinação com FOLFIRI ou mFOLFOX6.

Considerar o início da primeira linha com o inibidor de EGFR (cetuximabe e panitumumabe) em pacientes com tumores do lado esquerdo:

- FOLFIRI: irinotecano 180 mg/m² EV por 90 min, seguido de DL-leucovorin 400 mg/m² (ou L-leucovorin 200 mg/m²) EV por 2 h, com irinotecano, seguido por 5-FU 400 mg/m² EV em *bolus* seguido por 5-FU 2.400 mg/m² EV em infusão contínua por 46 h a cada duas semanas;
- mFOLFOX6: oxaliplatina 85 mg/m² EV por 2 h no D1, DL-leucovorin, 400 mg/m² (ou L-leucovorin 200 mg/m²) EV por 2 h (com oxaliplatina no D1), e 5-FU 400 mg/m² EV em *bolus* no D1 (logo após leucovorin), seguido de 5-FU 2.400 mg/m² EV em infusão contínua por 46 h a cada duas semanas.

Caso a bomba de infusão não esteja disponível, considerar o esquema XELOX (capecitabina 2.000 mg/m²/dia divididos em duas tomadas a cada 12 h por 14 dias, e oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1, repetida a cada três semanas) associado com bevacizumabe 7,5 mg/kg EV a cada três semanas.

Esquema para indivíduos nos quais o uso de bomba de infusão ou de capecitabina não é possível: Nordic FLOX (oxaliplatina 85 mg/m² EV por 2 h no D1, 5-FU 500 mg/m² EV em *bolus* + DL-leucovorin 60 mg/m² [ou L-leucovorin 30 mg/m²] EV em *bolus* nos D1 e D2 a cada duas semanas) associado a bevacizumabe 5 mg/kg EV a cada duas semanas.

São contraindicados esquemas com XELOX e Nordic FLOX em combinação com inibidores de EGFR (cetuximabe e panitumumabe) devido à toxicidade, sobretudo em pacientes idosos.

Os pacientes devem ser tratados até a máxima resposta ou a toxicidade. Considerar a continuação da fluoropirimidina com o anticorpo monoclonal durante a suspensão temporária do outro agente quimioterápico.

Esquema para casos selecionados, com índice de desempenho bom e algum fator de mau prognóstico, como presença de BRAF mutado e volume alto de doença: FOLFOXIRI + bevacizumabe – 5-FU 400 mg/m² EV em *bolus*, DL-leucovorin 400 mg/m² (ou L-leucovorin 200 mg/m²) EV em 2 h no D1, oxaliplatina 85 mg/m² EV em 2 h no D1, irinotecano 165 mg/m² EV em 60 min no D1, seguidos de 5-FU 3.200 mg/m² em infusão venosa contínua por 48 h nos D1 e D2 a cada duas semanas.

Em pacientes idosos, uma boa opção para primeira linha é a capecitabina 2.000 mg/m²/dia divididos em duas tomadas a cada 12 h por 14 dias, com bevacizumabe 7,5 mg/kg EV a cada três semanas.

4.2.4.2. Doença irressecável – RAS mutado (sem possibilidade de cirurgia curativa):

Utilizar o esquema mFOLFOX6 ou FOLFIRI em combinação com bevacizumabe na dose de 5 mg/kg EV no D1 a cada duas semanas.

Caso a bomba de infusão não esteja disponível, considerar o regime XELOX com bevacizumabe. O paciente deve ser tratado até a máxima resposta ou a toxicidade. Nesse ponto, considerar a continuação da fluoropirimidina com o anticorpo monoclonal durante a suspensão temporária do outro agente quimioterápico.

Em pacientes idosos, considerar a combinação de capecitabina com bevacizumabe (ver esquema descrito no item 4.2.4.1 – *Doença irressecável RAS selvagem*).

Em casos selecionados, com índice de desempenho bom e volume alto de doença, considerar FOLFOXIRI + bevacizumabe (ver descrição no item anterior).

4.2.4.3. Doença ressecável

Esquema FOLFOX por apenas dois a três meses, com ou sem adição de anticorpos monoclonais, seguido de ressecção cirúrgica (das metástases e do tumor primário, se presente) e QT adjuvante por três a quatro meses até completar 12 ciclos, incluindo QT neoadjuvante e adjuvante. Caso seja utilizada a opção bevacizumabe, suspender seis semanas antes do procedimento cirúrgico.

Considerar a ressecção cirúrgica seguida de QT adjuvante por 12 ciclos, sobretudo quando as lesões forem muito pequenas ou se houver recidiva com lesão única após alguns anos do tratamento do tumor primário.

Em pacientes com tumores no reto e metástases sincrônicas ressecáveis ou potencialmente ressecáveis, iniciar com tratamento sistêmico seguido de RT+QT para o reto de acordo com protocolo neoadjuvante. Quando possível, considerar cirurgia para doença metastática e para o reto.

4.2.4.4. Terapia de conversão em doença inicialmente irressecável

Realizar QT sistêmica, combinada ou não com anticorpo monoclonal até as lesões se tornarem ressecáveis, seguida de ressecção com intenção curativa. Se for utilizada QT sistêmica sem adição de anticorpo monoclonal, deve-se favorecer mFOLFOX6 ou FOLFOXIRI em pacientes jovens com índice de desempenho bom e sem comorbidades.

Quando a pretensão é instituir tratamento com anticorpo monoclonal combinado à QT, a seleção do tratamento depende do estado do RAS. Em pacientes com RAS selvagem, quando a taxa de resposta é um item importante, favorecer o uso de FOLFIRI ou mFOLFOX6, ambos com cetuximabe ou panitumumabe. Evitar o uso de XELOX com cetuximabe ou panitumumabe.

Para pacientes com mutações de RAS, considerar o esquema FOLFOXIRI ou a combinação de mFOLFOX6 ou FOLFIRI com bevacizumabe.

Em casos selecionados, o esquema FOLFOXIRI + bevacizumabe pode ser considerado. Vale ressaltar que o bevacizumabe deve ser suspenso pelo menos seis semanas antes da cirurgia. Após a cirurgia, favorecer QT sistêmica adjuvante com mFOLFOX6 até completar 12 ciclos de tratamento, incluindo o pré e o pós-cirúrgico.

4.2.4.5 Regimes quimioterápicos de resgate

Como regra geral, pacientes com progressão após tratamento de primeira linha devem receber regime quimioterápico ainda não utilizado (baseado em oxaliplatina ou irinotecano).

Para aqueles com tumores RAS selvagem não tratados na primeira ou na segunda linha com agente anti-EGFR, recomenda-se a introdução de cetuximabe 400 mg/m² EV durante 120 min (dose de ataque na primeira semana), seguido por 250 mg/m² EV durante 60 min semanalmente ou, como alternativa, 500 mg/m² EV a cada duas semanas, ou panitumumabe 6 mg/kg a cada duas semanas, como agentes únicos ou associados à QT com irinotecano ou com FOLFIRI em pacientes previamente tratados com FOLFOX e bevacizumabe na primeira linha. Bevacizumabe também pode ser usado na segunda linha ou mantido com esquema de segunda linha em indivíduos que progrediram com esquema contendo essa droga na primeira linha.

Outras opções para aqueles que receberam regime baseado em oxaliplatina com ou sem bevacizumabe na primeira linha são: aflibercepte combinado a FOLFIRI na dose de 4 mg/kg EV a cada duas semanas, ou ramucirumabe combinado com FOLFIRI na dose de 8 mg/kg EV a cada duas semanas.

Para pacientes politratados, refratários aos tratamentos convencionais, pode-se considerar regorafenibe 160 mg VO ao dia por três semanas em ciclos de quatro semanas.

Em pacientes com MSI-H, considerar, em linhas subsequentes, tratamento com pembrolizumabe 2 mg/kg EV a cada três semanas, ou nivolumabe 3 mg/kg EV a cada duas semanas.

Nos indivíduos resistentes ao tratamento sistêmico e com metástases predominante ou exclusivamente hepáticas, pode-se considerar QT intra-arterial ou radioembolização com **ítrio-90** (se disponível) como tratamento de resgate.



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). Practice & Guidelines. Disponível em: <https://www.asco.org/practice-guidelines>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, Arnold D. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv22-iv40.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 2.2017 – Colon Cancer. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 3.2017 – Rectal Cancer. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

PARTE VIII: CANAL ANAL

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Em sua maioria, os tumores anais têm origem epidérmica, sendo frequentemente curáveis e sensíveis à quimioterapia (QT) e à radioterapia (RT). Os fatores prognósticos mais importantes são o tamanho, o grau de diferenciação, o local e a presença de metástases inguinais sincrônicas.

O adenocarcinoma do canal anal é raro e deve ser tratado como adenocarcinoma de reto baixo.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Deve ser realizado exame clínico retal e inguinal criterioso. Indicar exame ginecológico na mulher como rastreamento para colo de útero, tendo em vista a forte associação com o HPV. Realizar, ainda, tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve com contraste ou ressonância magnética (RNM) de abdome e pelve. Considerar a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) para avaliação de linfonodos e fígado.

Linfonodos inguinais suspeitos devem ser submetidos a punção aspirativa por agulha fina (PAAF); se o resultado for inconclusivo, considerar a realização de biópsia excisional.

Considerar, também, sorologia para HIV e hepatites B e C em pacientes com fatores de risco.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do adenocarcinoma do canal anal.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> – doença de Bowen, lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), neoplasia intraepitelial anal II-III (AIN II-III).
T1	Tumor ≤ 2 cm.
T2	Tumor > 2 e ≤ 5 cm.
T3	Tumor > 5 cm.
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade órgãos adjacentes – por exemplo: vagina, uretra, bexiga (envolvimento isolado do músculo esfíncteriano, da parede do reto, do tecido subcutâneo ou da pele adjacente não são considerados T4).

continua...

continuação

LINFONODOS (N)			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.		
N0	Ausência de metástases em linfonodos.		
N1	Metástases em linfonodos perirretais.		
N2	Metástases em linfonodos unilaterais ilíacos internos e/ou inguinais.		
N3	Metástases em linfonodos perirretais e inguinais e/ou ilíacos internos e/ou inguinais bilaterais.		
METÁSTASE (M)			
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas.		
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Metástases à distância.		
AGRUPAMENTO (TNM)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2-3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	qualquer T	N2	M0
	qualquer T	N3	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 2: Opções de tratamento.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Lesão T-4N0 ou N+	<ul style="list-style-type: none"> RT externa, de acordo com o protocolo do serviço, associada à QT sistêmica: <ul style="list-style-type: none"> mitomicina C 10 mg/m² (não exceder mais de 20 mg por dose) EV no D1, seguida de 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV em infusão contínua do D1 ao D4, ambos nas semanas 1 e 5 da RT;

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
Lesão T-4N0 ou N+	<ul style="list-style-type: none"> • caso não haja acesso à bomba de infusão de 5-FU ou seja da preferência do paciente, recomenda-se substituí-lo por capecitabina 825 mg/m² 2x/dia (meia hora após o café e meia hora após o jantar), somente nos dias de tratamento radioterápico. No regime com capecitabina, a dose de mitomicina C EV é de 12 mg/m² no D1 somente, e não se repete na quinta semana; • em caso de indisponibilidade de mitomicina C, considerar: cisplatina 60 mg/m² EV no D1, seguida de 5-FU 1.000 mg/m² EV em infusão contínua do D1 ao D4 nas semanas 1 e 5 da RT. • Não é necessária a ressecção de lesão residual mínima após o tratamento inicial.
Doença metastática	<ul style="list-style-type: none"> • CF – 5-FU 1.000 mg/m² EV em infusão contínua do D1 ao D4, e cisplatina 100 mg/m² EV no D1 a cada quatro semanas; • TIP – paclitaxel 175 mg/m² E, em infusão de 3, no D1, ifosfamida 1 g/m² EV (com mesna 200 mg/m² EV pré, 4 e 8 h após ifosfamida) do D1 ao D4, e cisplatina 75 mg/m² EV no D1 com suporte de G-CSF e do D7 ao D11 a cada três semanas; • carboplatina AUC 6 EV no D1, e paclitaxel 200 mg/m² EV no D1 a cada três semanas; • mDCF – docetaxel 40 mg/m² EV no D1, cisplatina 40 mg/m² EV no D3, 5-FU 400 mg/m² EV em <i>bolus</i> no D1, DL-leucovorin 400 mg/m² [ou L-leucovorin 200 mg/m²] EV no D1, e 5-FU 2.000 mg/m² EV em infusão contínua por 48 h a cada duas semanas.
Doença residual mínima após tratamento inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Observar com seguimento a cada 6 a 8 semanas. • Realizar ressecção transanal se houver sinais de progressão local.
Doença recorrente	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar biópsia e reestadiamento antes de recorrer à cirurgia. • Considerar o uso de PET-CT para excluir doença metastática. • Ressecção abdominoperineal e linfadenectomia imediata, ou tratamento de resgate com cisplatina 100 mg/m² EV no D1, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV em infusão contínua do D1 ao D4, com um <i>boost</i> de radiação. • Se houver progressão (50% dos casos), seguir com ressecção abdominoperineal associada à linfadenectomia.
Metástase inguinal metacrônica isolada	Considerar dissecação dos linfonodos inguinais seguida de RT combinada à QT de resgate.

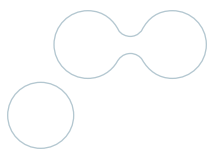
Fonte: NCCN, 2017.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 2.2017 – Anal Carcinoma. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.



PARTE IX: TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL

Elaboração: Alexssandra Lima Siqueira dos Santos – 2º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apesar de corresponder a < 1% de todas as neoplasias gastrointestinais, o tumor estromal do trato gastrointestinal (GIST) é o tumor mesenquimal mais frequente desse trato. Afeta, principalmente, o estômago (50-60%) e o intestino delgado (30-35%), seguidos por cólon e reto (5%), esôfago (< 1%) e, mais raramente, é encontrado em sítios fora do trato gastrointestinal (retroperitônio, omento e mesentério).

Segundo o critério proposto por Joensuu et al. (apud Buzaid et al., 2017), a avaliação prognóstica é feita de acordo com o sítio do tumor primário.

Quadro 1: Critério proposto por Joensuu et al.

CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA			
Grupo de risco	Tamanho (cm)	Atividade mitótica	Sítio primário
Muito baixo	< 2	≤ 5	qualquer
Baixo	2,1-5	≤ 5	qualquer
Intermediário	2,1-5	> 5	gástrico
	≤ 5	6-10	qualquer
	5,1-10	≤ 5	gástrico
Alto	qualquer	qualquer	ruptura tumoral
	> 10	qualquer	qualquer
	qualquer	> 10	qualquer
	> 5	> 5	qualquer
	< 5	> 5	não gástrico
	5,1-10	≤ 5	não gástrico

Fonte: Buzaid, 2017.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Realizar tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve com contraste; considerar, também, a ressonância magnética (RNM) de abdome e pelve.

Em pacientes com doença inicial de estômago, esôfago ou reto, considerar a realização de ecoendoscopia com biópsia. Deve ser evitada a biópsia percutânea em lesões abdominais ressecáveis.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 2: Estadiamento do tumor estromal do trato gastrointestinal.

TUMOR PRIMÁRIO (T)				
T1	Tumor ≤ 2 cm.			
T2	Tumor > 2 e ≤ 5 cm.			
T3	Tumor > 5 e ≤ 10 cm.			
T4	Tumor > 10 cm.			
LINFONODOS (N)				
N1	Presença de metástase linfonodal.			
METÁSTASE (M)				
M1	Presença de metástase à distância.			
GRAU (G)				
G1	Baixo grau: ≤ 5 mitoses por 50 CGA.			
G2	Alto grau: > 5 mitoses por 50 CGA.			
AGRUPAMENTO (TNM)				
Sítio primário estomacal (aplicável também para sítio primário e solitário em omento)				
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase	Grau
IA	T1-2	N0	M0	G1
IB	T3	N0	M0	G1
II	T1-2	N0	M0	G2
	T4	N0	M0	G1
IIIA	T3	N0	M0	G2
IIIB	T4	N0	M0	G2
IV	qualquer T	N1	M0	qualquer G
	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer G
Sítio primário intestinal (aplicável também para localizações mais incomuns, como esôfago, cólon, reto e mesentério)				
I	T1-2	N0	M0	G1
II	T3	N0	M0	G1
IIIA	T1	N0	M0	G2
	T4	N0	M0	G1
IIIB	T2-4	N0	M0	G2
IV	qualquer T	N1	M0	qualquer G
	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer G

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 3: Opções de tratamento.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Doença localizada e ressecável; pacientes com risco alto de recorrência	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia adjuvante (por três anos): imatinibe 400 mg VO/dia, durante a refeição e com copo grande água. • Discutir individualmente o uso de imatinibe nos casos de risco intermediário, uma vez que seu benefício absoluto em termos de sobrevida livre de doença é menor. • Tratamento adjuvante não é recomendado para os portadores de GIST com mutação D842V do PDGFR-alfa, independente do risco. Discutir observação nos pacientes com GIST <i>wild-type</i>.
Doença localmente avançada	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar com imatinibe 400 mg VO/dia (durante a refeição e com copo grande de água) até obter resposta máxima ou o tumor tornar-se ressecável (usualmente, de 6 a 12 meses), seguido de ressecção completa, sempre que possível. • Reintroduzir o imatinibe após a ressecção completa, até concluir pelo menos três anos de tratamento.
Doença recorrente, irressecável ou metastática	<p>Primeira linha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iniciar com imatinibe 400 mg VO/dia (durante a refeição e com copo grande de água), até progressão. Se a análise mutacional estiver disponível, considerar imatinibe 800 mg VO/dia para pacientes com mutação no éxon 9. <p>Segunda linha (refratários a imatinibe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitinibe 50 mg VO/dia (preferencialmente em jejum) por 4 semanas a cada 6 semanas, ou 37,5 mg/dia VO uso contínuo; • como alternativa, aumentar imatinibe para 800 mg VO/dia (durante a refeição e com copo grande de água). <p>Terceira linha (refratários a imatinibe e sunitinibe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • regorafenibe 160 mg VO/dia (com alimentos pouco gordurosos) por 3 semanas a cada 4 semanas; ou • retratamento com imatinibe 400 mg VO/dia; • alternativas: <ul style="list-style-type: none"> • nilotinibe 400 mg VO (em jejum) de 12/12 h, se disponível, ou sorafenibe 400 mg VO (em jejum ou com alimentos pouco gordurosos) de 12/12 h; • outras opções a serem consideradas são: <ul style="list-style-type: none"> • imatinibe 600 mg VO/dia (durante a refeição e com copo grande de água), associado a everolimo 2,5 mg VO/dia (em jejum ou não) ou dasatinibe 70 mg VO (em jejum ou não) de 12/12 h; ou • pazopanibe 800 mg VO/dia.

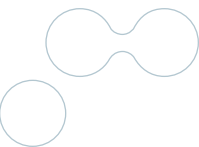
Fonte: NCCN, 2018.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Tumores sólidos. São Paulo: Dendrix; 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 1.2018 – Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.





TRATO GENITOURINÁRIO



PARTE I: RIM

Elaboração: Rosana G. Monteggia – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Classicamente, a estratificação de risco dos pacientes em estágio IV do câncer de rim é efetuada de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), que incluem os seguintes fatores prognósticos adversos: intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que um ano; índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%; desidrogenase láctica maior que 1,5 vez o limite superior; cálcio sérico elevado (corrigido pela albumina); presença de anemia.

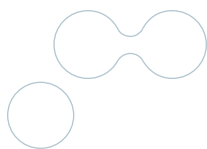
- **Risco baixo:** nenhum fator prognóstico adverso presente; sobrevida global (SG) mediana de 43,2 meses;
- **Risco intermediário:** um ou dois fatores prognósticos adversos presentes; SG mediana de 22,5 meses;
- **Risco alto:** três ou mais fatores prognósticos adversos presentes; SG mediana de 7,8 meses.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

2.1. ESTÁDIOS I, II E III

Recomendação: obter tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve ou, se houver alteração da função renal, radiografia de tórax ou TC de tórax sem contraste, além de ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome e pelve.

Realizar cintilografia óssea em casos de dor óssea ou elevação da fosfatase alcalina e RNM de cérebro se houver sintomas. Caso haja suspeita de envolvimento da veia cava pelo tumor, avaliar com RNM.



2.2. ESTÁDIO IV

Recomendação: realizar TC de tórax, abdome e pelve ou, em caso de alteração da função renal, radiografia de tórax ou TC de tórax sem contraste e RNM de abdome e pelve. Obter, ainda, cintilografia óssea e RNM cerebral.

Considerar tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) em pacientes com sítios duvidosos de metástase ou em lesão de sítio único candidata à metastasectomia.

Embora a positividade da RNM cerebral seja baixa em pacientes assintomáticos, ela é obrigatória para aqueles que serão tratados com interleucina 2 (IL-2) em doses altas ou inibidores de *checkpoint*, já que a necessidade da utilização de cortisona para controle do edema secundário às metástases bloquearia os efeitos terapêuticos desses tratamentos.

Do mesmo modo, tendo em vista o potencial risco de sangramento de metástases cerebrais em indivíduos tratados com a terapia anti-VEGF (sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe), recomenda-se a obtenção de RNM cerebral.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do câncer de rim.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T1	<ul style="list-style-type: none"> T1a: tumor ≤ 4 cm e confinado ao rim; T1b: tumor > 4 e ≤ 7 cm, confinado ao rim.
T2	<ul style="list-style-type: none"> T2a: tumor > 7 e ≤ 10 cm, confinado ao rim; T2b: tumor > 10 cm, confinado ao rim.
T3	<ul style="list-style-type: none"> T3a: tumor se estende para dentro da veia renal ou invade a gordura perirrenal ou a gordura do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota; T3b: tumor se estende para a veia cava inferior, abaixo do diafragma; T3c: tumor se estende para dentro da veia cava, acima do diafragma, ou invade a parede da veia cava.
T4	Tumor ultrapassa a fáscia de Gerota, incluindo a glândula suprarrenal ipsilateral.
LINFONODOS (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais.
N1	Comprometimento linfonodal regional.
METÁSTASE (M)	
M0	Ausência de metástase à distância.
M1	Presença de metástase à distância.

continua...

continuação

ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)				
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase	Sobrevida em 5 anos
I	T1	N0	M0	90%
II	T2	N0	M0	75%
III	T1-2	N1	M0	65%
	T3a-c	N0-1	M0	
IV	T4	N0-1	M0	20%
	qualquer T	N2	M0	
	qualquer T	qualquer N	M1	

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Nos tumores localmente avançados ou em indivíduos com algum grau de insuficiência renal que poderia piorar com a cirurgia, pode-se considerar o tratamento neoadjuvante por 8 a 16 semanas com inibidores do VEGF, sendo necessário descontinuí-lo com pelo menos 36 horas de antecedência ao tratamento cirúrgico.

Nos casos de tumores localmente avançados, há algumas evidências de que o tratamento neoadjuvante é seguro, sem levar ao aumento do número de complicações operatórias significativas nem complicação nas feridas pós-operatórias. Nesse cenário, a droga mais bem estudada é o sunitinibe. Estudo prospectivo demonstrou redução tumoral em 88% dos pacientes tratados com sunitinibe (não RECIST), com mediana de redução do tamanho tumoral de 26%.

4.2. ADJUVÂNCIA

Considerar, como tratamento adjuvante em pacientes selecionados, incluindo casos de doença de risco alto (pacientes com estágio III ou IV), sem comorbidades relevantes e motivados, a utilização de sunitinibe 50 mg VO/dia (não é necessário jejum) por quatro semanas, a cada seis semanas (esquema 4/2) durante um ano.

4.2.1. DOENÇA METASTÁTICA – PRIMEIRA LINHA

- Pazopanibe – monoterapia:
 - pazopanibe (Votrient) 800 mg VO uma vez por dia, administrado uma hora antes ou duas horas após as refeições;

- a dose pode ser reduzida para 600 mg ou 400 mg VO uma vez por dia, dependendo da tolerabilidade, até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou morte.
- Sunitinibe – monoterapia:
 - sunitinibe (Sutent) 50 mg VO uma vez por dia nos dias 1 a 28; de acordo com algumas referências, a dose pode ser diminuída para 37,5 mg ou 25 mg VO uma vez por dia, dependendo da tolerabilidade;
 - ciclos de 42 dias, administrados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Bevacizumabe e Interferon alfa-2a:
 - quimioimunoterapia: bevacizumabe (Avastin) 10 mg/kg IV uma vez a cada duas semanas;
 - interferon alfa-2a (Roferon-A) 9 milhões de unidades SC três vezes por semana; a dose pode ser reduzida para 3 ou 6 milhões de unidades SC três vezes por semana com base na tolerabilidade;
 - interferon alfa-2a administrado por até 52 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável; bevacizumabe administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Cabozantinibe – monoterapia:
 - cabozantinibe (Cabometyx) 60 mg VO uma vez por dia; continuação até progressão ou toxicidade inaceitável.
- Axitinibe – monoterapia:
 - axitinibe (Inlyta) da seguinte forma: 5 mg VO 2x/dia durante, pelo menos, duas semanas. Então, se for bem tolerado e a pressão arterial (PA) não estiver superior a 150/90, aumentar para 7 mg VO 2x/dia. Posteriormente, se continuar sendo bem tolerado e a PA não for superior a 150/90, aumentar para 10 mg VO 2x/dia;
 - a dose pode ser reduzida para 2 a 3 mg VO 2x/dia, se necessário, dependendo da tolerabilidade.
- Doxorubicina e Gencitabina
 - pacientes com doença de características sarcomatoides;
 - quimioterapia com doxorubicina (Adriamicina) 50 mg/m² IV uma vez no D1, e gencitabina (Gemzar) 1.500 mg/m² IV em 30 minutos uma vez no D1;
 - ciclos de 14 dias, administrados até a dose cumulativa de doxorubicina de 300 a 450 mg/m² (dependendo da função cardíaca), progressão da doença ou toxicidade inaceitável;
 - medicamentos de suporte – um dos seguintes:
 - Filgrastim (Neupogen) 5 mcg/kg SC uma vez por dia a partir do D2 ou D3 até o D10;
 - Pegfilgrastim (Neulasta) 6 mg SC uma vez no D2.

- Erlotinibe monoterapia – histologia papilar:
 - erlotinibe (Tarceva) 150 mg VO uma vez por dia, administrado uma hora antes ou duas horas após as refeições;
 - administrar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Erlotinibe e Bevacizumabe
 - quimioterapia com erlotinibe (Tarceva) 150 mg VO uma vez por dia e bevacizumabe (Avastin) 10 mg/kg IV durante 90 minutos uma vez a cada duas semanas. Posteriormente, pode ser reduzido a infusões de 60 e 30 minutos, conforme tolerado;
 - administrar por até 104 semanas, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Everolimo – monoterapia (histologia não células claras):
 - everolimo (Afinitor) 10 mg VO uma vez por dia; a dose pode ser reduzida para 5 mg VO uma vez por dia em caso de toxicidade;
 - administrar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Dose alta (HD) – interleucina-2 (IL-2):
 - IL-2 ou aldesleucina (Proleucina) 600.000 unidades/kg IV a cada 8 horas por até 14 doses por semana nos dias 1 a 5 e 15 a 19;
 - ciclo de 28 dias para até três ciclos;
 - medicamentos de suporte:
 - ciprofloxacina (Cipro) 250 mg VO 2x/dia nos dias 1 a 10 e 15 a 24; toda a terapia anti-hipertensiva deve ser interrompida pelo menos 24 horas antes de cada ciclo;
 - acetaminofeno (Tylenol) 650 mg VO a cada quatro horas;
 - indometacina (Indocin) 25 mg VO a cada seis horas;
 - ranitidina (Zantac) 150 mg VO ou famotidina (Pepcid) 20 mg VO a cada 12 horas;
 - hidroxizina (Atarax) 25 a 50 mg VO a cada seis horas ou difenidramina (Benadryl) 25 mg VO, com frequência a critério médico, para prurido.
 - meperidina (Demerol) 25 a 50 mg VO a cada seis horas para calafrios e rigores;
 - agentes antidiarreicos, antieméticos, ansiolíticos, diuréticos e vasopressores, conforme necessário.
- Interferon alfa-2a – monoterapia:
 - imunoterapia com interferon alfa-2a (Roferon-A):
 - 1ª semana: 3 milhões de unidades SC três vezes por semana;
 - 2ª semana (se a dose anterior for tolerada): 6 milhões de unidades SC três vezes por semana;

- 3ª semana em diante (se a dose anterior for tolerada): 9 milhões de unidades SC três vezes por semana;
- administrar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Regorafenibe – monoterapia:
 - regorafenibe (Stivarga) 160 mg VO uma vez por dia nos dias 1 a 21, administrado durante o jejum ou após uma refeição leve;
 - ciclos de 28 dias, administrados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Sorafenibe – monoterapia:
 - sorafenibe (Nexavar) 400 mg VO 2x/dia; pode ser diminuído para 400 mg VO uma vez por dia ou 400 mg VO em dias alternados, se necessário, devido à toxicidade;
 - continuar até progressão ou intolerância.
- Tensirolimo – monoterapia:
 - tensirolimo (Torisel) 25 mg IV uma vez por semana;
 - medicamentos de suporte:
 - difenidramina (Benadryl), ou bloqueador de H1 semelhante, 25 a 50 mg IV uma vez 30 minutos antes do tensirolimo.

4.2.2. DOENÇA METASTÁTICA – SEGUNDA LINHA

- Axitinib (Inlyta):
 - 5 mg VO 2x/dia durante pelo menos duas semanas;
 - se tolerado e a PA não for superior a 150/90, aumentar para 7 mg VO 2x/dia. Então, se continuar tolerado e a PA não for superior a 150/90, aumentar para 10 mg VO 2x/dia;
 - a dose pode ser reduzida para 2 a 3 mg VO 2x/dia, se necessário, com base na tolerabilidade.
- Cabozantinibe:
 - cabozantinibe (Cabometyx) 60 mg VO uma vez por dia; continuação até progressão ou toxicidade inaceitável.
- Nivolumabe – monoterapia:
 - nivolumabe (Opdivo) 3 mg/kg IV durante 60 minutos no D1;
 - ciclos de 14 dias.
- Everolimo e Lenvatinibe:
 - há progressão dos pacientes após o tratamento com VEGFR TKI;
 - quimioterapia com everolimo (Afinitor) 5 mg VO uma vez por dia, e lenvatinibe (Lenvima) 18 mg VO uma vez por dia;
 - continuação até progressão ou toxicidade inaceitável.

- Lenvatinibe – monoterapia:
 - lenvatinibe (Lenvima) 24 mg VO uma vez por dia;
 - continuação até progressão ou toxicidade inaceitável.
- Everolimo – monoterapia:
 - everolimo (Afinitor) 10 mg VO uma vez por dia; a dose pode ser reduzida para 5 mg VO uma vez por dia, se necessário, com base na tolerabilidade;
 - administrar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Pazopanibe – monoterapia:
 - pazopanibe (Votrient) 800 mg VO uma vez por dia, administrado uma hora antes ou duas horas após as refeições;
 - a dose pode ser reduzida para 600 mg ou 400 mg VO uma vez por dia, dependendo da tolerabilidade;
 - administrar até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do consentimento.
- Sunitinibe – monoterapia:
 - sunitinibe (Sutent) 50 mg VO uma vez por dia nos dias 1 a 28; a dose pode ser diminuída para 37,5 mg ou 25 mg uma vez por dia, dependendo da tolerabilidade;
 - ciclos de 42 dias, administrados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

4.2.3 DOENÇA METASTÁTICA – TERCEIRA LINHA

- Sorafenibe – monoterapia:
 - sorafenibe (Nexavar) 400 mg VO 2x/dia.



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4536-41. Epub 2007 Sep 17.

Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597.

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al.; Meteor Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814-23.

Eisen T, Joensuu H, Nathan PD, Harper PG, Wojtukiewicz MZ, Nicholson S, et al. Regorafenib for patients with previously untreated metastatic or unresectable renal-cell carcinoma: a single-group phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1055-62. Epub 2012 Sep 6.

Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al.; Avoren Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103.

Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 1; 27(13):2305.

Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, Lara PN JR, Mack PC, Dutcher J, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5788-93. Epub 2009 Nov 2.

Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott D, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):761-7. Epub 2011 Feb 6

HemOnc.org - A Free Hematology/Oncology Reference. [acesso em 27 fev 2018]. Disponível em: https://hemonc.org/wiki/Renal_cancer.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al.; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81

Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):475-80. Epub 2009 Dec 14.

Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1287-94. Epub 2013 Oct 25.

Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32 (25):2765-72.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.

Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1473-82. Epub 2015 Oct 22.

Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):286-96. Epub 2014 Feb 17

Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):866-74. Epub 2015 Nov 26.

Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3127-3.

PARTE II: BEXIGA

Elaboração: Rosana G. Monteggia – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Pacientes nos estádios 0 e I são usualmente tratados pelos urologistas.

Nos casos em que não há representação de camada muscular na ressecção transuretral (RTU) inicial e nos pacientes com risco elevado para detecção de doença residual, é recomendada nova RTU. Isso pode ocorrer em até 57% dos pacientes, podendo determinar mudança de tratamento em até 33% dos casos.

Conforme Buzaid (2017), metanálise incluindo seis estudos randomizados com 585 portadores de câncer de bexiga TA de risco médio/alto ou T1 evidenciou menor taxa de recidiva tumoral quando se introduziu o bacilo Calmette-Guerin (BCG) intravesical após a RTU em comparação à RTU isolada (HR=0,30; IC de 95%: 0,21-0,43; p=0,02).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Realizar: cistoscopia sob anestesia geral com RTU do tumor e avaliação da mobilidade da bexiga; radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, ou, ainda, ressonância nuclear magnética (RNM) se houver disfunção renal; e exames laboratoriais para avaliar as funções hepática e renal. A cintilografia óssea está indicada em casos de elevação da fosfatase alcalina ou sintomas. Considerar tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) em casos selecionados de pacientes com doença músculo invasiva.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do câncer de bexiga.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
Ta	Carcinoma papilar não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (CIS).
T1	Invasão de lâmina própria.
T2	<ul style="list-style-type: none"> T2a: invasão da camada muscular superficial (metade interna); T2b: invasão da camada muscular profunda (metade externa).

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)			
T3	• T3a: invasão microscópica do tecido perivesical; • T3b: invasão macroscópica do tecido perivesical (massa extravesical).		
T4	• T4a: invasão de próstata, útero, vagina; • T4b: invasão de parede pélvica ou parede abdominal.		
LINFONODOS (N)			
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.		
N1	Um linfonodo intrapélvico (hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral).		
N2	Múltiplos linfonodos intrapélvicos.		
N3	Envolvimento de linfonodos na íliaca comum.		
METÁSTASE (M)			
M0	Ausência de metástase à distância.		
M1	Presença de metástases à distância.		
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3a-4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
IV	qualquer T	N1-3	M0
	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Em pacientes com tumores T2-4 e/ou N+, considerar quimioterapia (QT) neoadjuvante com um dos esquemas a seguir:

- M-VAC dose densa (metotrexato 30 mg/m² EV no D1, vimblastina 3 mg/m² EV no D2, doxorrubicina 30 mg/m² EV no D2, e cisplatina 70 mg/m² EV no D2 em infusão de 4 h com suporte de G-CSF) repetido a cada duas semanas por 3 a 4 ciclos;

- PCG (paclitaxel 80 mg/m² EV nos D1 e D8, gencitabina 1.000 mg/m² EV nos D1 e D8, e cisplatina 70 mg/m² EV no D1) repetido a cada três semanas por quatro ciclos;
- CG (cisplatina 70 mg/m² EV por 2 h no D1, e gencitabina 1.000 mg/m² EV por 30 min nos D1 e D8) repetido a cada três semanas por quatro ciclos.

Após a QT, são recomendadas a cistectomia radical e a dissecação linfonodal estendida. Em casos selecionados, podem ser consideradas a cistectomia parcial e a dissecação linfonodal estendida.

4.2. ADJUVÂNCIA

Considerar a QT adjuvante com PCG ou M-VAC dose densa por quatro ciclos. Em pacientes com idade elevada, estado geral limitado ou múltiplas comorbidades, considerar CG por quatro ciclos (ver os esquemas em 4.1 – *Neoadjuvância*).

Em casos de pacientes que declinam ou são clinicamente impossibilitados para cirurgia radical, deve-se proceder inicialmente à RTU agressiva objetivando a ressecção tumoral completa. Quatro semanas depois, inicia-se a radioterapia (RT) na dose total de 40 Gy durante quatro semanas (1,8 a 2 Gy ao dia) com cisplatina 70 mg/m² EV por 2 h nos D1 e D22, concomitantemente à RT. Se a resposta clínica for completa, o paciente inicia a fase de consolidação com a terceira dose de cisplatina 70 mg/m² EV, com dose adicional de RT de 20 Gy (1,8 a 2 Gy ao dia).

Caso haja doença residual ao término de qualquer etapa do tratamento, diagnosticada através de biópsias profundas e randômicas sob anestesia, indica-se a cistectomia radical de salvamento.

Como segunda opção em pacientes não candidatos à QT com cisplatina, considerar o esquema de mitomicina C 12 mg/m² EV no D1, e 5-fluorouracila (5-FU) 500 mg/m² EV em 24 h por cinco dias na primeira e na quarta semanas, concomitante à RT.

4.2.1. DOENÇA METASTÁTICA

Opções de tratamento:

- M-VAC dose densa (metotrexato 30 mg/m² EV no D1, vimblastina 3 mg/m² EV no D2, doxorrubicina 30 mg/m² EV no D2, e cisplatina 70 mg/m² EV no D2 em infusão de 4 h com suporte de G-CSF) repetido a cada duas semanas, por 3 a 4 ciclos;
- CG (cisplatina 70 mg/m² EV por 2 h no D1, e gencitabina 1.000 mg/m² EV por 30 min nos D1 e D8) repetido a cada três semanas por quatro ciclos;
- carboplatina AUC 5 EV por 30 min no D1, e gencitabina 1.000 mg/m² EV por 30 min nos D1 e D8, repetidas a cada três semanas;

- carboplatina AUC 5 EV por 30 min no D1, paclitaxel 200 mg/m² EV por 3 h no D1, e gencitabina 800 mg/m² EV nos D1 e D8, repetidos a cada três semanas;
- vinflunina 250 mg/m² EV no D1, em combinação com gencitabina 750 mg/m² (aumentada até 1.000 mg/m² no ciclo 2) EV nos D1 e D8 a cada três semanas;
- atezolizumabe 1.200 mg EV a cada três semanas até progressão;
- pembrolizumabe 200 mg EV a cada três semanas;
- nivolumabe 3 mg/kg EV a cada duas semanas;
- gencitabina 1.200 mg/m² EV nos D1, D8 e D15 a cada quatro semanas (caso tenha sido usado M-VAC como regime prévio);
- paclitaxel 200 mg/m² EV no D1 a cada 3 ou 4 semanas, ou 80 mg/m² EV semanalmente (caso tenha sido usado CG como regime prévio); pemetrexede 500 mg/m² EV por 10 min a cada três semanas (caso o regime prévio tenha sido CG ou esquema baseado em paclitaxel); ifosfamida 1.500 mg/m² EV do D1 ao D5 a cada três semanas, com mesna 300 mg/m² EV 30 min antes, 4 e 8 h após a ifosfamida, do D1 ao D5 (em pacientes expostos a um agente platinante, gencitabina, paclitaxel e pemetrexede).



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al.; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):67-76. Epub 2016 Dec 8.

Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al.; Keynote-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. Epub 2017 Feb 17.

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. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1107-13. Epub 2012 Feb 27.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. São Paulo: Dendrix; 2017. Disponível em: <https://mocbrasil.com/>.

Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1889-94. Epub 2014 May 12.

Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol*. 2007 Jul;52(1):134-41.

Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MP, Heney NM, Sandler HM. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4055-61.

Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009 Apr;73(4):833.

Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1124-9.

Martínez-Piñero JA, Jiménez León J, Martínez-Piñero LJr, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol*. 1990 Mar;143(3):502-6.

Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):863-72.

Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322. Epub 2017 Jan 25.

Sternberg CN, De Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer - Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2638-46.

Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):119-26.



PARTE III: TESTÍCULO

Elaboração: Henrique de Araújo Vianna Träsel – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As neoplasias germinativas de testículo são divididas em seminomatosas e não seminomatosas. Os seminomas se caracterizam por histologia específica, marcadores tumorais geralmente negativos (até 20% dos casos podem apresentar elevação de beta-HCG) e pico de incidência bimodal. As neoplasias não seminomatosas compreendem diversas histologias, como: carcinoma embrionário, neoplasia do saco vitelínico, teratoma maduro e imaturo, e coriocarcinoma. Essas neoplasias se caracterizam por um comportamento mais agressivo do que os seminomas; por conseguinte, geralmente requerem tratamento mais agressivo. Os dois tipos apresentam altas taxas de cura, mesmo na doença metastática.

O tratamento baseia-se no estadiamento sistêmico, que é definido de acordo com a análise anatomopatológica da lesão testicular primária. Os exames requeridos são os marcadores tumorais séricos – alfa-fetoproteína (AFP), desidrogenase láctica (DHL) e unidade beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-HCG) – pré e pós-operatórios, além de exames de imagem.

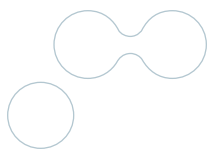
2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A investigação de uma massa testicular suspeita requer, além do exame físico, exames de estadiamento. Os exames necessários antes do tratamento da doença testicular são basicamente laboratoriais. O estadiamento TNM para câncer de testículo requer a dosagem de marcadores tumorais pós-ressecção da lesão testicular primária em tempo hábil para normalização dos marcadores, caso estejam elevados no período pré-operatório. Os marcadores tumorais são: AFP, DHL e beta-HCG quantitativo.

Também deve ser realizada a bioquímica geral: hemograma, plaquetas, provas de função hepática e enzimas hepáticas, função renal e eletrólitos, e provas de coagulação.

Após a realização da ressecção da doença primária (testicular), e conforme o resultado anatomopatológico, os marcadores tumorais devem ser repetidos 28 dias depois da cirurgia (se estiverem elevados no pré-operatório) e os exames de imagem devem ser realizados de acordo com as considerações a seguir:

- Seminoma puro (histologia compatível e AFP negativa, com ou sem elevação de beta-HCG):
 - tomografia de abdome e pelve com contraste;



- raio-X de tórax;
- tomografia de tórax com contraste (recomendada em caso de alteração na tomografia de abdome e pelve ou no raio-X de tórax);
- ressonância de encéfalo em caso de suspeita clínica de metástase encefálica;
- marcadores tumorais 28 dias após a realização da cirurgia;
- Neoplasia germinativa não seminomatosa (NGNS):
 - tomografia de abdome, pelve e tórax com contraste;
 - marcadores tumorais 28 dias após a realização da cirurgia;
 - ressonância de encéfalo em caso de suspeita clínica de metástase encefálica.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento TNM das neoplasias germinativas de testículo.

TUMOR PRIMÁRIO Estadiamento patológico (pT)	
pTX	Tumor primário não pode ser avaliado.
pT0	Sem evidência de tumor primário.
pTis	Tumor <i>in situ</i> .
pT1	Tumor limitado ao testículo (incluindo invasão de <i>rete testis</i>) sem invasão linfovascular: <ul style="list-style-type: none"> • pT1a: < 3 cm; • pT1b: 3 cm.
pT2	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor limitado ao testículo (incluindo invasão de <i>rete testis</i>) com invasão linfovascular; <u>ou</u> • Tumor invadindo tecidos moles hilares ou epidídimo, ou invadindo a camada visceral que reveste a superfície externa da túnica albugínea com ou sem invasão linfovascular.
pT3	Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão linfovascular.
pT4	Tumor invade o escroto com ou sem invasão linfovascular.
LINFONODOS REGIONAIS Estadiamento clínico (cN) e Estadiamento patológico (pN)	
cNX / pNX	Linfonodos não podem ser avaliados.
cN0 / pN0	Sem metástases linfonodais.
cN1 / pN1	Metástase em massa linfonodal de 2 cm ou múltiplos linfonodos menores de 2 cm.
cN2 / pN2	Metástase em massa linfonodal > 2 cm, mas < 5 cm; ou múltiplos linfonodos > 2 cm, mas < 5 cm.
cN3 / pN3	Metástase em massa linfonodal > 5 cm.

continua...

continuação

METÁSTASE À DISTÂNCIA	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância. <ul style="list-style-type: none"> M1a: metástase retroperitoneal não linfonodal ou metástase pulmonar. M1b: metástase visceral não pulmonar.
MARCADORES SÉRICOS	
SX	Marcadores não avaliados ou não realizados.
S0	Marcadores normais.
S1	DHL < 1,5 x VR e hCG < 5.000 mIU/mL e AFP < 1.000 ng/mL.
S2	DHL 1,5 - 10 x VR ou hCG 5.000 - 50.000 mIU/mL ou AFP 1.000 - 10.000 ng/mL.
S3	DHL > 10 x VR ou hCG > 50.000 mIU/mL ou AFP > 10.000 ng/mL.

Fonte: AJCC, 2018.

*Legenda: VR – valor de referência.

Quadro 2: Classificação de risco para doença avançada (após orquiectomia).

RISCO	NÃO SEMINOMA	SEMINOMA
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> Tumor primário testicular ou retroperitoneal; E Ausência de metástases não pulmonares; E Marcadores pós-orquiectomia – todos: <ul style="list-style-type: none"> AFP < 1.000 ng/mL; hCG < 5.000 IU/L; DHL < 1,5 x LSN. 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer sítio primário; E Ausência de metástases não pulmonares; E Marcadores: <ul style="list-style-type: none"> normal AFP; qualquer hCG; qualquer DHL.
Intermediário	<ul style="list-style-type: none"> Tumor primário testicular ou retroperitoneal; E Ausência de metástases não pulmonares; E Marcadores pós-orquiectomia – qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> AFP 1.000 - 10.000 ng/mL; hCG 5.000 - 50.000 IU/L; DHL 1,5-10 x LSN. 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer sítio primário; E Metástases viscerais não pulmonares; E Marcadores: <ul style="list-style-type: none"> normal AFP; qualquer hCG; qualquer DHL.

continua...

continuação

RISCO	NÃO SEMINOMA	SEMINOMA
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primário mediastinal; ou • Metástases viscerais não pulmonares; ou • Marcadores pós-orquiectomia – qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • AFP > 10.000 ng/mL; • hCG > 50.000 IU/L; • DHL > 10 x LSN. 	Não se aplica

Fonte: International Germ Cell Consensus Organization, 1997.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Não se aplica.

4.2. ADJUVÂNCIA E DOENÇA METASTÁTICA

4.2.1. SEMINOMA

- Estádios IA e IB:
 - carboplatina AUC 7 x 1 ou x 2.
- Estádios IIA, IIB, IIC risco baixo, III risco baixo:
 - BEP x 3:
 - bleomicina 30 unidades IV em *bolus* no D1, no D8 e no D15;
 - etoposídeo 100 mg/m² IV em NaCl 0,9% 500 ml em 30 min do D1 ao D5;
 - cisplatina 20 mg/m² IV em 60 min do D1 ao D5;
 - +- filgrastima 5 mcg/kg SC do D7 ao D16, ou pegfilgrastima 6 mg SC no D7;
 - ciclos a cada 21 dias;
 - ou

- EP x 4:
 - etoposídeo 100 mg/m² IV em NaCl 0,9% 500 ml em 30 min do D1 ao D5;
 - cisplatina 20 mg/m² IV em 60 min do D1 ao D5;
 - +- filgrastima 5 mcg/kg SC do D7 ao D16 ou pegfilgrastima 6 mg SC no D7;
 - ciclos a cada 21 dias.
- Estádios IIC risco intermediário, III risco intermediário:
 - BEP x 4; ou
 - VIP x 4:
 - etoposídeo 75 mg/m² IV do D1 ao D5;
 - mesna 120 mg/m² IV em *bolus* antes da ifosfamida no D1;
 - mesna 1.200 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D5 (quando disponível, mesna poderá ser utilizada por via oral, observando-se a equivalência de doses e tempo de uso);
 - ifosfamida 1.200 mg/m² IV do D1 ao D5;
 - cisplatina 20 mg/m² IV em 60 min do D1 ao D5;
 - filgrastima 5 mcg/kg SC do D7 ao D16, ou pegfilgrastima 6 mg SC no D7;
 - ciclos a cada 21 dias.

4.2.2. NÃO SEMINOMA

- Estádio IA: BEP x 1;
- Estádio IB: BEP x 1 ou x 2;
- Estádio IIA S0: BEP x 3, EP x 4;
- Estádio IIB S0: BEP x 3, EP x 4;
- Estádios IA, IB, IIA, IIB – inicialmente tratados com linfadenectomia retroperitoneal:
 - pN0 – vigilância;
 - pN1 – BEP x 2 ou EP x 2;
 - pN2 – BEP x 2 ou EP x 2;
 - pN3 – BEP x 3 ou EP x 4;

- Estádios risco baixo – IS, IIA S1, IIB S1, IIC, IIIA:
 - BEP x 3;
 - EP x 4;
- Estádio risco intermediário – IIIB:
 - BEP x 4;
 - VIP x 4;
- Estádio risco alto – IIIC:
 - BEP x 4;
 - VIP x 4.

4.2.3. SEMINOMA E NÃO SEMINOMA (SEGUNDA LINHA EM DOENÇA METASTÁTICA)

- VeIP x 4:
 - vimblastina 0,11 mg/kg (dose máxima 2 mg) IV em *bolus* no D1 e no D2;
 - mesna 400 mg/m² IV 8/8 h do D1 ao D5 (quando disponível, a mesna poderá ser utilizada por via oral, observando-se a equivalência de doses e o tempo de uso);
 - ifosfamida 1.200 mg/m² IV do D1 ao D5;
 - cisplatina 20 mg/m² IV do D1 ao D5;
 - filgrastima 5 mcg/kg SC do D7 ao D16, ou pegfilgrastima 6 mg SC no D7;
 - ciclos a cada 21 dias.
- TIP x 4:
 - paclitaxel 250 mg/m² IV no D1;
 - mesna 500 mg/m² IV antes, 4 e 8 horas após a dose de ifosfamida do D2 ao D5;
 - ifosfamida 1500 mg/m² IV do D2 ao D5;
 - cisplatina 25 mg/m² IV do D2 ao D5;
 - ciclos a cada 21 dias.
- Quimioterapia de alta dose + resgate com transplante autólogo de medula óssea:
 - carboplatina 700 mg/m² IV;
 - etoposídeo 750 mg/m² IV;

- administrar nos D5, D4, D3 antes do transplante autólogo de medula óssea por dois ciclos. O segundo ciclo se inicia após a recuperação das contagens de granulócitos e plaquetas.
- TI-CE:
 - paclitaxel 200 mg/m² IV infusão por 24 horas no D1;
 - mesna 1.000 mg/m² IV antes da ifosfamida, 500 mg/m² IV 4 e 8 horas após a dose de ifosfamida do D2 ao D4;
 - ciclos a cada 14 dias x 2;
 - seguido por:
 - carboplatina AUC 7-8 IV em 60 min do D1 ao D3;
 - etoposídeo 400 mg/m² IV do D1 ao D3;
 - transplante autólogo de medula óssea no D14 e no D21 x 3 ciclos.

4.2.4. SEMINOMA E NÃO SEMINOMA (ALÉM DA SEGUNDA LINHA DA DOENÇA METASTÁTICA)

- GemOx x 4 - 6:
 - gencitabina 1.000 mg/m² IV em 30 min no D1 e no D8;
 - oxaliplatina 130 mg/m² IV em 120 min no D1;
 - ciclos a cada 21 dias.
- GT x 4 - 6:
 - gencitabina 1.000 mg/m² IV em 30 min no D1, no D8 e no D15;
 - paclitaxel 100 mg/m² IV em 60 min no D1, no D8 e no D15;
 - ciclos a cada 28 dias.
- GOP x 8 (dois ciclos além da melhor resposta):
 - gencitabina 800 mg/m² IV em 30 min no D1 e no D8;
 - oxaliplatina 130 mg/m² IV em 120 min no D1;
 - paclitaxel 80 mg/m² IV em 60 min no D1 e no D8
 - ciclos a cada 21 dias.
- etoposídeo (oral):
 - etoposídeo 50 mg/m² VO do D1 ao D21;
 - ciclos a cada 28 dias.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 1993 Apr;11(4):598-606.

Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al; German Testicular Cancer Study Group. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):448-53.

Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):513-6.

Einhorn LH, Williams SD, Chamness A. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348.

Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, Greco FA. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol.* 1989 Mar;7(3):387-91.

Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28:1706-1713.

International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15(2): 594-603.

Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular 3 germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555.

Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988;109:540-546.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2017 – Testicular Cancer. [acesso em 15 jan 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

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. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1287-93.

Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol.* 2004 Mar;15(3):493-7.



SISTEMA GINECOLÓGICO

O câncer pode ocorrer em qualquer parte do sistema reprodutor feminino: vulva, vagina, colo do útero, útero, tubas uterinas ou ovários; são os chamados cânceres ginecológicos. A doença pode acometer somente o órgão primário ou se estender a linfonodos regionais por disseminação linfática e a outros órgãos à distância por disseminação hematogênica.

No Brasil, a neoplasia ginecológica mais incidente, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), é o câncer de colo uterino, seguido de endométrio e ovário, todos entre as dez neoplasias mais incidentes em mulheres. Já em relação à mortalidade, o câncer de ovário é o responsável pelo maior número de mortes por câncer ginecológico (INCA, 2017).

Conforme o sítio primário e o tipo histológico, as neoplasias ginecológicas têm prognósticos diferentes e tratamentos específicos, que serão discutidos a seguir.



PARTE I: CÂNCER DE OVÁRIO (EPITELIAL)

Elaboração: Aline Marli Wagner – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Estima-se que o câncer de ovário tenha sido o sétimo mais incidente em mulheres brasileiras no ano de 2016. Trata-se da mais comum causa de morte por câncer ginecológico: cerca de 3/4 dos casos registrados apresentam-se em estágio avançado no momento do diagnóstico (INCA, 2017).

Segundo Robboy (2009, p. 601), a maioria das malignidades do ovário (95%) é derivada de células epiteliais; o restante se origina de outros tipos celulares ovarianos (tumores de células germinativas e tumores do cordão sexual-estroma).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

No estadiamento do câncer de ovário epitelial, são realizados, além da anamnese e do exame físico, os seguintes exames: CA 125, radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve, TC de tórax (exame complementar em caso de alteração na radiografia de tórax). Na presença de derrame de pleura, deve-se sempre proceder à análise citopatológica do líquido pleural.

3. ESTADIAMENTO

Os quadros 1, 2, 3 e 4, a seguir, apresentam o estadiamento do câncer de ovário segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Quadro 1: Definição do tumor primário (T).

CATEGORIA T	ESTÁDIO FIGO	CRITÉRIO T
TX	---	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	---	Sem evidência de tumor primário.
T1	I	Tumor limitado ao ovário (um ou ambos) ou à tuba uterina (uma ou ambas).
T1a	IA	Tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou à superfície da tuba uterina: células malignas ausentes em ascite ou lavado peritoneal.
T1b	IB	Tumor limitado a um ou ambos os ovários (cápsula intacta) ou às tubas uterinas: ausência de tumor na superfície do ovário ou das tubas uterinas; células malignas ausentes em ascite ou lavado peritoneal.
T1c	IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou às tubas uterinas, com qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • T1c1 – IC1: Extravasamento cirúrgico; • T1c2 – IC2: Ruptura da cápsula antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou da tuba uterina; • T1c3 – IC3: Células malignas na ascite ou no lavado peritoneal.
T2	II	Tumor envolve um ou ambos os ovários ou tubas uterinas, com extensão além da cavidade pélvica; ou câncer primário peritoneal.
T2a	IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou nas tubas uterinas e/ou nos ovários.
T2b	IIB	Extensão e/ou implantes em outros tecidos pélvicos.

continua...

continuação

CATEGORIA T	ESTÁDIO FIGO	CRITÉRIO T
T3	III	Tumor envolve um ou ambos os ovários ou tubas uterinas; ou câncer primário peritoneal, com metástase peritoneal fora da pelve confirmada microscopicamente; e/ou metástase para linfonodos retroperitoneais (pélvicos e/ou para-aórticos).
T3a	IIIA2	Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da cavidade pélvica) com ou sem metástase para linfonodo retroperitoneal.
T3b	IIIB	Metástase peritoneal macroscópica além da pelve com 2 cm ou menos na maior dimensão, com ou sem metástase para linfonodo retroperitoneal.
T3c	IIIC	Metástase peritoneal macroscópica além da pelve com mais de 2 cm na maior dimensão, com ou sem metástase para linfonodo retroperitoneal (inclui extensão do tumor para a cápsula do fígado e do baço, com ou sem envolvimento parenquimal do mesmo órgão).

Fonte: AJCC, 2017.

Quadro 2: Definição de linfonodos regionais (N).

CATEGORIA N	ESTÁDIO FIGO	CRITÉRIO N
NX	---	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	---	Ausência de metástases em linfonodos regionais.
N0 (i+)	---	Células tumorais isoladas em linfonodos regionais menores que 0,2 mm.
N1	IIIAI	Somente linfonodo retroperitoneal positivo (confirmado histologicamente).
N1a	IIIAIi	Metástase até 10 mm na maior dimensão.
N1b	IIIAIii	Metástase maior que 10 mm na maior dimensão.

Fonte: AJCC, 2017.

Quadro 3: Definição de metástases à distância (M).

CATEGORIA M	ESTÁDIO FIGO	CRITÉRIO M
M0	---	Ausência de metástases à distância.
M1	IV	Metástases à distância, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> derrame pleural com citologia positiva; metástase em parênquima hepático ou esplênico; metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal); envolvimento transmural do intestino.

continua...

continuação

CATEGORIA M	ESTÁDIO FIGO	CRITÉRIO M
M1a	IVA	Derrame pleural com citologia positiva.
M1b	---	Metástase em parênquima hepático ou esplênico; metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal); envolvimento transmural do intestino.

Fonte: AJCC, 2017.

Quadro 4: Grupos de estádios prognósticos.

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA1	T1/T2	N1	M0
IIIA2	T3a	N0/N1	M0
IIIB	T3b	N0/N1	M0
IIIC	T3c	N0/N1	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1
IVA	qualquer T	qualquer N	M1a
IVB	qualquer T	qualquer N	M1b

Fonte: AJCC, 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Pacientes nos estádios clínicos (EC) IIIC ou IV – confirmação histológica (Wright et al., 2016):

- carboplatina AUC 5 ou 6 + paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias (Vergote et al., 2010; Kehoe et al., 2015);
- regimes alternativos baseados em platina podem ser considerados.

4.2. ADJUVÂNCIA

Pacientes nos estádios clínicos IA grau 3, IB grau 2 ou 3 e IC com qualquer grau, além das portadoras de histologia de células claras em todos os estádios:

- carboplatina AUC 5 ou 6 + paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias (Winter-Roach et al., 2012);
- regimes alternativos baseados em platina podem ser considerados.

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

4.3.1. PRIMEIRA LINHA

- Pacientes com citorredução ótima (doença residual < 1 cm):
 - paclitaxel EV 80 mg/m² no D1, no D8 e no D15 + carboplatina AUC 2 no D1 a cada 21 dias (Katsumata et al., 2013; Chan et al., 2016);
 - carboplatina AUC 5 ou 6 e paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias, com ou sem bevacizumabe, durante a quimioterapia (QT) e a manutenção (Oza et al., 2015; Perren et al., 2011).
- Pacientes com citorredução subótima (doença residual > 1 cm):
 - paclitaxel EV 80 mg/m² no D1, no D8 e no D15 + carboplatina no D1 a cada 21 dias (Katsumata et al., 2013; Chan et al., 2016);
 - carboplatina AUC 5 ou 6 + paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias, com ou sem bevacizumabe.

4.3.2. RECORRÊNCIA

- Doença sensível à platina (intervalo livre de platina > 6 meses):
 - carboplatina AUC 5 ou 6 + paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias (Parmar et al., 2003);
 - carboplatina AUC 4 + gencitabina 1.000 mg/m² no D1 e no D8, com ou sem bevacizumabe (Pfisterer et al., 2006);
 - carboplatina AUC 5 + doxorubicina lipossomal peguilada (DLP) 30 mg/m² EV a cada 28 dias (Lawrie et al., 2013);
 - bevacizumabe 15 mg/kg a cada 21 dias durante a QT e a manutenção (Aghajanian et al., 2015; 2012);
 - inibidores da PARP (olaparibe 400 mg VO 12/12 h) – terapia de manutenção; melhores resultados em pacientes com mutação de BRCA (Ledermann et al., 2016; Matulonis et al., 2016).

- Doença resistente à platina (intervalo livre de platina < 6 meses):
 - paclitaxel 80 mg/m² semanal (Seewaldt et al., 1994; Gore et al., 1995; Bruzzone et al., 1996; Gynecologic Oncology Group et al., 2006);
 - doxorubicina lipossomal peguilada 50 mg/m² a cada 28 dias (Gordon et al., 2001; Gordon et al., 2004);
 - gencitabina 1.000 mg/m² no D1 e no D8 a cada 21 dias (Mutch et al., 2007);
 - topotecano 1,25 mg/m²/dia, do D1 ao D5 a cada 21 dias, ou 4 mg/m² no D1, no D8 e no D15 a cada 28 dias (Sehouli et al., 2011);
 - etoposídeo oral 50 mg/m² diariamente por 21 dias a cada 28 dias (Rose et al., 1998).



REFERÊNCIAS

Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2039.

Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139:10.

American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*. 8. ed. New York: Springer, 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desksreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:34.

Bruzzone M, Catsafados E, Miglietta L, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel in platinum-resistant advanced ovarian cancer patients. *Oncology* 1996; 53:349.

Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374:738.

Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19:3312.

Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:1.

Gore ME, Levy V, Rustin G, et al. Paclitaxel (Taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the UK and Eire experience. *Br J Cancer* 1995; 72:1016.

Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101:436.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tipos de Câncer. Ovário. [acesso em dez 2017]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario>.

Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD005340.

Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1020.

Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 386:249-257, 2015.

Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD006910.

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1579.

Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for post progression poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer* 2016; 122:1844.

Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2811.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, version 4. 2017. Epithelial Ovarian Cancer; Fallopian Tube Cancer; Primary Peritoneal Cancer. Clinical presentation, work up, clinical stage, primary treatment. [acesso em 13 dez 2017]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:928.

Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, 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* 2003; 361:2099.

Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2484.

Pfisterer J, Plante M, Vergote I, 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. *J Clin Oncol* 2006; 24:4699.

Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed. Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p. 601.

Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16:405.

Seewaldt VL, Greer BE, Cain JM, et al. Paclitaxel (Taxol) treatment for refractory ovarian cancer: phase II clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1666.

Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-Day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:242.

Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neo-adjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 363:943-953, 2010.

Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD04706.

Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:3460.



PARTE II: GERMINATIVO DE OVÁRIO

Elaboração: Aline Marli Wagner – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os cânceres de células germinativas malignas do ovário incluem disgerminomas e não germinomas, que podem ser: teratomas imaturos, carcinomas de células embrionárias, tumores de saco vitelino, coriocarcinomas ovarianos primários (não gestacionais), poliembriomas e tumores mistos de células germinativas. Constituem uma forma rara de malignidade ovariana.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Além dos exames realizados para o estadiamento do câncer de ovário epitelial (ver *Parte I – Câncer de Ovário Epitelial*), também devem ser avaliados os marcadores tumorais LDH, HCG e alfafetoproteína.

3. ESTADIAMENTO

Ver *Parte I - Câncer de Ovário (Epitelial)*.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

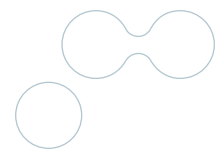
Não há evidências que demonstrem benefício neste cenário.

4.2. ADJUVÂNCIA

Não indicada para pacientes no estágio IA com teratoma imaturo de grau 1 ou disgerminoma nos estádios IA e IB, tendo em vista os excelentes desfechos em cirurgia isolada.

Administrar quimioterapia (QT) adjuvante em casos de disgerminoma nos estádios IB a III, teratoma imaturo, carcinoma embrionário e coriocarcinoma nos estádios I a IV.

- BEP: bleomicina 30 U EV no D1, no D8 e no D15 + etoposídeo 100 mg/m² do D1 ao D5 e cisplatina 20 mg/m² do D1 ao D5 (Williams et al., 1994; Brewer et al., 1999; Williams et al., 1989);



- EP: etoposídeo e cisplatina;
- A carboplatina pode representar uma alternativa terapêutica à cisplatina nos regimes combinados (Dimopoulos et al., 1998; Mann et al., 2000; Williams et al., 2004).

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

Utilizar as mesmas opções da adjuvância.



REFERÊNCIAS

Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, et al. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2670.

Dimopoulos MA, Papadopoulou M, Andreopoulou E, et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998; 70:70.

Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18:3809.

Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:701.

Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989; 111:22.

Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004; 95:496.



PARTE III: CORDÃO SEXUAL - ESTROMA DE OVÁRIO

Elaboração: Aline Marli Wagner – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As neoplasias do cordão sexual-estroma do ovário são um grupo heterogêneo de neoplasias benignas ou malignas que se desenvolvem a partir da população de células divisórias que normalmente dariam origem às células que envolvem os ovócitos, incluindo as células que produzem os hormônios ovarianos (Young, 2005). As neoplasias do cordão sexual ovariano maligno são raras, compreendendo apenas 1,2% de todos os cânceres primários de ovário (Quirk e Natarajan, 2005).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Ver *Parte I – Câncer de Ovário (Epitelial)*.

3. ESTADIAMENTO

Ver *Parte I – Câncer de Ovário (Epitelial)*.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

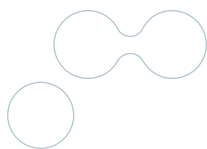
4.1. NEOADJUVÂNCIA

Não há evidências que demonstrem benefício neste cenário.

4.2. ADJUVÂNCIA

A escolha do tratamento adjuvante deve ser guiada por uma discussão individualizada dos objetivos e preferências, reconhecendo as limitações dos dados que suportam seu uso. Devido à raridade dos tumores de cordão sexual-estroma de ovário, não existem dados prospectivos de ensaios clínicos randomizados.

- Tumores de células da granulosa: considerar quimioterapia baseada em platina em caso de estádios IB ou IC;



- Tumores de células de Sertoli-Leydig: considerar quimioterapia no estágio I caso o tumor seja pobremente diferenciado ou contenha elementos heterogêneos;
- Pacientes com tumores nos estádios II a IV, independentemente do tipo de células, têm risco aumentado de recorrência em comparação com a doença de estágio I; assim, a quimioterapia baseada em platina geralmente é recomendada:
 - BEP: bleomicina 30 U EV no D1, no D8 e no D15 + etoposídeo 100 mg/m² do D1 ao D5 e cisplatina 20 mg/m² do D1 ao D5 (Gershenson et al., 1996; Homesley et al., 1999; Brown et al., 2004).

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

Utilizar os mesmos esquemas recomendados no cenário adjuvante.



REFERÊNCIAS

Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22:3517.

Gershenson DM, Morris M, Burke TW, et al. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol* 1996; 87:527.

Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72:131.

Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97:519.

Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005; 18 Suppl2 :S81.



PARTE IV: COLO DO ÚTERO

Elaboração: Vânia Picinin Machado – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de colo de útero é a quarta neoplasia mais comum em mulheres no mundo, sendo que 85% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento (WHO, 2012). No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) relativos ao ano de 2016 mostram a incidência de 16.340 novos casos de câncer do colo do útero (INCA, 2016).

Os fatores de risco associados à neoplasia de colo de útero são: infecção pelo papilomavírus humano (HPV), principalmente pelos sorotipos 16 e 18; múltiplos parceiros sexuais; início precoce da atividade sexual; história prévia de doença sexualmente transmissível (DST); baixo nível socioeconômico; tabagismo; e imunossupressão (Li, 2011). A circuncisão masculina está associada a um menor risco de infecção pelo HPV; assim, as parceiras de homens circuncidados têm menor risco de câncer de colo de útero (Castellsagué, 2002).

Os tipos histopatológicos mais comuns são o carcinoma de células escamosas (CEC) e o adenocarcinoma. Outras histologias menos frequentes são: carcinoma adenoescamoso, carcinoma neuroendócrino de pequenas células, carcinoma indiferenciado e carcinoma adenoide cístico (Kurman, 1992).

A vacinação contra o HPV é eficiente na prevenção do câncer de colo uterino e deve ser administrada antes do início da atividade sexual. Além disso, o rastreamento com exame Papanicolau é recomendado para mulheres entre 25 e 65 anos, pois reduz a incidência de doença invasiva e mortalidade (Peirson, 2013).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

O estadiamento da neoplasia de colo de útero baseia-se nas recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Deve abranger exame físico completo e exame ginecológico (vaginal e retal), sob anestesia, realizados por ginecologista.

Exames laboratoriais devem incluir função renal, função hepática, hemograma completo e sorologias para vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), hepatite B, hepatite C e sífilis.

Exames de imagem sugeridos: radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax, ressonância nuclear magnética (RNM) ou TC de abdome superior e pelve. Em casos selecionados, com suspeita de invasão de bexiga ou reto, deve-se realizar cistoscopia e retossigmoidosco-



pia, respectivamente (Sharma, 2010). A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) aliada à TC pode ser útil quando há suspeita de doença metastática em linfonodos, especialmente nos linfonodos para-aórticos (Zhao, 2013).

3. ESTADIAMENTO

Há dois sistemas de estadiamento disponíveis – FIGO e *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) –, descritos nos quadros 1 e 2 a seguir.

Quadro 1: Estadiamento FIGO e AJCC.

TUMOR PRIMÁRIO (T)		
Estadiamento TNM	Estadiamento FIGO	Definição
TX	---	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	---	Sem evidência de tumor primário.
Tis	---	Carcinoma <i>in situ</i> ou neoplasia intraepitelial grau III.
T1	I	Carcinoma de cérvix confinado ao útero.
T1a	IA	Carcinoma invasivo diagnosticado apenas por microscopia; a invasão do estroma cervical deve ser ≤ 5 mm e a extensão ≤ 7 mm.
T1a1	IA1	Invasão do estroma ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm.
T1a2	IA2	Invasão do estroma > 3 e ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm.
T1b	IB	Lesão clínica confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que a do estágio T1a / IA.
T1b1	IB1	Lesão clínica ≤ 4 cm.
T1b2	IB2	Lesão clínica > 4 cm.
T2	II	Tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina.
T2a	IIA	Sem invasão de paramétrios.
T2a1	IIA1	Lesão clínica ≤ 4 cm.
T2a2	IIA2	Lesão clínica > 4 cm.
T2b	IIB2	Com invasão de paramétrio.
T3	III	Tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante.
T3a	IIIA	Envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica.
T3b	IIIB	Extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante.
T4	IVA	Invasão de órgãos adjacentes.

continua...

continuação

LINFONODOS REGIONAIS (N)		
NX	---	Linfonodos não podem ser avaliados.
N0	---	Ausência de metástases em linfonodos.
N0(i+)	---	Células tumorais isoladas em linfonodo não superiores a 0,2 mm.
N1	---	Metástases para linfonodos regionais.
METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)		
M0	---	Ausência de metástases à distância.
M1	IVB	Presença de metástases à distância.

Fonte: AJCC, 2017.

Quadro 2: Agrupamento TNM.

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	qualquer N	M0
	T1-T3	N1	M0
IVA	T4	qualquer N	M0
IVB	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Não há evidências que demonstrem benefício neste cenário.

4.1.1. QUIMIORRADIOTERAPIA DEFINITIVA

- Esquemas quimioterápicos possíveis, concomitantes à radioterapia externa, para pacientes nos estádios clínicos IB2 e IIA:
 - cisplatina 40 mg/m²/semana intravenoso (EV) por seis semanas, seguida por braquiterapia – terapia padrão (Rose, 1999);
 - carboplatina 100 mg/m² EV por seis semanas, seguida por radioterapia (Nam, 2013).
- Esquemas quimioterápicos possíveis, concomitantes à radioterapia externa, para pacientes nos estádios clínicos IIB, III e IVA:
 - cisplatina 40 mg/m²/semana EV por seis semanas, seguida por braquiterapia (Rose, 1999);
 - cisplatina 40 mg/m² EV associada à gencitabina 125 mg/m²/semana EV por seis semanas, seguida por braquiterapia e mais dois ciclos adicionais de quimioterapia com cisplatina 50 mg/m² e gencitabina 1.000 mg/m² EV no D1 e no D8 a cada 21 dias (Duenas-Gonzales, 2011);
 - carboplatina 100 mg/m² EV por seis semanas, seguida por radioterapia (Nam, 2013).

4.2. ADJUVÂNCIA

Indicada para as pacientes com estádios patológicos (EP) IB2 e IIA:

- cisplatina 70 mg/m² EV no D1, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV em infusão contínua do D1 ao D4, a cada três semanas por quatro ciclos – dois ciclos durante a radioterapia e dois ciclos após (Peters, 2000);
- cisplatina 40 mg/m²/semana EV por seis semanas, concomitante à radioterapia externa (Rogers, 2009);
- paclitaxel 175 mg/m² EV no D1, associado a carboplatina AUC 5 EV no D1 a cada 21 dias por quatro ciclos, seguida de radioterapia externa (Sehouli, 2012).

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

- Esquemas quimioterápicos possíveis em primeira linha de tratamento:
 - paclitaxel 175 mg/m² EV e cisplatina 50 mg/m² EV no D1, associados a bevacizumabe 15 mg/kg EV no D1 a cada 21 dias (Tewari, 2014; Tewari, 2017);
 - topotecano 0,75 mg/m² do D1 ao D3 e paclitaxel 175 mg/m² no D1, associados a bevacizumabe 15 mg/kg EV no D1 a cada 21 dias – em pacientes com contraindicação à platina (Tewari, 2014; Tewari, 2017);
 - cisplatina 50 mg/m² EV associada a paclitaxel 135 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Moore, 2004);
 - cisplatina 50 mg/m² EV no D1 associada a topotecano 0,75 mg/m² EV do D1 ao D3 a cada 21 dias (Monk, 2009);
 - cisplatina 50 mg/m² EV no D1 associada a vinorelbina 30 mg/m² EV no D1 e no D8 a cada 21 dias (Monk, 2009);
 - cisplatina 50 mg/m² EV no D1 associada a gencitabina 1.000 mg/m² EV no D1 e no D8 a cada 21 dias (Monk, 2009);
 - carboplatina AUC 5 EV no D1 associada a paclitaxel 175 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Mabuchi, 2009).
- Esquemas possíveis em linhas subsequentes de quimioterapia:
 - docetaxel 100 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Garcia, 2007);
 - 5-fluororacil 370 mg/m² em *bolus* EV do D1 ao D5, associado a leucovorin 20 mg/m² EV em *bolus* a cada 28 dias (Look, 1996);
 - gencitabina 800 mg/m² EV no D1, no D8 e no D15 a cada 28 dias (Schilder, 2000);
 - bevacizumabe 15 mg/kg EV no D1 a cada 21 dias (Monk, 2009);
 - ifosfamida 1,5 g/m² EV do D1 ao D5 a cada 21 ou 28 dias (Sutton, 1993);
 - irinotecano 120 mg/m² EV no D1, no D8, no D15 e no D22 a cada seis semanas (Verschraegen, 1997).

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktopreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, De Sanjose S, International Agency for Research on Cancer Multicenter. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*, 2002; 346(15):1105.

Duenas-Gonzales A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol*, 2011; 29:1678–1685.

Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD, Gynecologic Oncology Group Study. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol*, 2007; 30(4): 428-31.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016, Incidência de Câncer no Brasil. [acesso em dez. 2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.

Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson EJ. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. Atlas of tumor pathology, 3rd series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1992.

Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 2011; 128, 927–935.

Look KY, Blessing JA, Gallup DG, Lentz SS. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*, 1996; 19(5): 439-41.

Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, Tsutsui T, Sakata M, Enomoto T, Kimura T. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2009; 113(2): 200-4.

Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009; 27(7): 1069-74.

Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2009; 27(28):4649-55.

Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, et al. Phase III Study of Cisplatin with or without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2004; 22(15):3113-9.

Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim S, Kim SW, Kim YT. Comparison of carboplatin and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist*, 2013; 18(7):843.

Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 24; 2:35.

Peters WA, Lui PY, Barrett RJ, 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. *J Clin Oncol*. 2000; 18(8):1606-13.

Rogers L, Siu SS, Luesley D, Brysnt A, Dickinson HO. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; (4).

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigoen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 1999; 340; 1144-1153.

Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol*, 2000; 76(2): 204-7.

Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Ann Oncol*, 2012; 23(9):2259-2264.

Sharma DN, Thulkar S, Goyal S, Shukla MS, Kumar S, Rath GK, et al. Revisiting the Role of Computerized Tomographic Scan and Cystoscopy for Detecting Bladder Invasion in the Revised FIGO Staging System for Carcinoma of the Uterine Cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 2010; 20(3): 368-72.

Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 1993; 168(3 Pt 1):805-7.

Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2014; 370:734-743.

Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*, 2017; 390(10103): 1654-1663.

Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 1997; 15(2): 625-31.

World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN, 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [acesso em dezembro 2017]. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

Zhao Q, Feng Y, Mao X, Qie M. Prognostic Value of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography or PET-Computed Tomography in Cervical Cancer A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 2013; 23(7): 1184-90.



PARTE V: VULVA

Elaboração: Vânia Picinin Machado – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de vulva é uma neoplasia rara entre as mulheres. O tipo histopatológico mais comum é o carcinoma epidermoide (CEC). Outras histologias menos frequentes são: melanoma, carcinoma basocelular, adenocarcinoma de glândula de Bartholin, sarcoma e doença de Paget (Schuurman, 2013).

Os fatores de risco associados à neoplasia vulvar incluem a neoplasia intraepitelial vulvar ou cervical (que estão relacionadas ao HPV), história prévia de câncer de colo do útero, tabagismo, líquen vulvar, síndromes de imunodeficiência e ascendência do norte da Europa (Brinton, 2017).

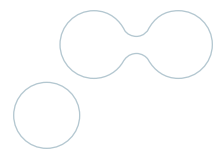
2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

O estadiamento da neoplasia de vulva baseia-se nas recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), que orienta a realização de exame pélvico (ginecológico e retal) com ginecologista, ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve, e radiografia de tórax. Em tumores menores que 4 cm, unilaterais e sem evidências de doença linfonodal, recomenda-se a biópsia de linfonodo sentinela (Robison, 2014).

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) aliada à TC também pode ser útil no estadiamento do câncer de vulva, principalmente na suspeita de doença mais avançada (Robertson, 2016).

3. ESTADIAMENTO

Estão disponíveis dois sistemas de estadiamento: FIGO e *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), conforme os quadros 1 e 2 a seguir.



Quadro 1: Estadiamento FIGO e AJCC.

TUMOR PRIMÁRIO (T)		
Estadiamento TNM	Estadiamento FIGO	Definição
TX	---	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	---	Sem evidência de tumor primário.
T1	I	Tumor confinado à vulva.
T1a	IA	Lesão ≤ 2 cm em tamanho, confinada à vulva ou ao períneo e com invasão estromal ≤ 1 mm.
T1b	IB	Lesão > 2 cm em tamanho ou com invasão estromal > 1 mm, confinada à vulva ou ao períneo.
T2	II	Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra, terço inferior da vagina, ânus).
T3	IVA	Tumor invade a uretra superior e/ou a mucosa vaginal, a mucosa vesical e a mucosa retal, mantendo-se fixo ao osso pélvico.
LINFONODOS REGIONAIS (N)		
NX	---	Linfonodos não podem ser avaliados.
N0	---	Ausência de metástases em linfonodos.
N0(i+)	---	Células tumorais isoladas em linfonodo não superiores a 0,2 mm.
N1	III	Metástases em um a dois linfonodos regionais.
N1a	IIIA	Uma a duas metástases linfonodais medindo < 5 mm.
N1b	IIIB	Uma metástase linfonodal medindo ≥ 5 mm.
N2	---	Metástases em três ou mais linfonodos regionais.
N2a	IIIB	Três ou mais metástases linfonodais medindo < 5 mm.
N2b	IIIB	Duas ou mais metástases linfonodais medindo ≥ 5 mm.
N2c	IIIC	Linfonodos positivos com extensão extracapsular.
N3	IVA	Metástases linfonodais inguinofemorais fixas ou ulceradas.
METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)		
M0	---	Ausência de metástases à distância.
M1	IVB	Presença de metástases à distância, incluindo linfonodos pélvicos.

Fonte: AJCC, 2017.

Quadro 2: Agrupamento TNM.

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0

continua...

continuação

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
III	T1-T2	N1-N2c	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
IIIB	T1-T2	N2a-N2b	M0
IIIC	T1-T2	N2c	M0
IV	T1-T2	N3	M0-M1
IVA	T1-T2	N3	M0
IVA	T3	qualquer N	M0
IVB	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Não existem evidências de benefício neste cenário.

4.2. ADJUVÂNCIA

- Indicada quimioterapia concomitante à radioterapia externa nos estádios clínicos III, IVA e IVB (somente linfonodos pélvicos); os esquemas possíveis são:
 - cisplatina 40 mg/m² intravenosa (EV) semanal durante a radioterapia (Gill, 2015);
 - cisplatina 50 mg/m² EV associada a 5-FU 1.000 mg/m²/dia em infusão contínua por quatro dias, iniciando nos D1 e D22 da radioterapia (Mak, 2011).

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

Não existe tratamento quimioterápico padrão para carcinoma avançado de vulva em virtude das evidências limitadas na literatura. A maioria dos estudos neste cenário apresenta um número pequeno de pacientes avaliadas, geralmente de forma retrospectiva.

- Esquemas de quimioterapia possíveis:
 - paclitaxel 80 mg/m² EV nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias (Witteveen, 2009);
 - cisplatina 35 mg/m² EV associada a vinorelbina 25 mg/m² EV nos D1 e D8 a cada 21 dias, doses modificadas do esquema original (Cormio, 2009);
 - erlotinibe 150 mg/dia VO contínuo (Horowitz, 2012).

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Brinton LA, Thistle JE, Liao LM, Trabert B. Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol*, 2017; 145(2):298.

Cormio G, Loizzi V, Gissi F, Serrati G, Panzarino M, Carriero C, Selvaggi L. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology*, 2009; 77(5):281-4.

Gill BS, Bernard ME, Lin JF, Balasubramani GK, Rajagopalan MS, Sukumvanich P, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol*, 2015; 37(3):365-72.

Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, Growdon WB, Krasner CN, Matulonis UA, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2012; 127(1):141-6.

Mak RH, Halasz LM, Tanaka CK, Ancukiewicz M, Schultz DJ, Russell AH, Viswanathan AN. Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every-3-4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2011; 120(1):101-7.

Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, Sosa RE, Benz M, Lyons G, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. *Gynecol Oncol*, 2016; 140(3):420-4.

Robison K, Roque D, McCourt C, Stuckey A, Disilvestro PA, et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol*, 2014; 133(3):416-20.

Schuurman MS, van den Einden LC, Massuger LF, et al. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3872.

Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, Guerra C, Scarabeli C, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG. *Ann Oncol*, 2009; 20 (9): 1511–1516.



PARTE VI: ENDOMÉTRIO - CARCINOMA

Elaboração: Aline Marli Wagner – 2º Ten Med (HMAPA)

Vânia Picinin Machado – 2º Ten Med (HMAPA)

Fernanda Chiamulera Togni – 1º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de endométrio representa o sexto tumor mais incidente no mundo e é o tumor ginecológico mais frequente em países desenvolvidos (WHO, 2012). No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) mostram uma incidência de 6950 novos casos de câncer do colo do útero no ano de 2016 (INCA, 2016).

Os fatores de risco associados à neoplasia de endométrio são: terapia de reposição hormonal (TRH) com estrógeno, diabetes tipo 2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, nuliparidade, tabagismo e idade avançada; sendo assim, a maioria dos casos ocorre em mulheres na pós-menopausa (Zeleniuch-Jacquotte, 2001; Setiawan, 2007).

Em relação à histologia, os principais subtipos histopatológicos classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são: adenocarcinoma endometrioide, carcinoma de células claras, adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma misto, carcinoma escamoso, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células transicionais, adenocarcinoma de células pequenas e carcinoma indiferenciado (WHO, 2012).

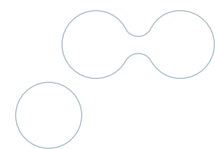
Não existem exames de rastreamento para câncer de endométrio na população geral, exceto em pacientes portadoras de Síndrome de Lynch (Lindor, 2006).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

O estadiamento da neoplasia de endométrio baseia-se nas recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e deve abranger:

- exame físico completo e exame ginecológico (vaginal e retal) realizado por ginecologista;
- exames laboratoriais, que devem incluir CA-125 (Yoo, 2009);
- exames de imagem – os sugeridos são a ultrassonografia transvaginal (USTV) e a radiografia de tórax.

Em casos selecionados, nos quais exista suspeita de doença avançada, recomenda-se tomografia computadorizada (TC) de tórax e ressonância nuclear magnética (RNM) ou TC de abdo-



me superior e pelve (Djurdjevic, 2010). Se houver suspeita de invasão de bexiga ou reto, deve-se realizar cistoscopia e retossigmoidoscopia, respectivamente. A tomografia por emissão de pósitrons aliada à TC (PET-CT) pode ser útil quando há suspeita de doença extrauterina e linfonodal, pois aumenta a acurácia diagnóstica (Atri, 2017).

3. ESTADIAMENTO

Estão disponíveis dois sistemas de estadiamento: FIGO e *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), conforme mostram os quadros 1 e 2, a seguir.

Quadro 1: Estadiamento FIGO e AJCC.

TUMOR PRIMÁRIO (T)		
Estadiamento TNM	Estadiamento FIGO	Definição
Tx	---	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	---	Sem evidência de tumor primário.
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino.
T1a	IA	Tumor limitado ao endométrio ou menos que a metade do miométrio.
T1b	IB	Invasão tumoral maior que metade do miométrio, ou tumor que se estende exclusivamente até as glândulas cervicais.
T2	II	Tumor envolve o estroma cervical, mas não se estende além do útero.
T3	III	Tumor se estende além do útero, mas está confinado à pelve verdadeira.
T3a	IIIA	Invasão da serosa e/ou anexos.
T3b	IIIB	Metástases vaginais ou envolvimento de paramétrios.
T4	IVA	Invasão da bexiga e/ou da mucosa intestinal.
LINFONODOS REGIONAIS (N)		
NX	---	Linfonodos não podem ser avaliados.
N0	---	Ausência de metástases em linfonodos.
N0(i+)	---	Células tumorais isoladas em linfonodos não superiores a 0,2 mm.
N1	IIIC1	Metástases para linfonodos pélvicos.
N2	IIIC2	Metástases para linfonodos para-aórticos.
METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)		
M0	---	Ausência de metástases à distância.
M1	IVB	Presença de metástases à distância.

Fonte: AJCC, 2017.

Quadro 2: Agrupamento TNM.

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástase
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC1	T1-T3	N1	M0
IIIC2	T1-T3	N2	M0
IVA	T4	qualquer N	M0
IVB	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Não há evidências que demonstrem benefício neste cenário.

4.2. ADJUVÂNCIA

A adjuvância está prevista nos casos de estádios patológicos I e II, de histologia serosa-papilífera ou de células claras, e para os estádios III e IV de qualquer patologia:

- carboplatina AUC 5 EV no D1 e paclitaxel 175 mg/m²/dia EV a cada três semanas por 4 a 6 ciclos (Steed, 2006);
- cisplatina 50 mg/m² EV no D1 e doxorrubicina 60 mg/m² EV no D1 a cada três semanas, por sete ciclos, seguida de um ciclo de cisplatina 50 mg/m² isolada (Randal, 2006).

4.3. DOENÇA METASTÁTICA

- Esquemas de hormonioterapia possíveis em primeira linha de tratamento (em pacientes com receptores hormonais positivos e baixo grau):
 - acetato de megestrol 160 mg/dia VO (Thigpen, 1999);
 - uso alternado de acetato de megestrol 160 mg/dia VO, seguido de tamoxifeno 40 mg/dia VO, ambos durante três semanas (Singh, 2007);

- anastrozol 1 mg/dia VO (Rose, 2000);
- fulvestranto 250 mg IM profundo a cada quatro semanas (Covens, 2011).
- Esquemas quimioterápicos possíveis em primeira linha de tratamento:
 - carboplatina AUC 6-7 EV no D1, associada a paclitaxel 175 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Miller, 2012);
 - doxorubicina 45 mg/m² EV no D1 e cisplatina 50 mg/m² EV no D1, associado a paclitaxel 160 mg/m² EV no D2; deve ser utilizado G-CSF 5 mcg/kg SC do D3 ao D12 a cada 21 dias (Fleming, 2004).
- Esquemas possíveis em linhas subsequentes de quimioterapia:
 - paclitaxel 175 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Lissoni, 1996);
 - ifosfamida 1,2 g/m² EV do D1 ao D5 a cada 21 dias – este esquema deve conter mesna 300 mg/m² EV antes, 4 e 8 horas após a ifosfamida do D1 ao D5 (Sutton, 2000);
 - topotecano 1,5 mg/m² EV do D1 ao D5; em caso de radioterapia prévia: reduzir dose para 1,2 mg/m² EV do D1 ao D5 a cada 21 dias (Wadler, 2003);
 - doxorubicina lipossomal peguilada 40 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Homesley, 2005);
 - gencitabina 800 mg/m² no D1 e no D8 a cada 21 dias (Grisham, 2012);
 - tensirolimo 25 mg EV semanalmente (Oza, 2011);
 - everolimo 10 mg VO/dia (Ray-Coquard, 2013);
 - bevacizumabe 15 mg/kg a cada três semanas (Aghajanian, 2011);
 - everolimo 10 mg VO/dia com letrozol 2,5 mg VO/dia, podendo-se associar metformina 500 mg VO 2x/dia (Slomovitz, 2015; Soliman, 2016).
- Esquema possível em doença recorrente local ou irrecorrível:
 - paclitaxel 45 mg/m² EV associado a carboplatina AUC 2 semanal, concomitante à radioterapia (Hoskins, 2001).

4.4. CARCINOSSARCOMA

4.4.1. NEOADJUVÂNCIA

Não há evidências que demonstrem benefício neste cenário.

4.4.2. ADJUVÂNCIA

- carboplatina AUC 6 EV no D1, e paclitaxel 175 mg/m² EV durante 3 h no D1 a cada três semanas, por 4 a 6 ciclos (Makker, 2008); ou
- cisplatina 20 mg/m²/dia EV do D1 ao D4, e ifosfamida 1.500 mg/m²/dia EV do D1 ao D4 (com mesna 120 mg/m² IV em infusão contínua por quatro dias), ambas administradas a cada três semanas por três ciclos (Wolfson, 2007).

4.4.3. DOENÇA METASTÁTICA

- Esquemas quimioterápicos possíveis em primeira linha de tratamento:
 - carboplatina AUC 6 EV no D1 e paclitaxel 175 mg/m² EV em 3 h no D1 a cada três semanas (Powell, 2010);
 - ifosfamida 1,6 g/m² EV do D1 ao D3 (com mesna 320 mg/m² EV antes, 4 e 8 h após ifosfamida) e paclitaxel 135 mg/m² EV em 3 h no D1, e GSF a partir do D4, a cada três semanas (Homesley, 2007);
 - ifosfamida 1,5 g/m²/dia do D1 ao D5 a cada 21 dias por oito ciclos (com mesna 300 mg/m² EV antes, 4 e 8 h após ifosfamida), associada a cisplatina 20 mg/m²/dia do D1 ao D5 (Sutton, 2000).
- Esquemas possíveis em linhas subsequentes de quimioterapia:
 - monoterapia baseada nos esquemas de carcinoma de endométrio (conforme descritos anteriormente);
 - as opções de tratamento devem ser individualizadas de acordo com a toxicidade em tratamentos prévios; além disso, devem estar associadas a cuidados paliativos.



REFERÊNCIAS

Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2259-65.

American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Marques H, Ali S, et al. Utility of PET/CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in high-risk endometrial cancer: Results of ACRIN 6671/GOG 0233 Trial. *Radiology*, 2017 May;283(2):450-459.

Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin Increases Long-Term Survival in Adjuvant Chemotherapy of Patients with Poor-Prognosis, Node Positive, Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *JCO* 23:2686; 2005

Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2011 Feb;120(2):185-8.

Djurdjevic S, Zivaljevic M, Semnic R, Ivanovic LJ. Diagnostic significance of ultrasound and magnetic resonance imaging scan in the presurgical determination of FIGO stage of endometrial cancer. *J BUON*. 2010 Apr-Jun;15(2):382-8.

Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, et al. Phase III Trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22:2154, 2004.

Grisham RN, Adaniel C, Hyman D, Ma W, Iasonos A, Aghajanian C, Konner J. Gemcitabine for Advanced Endometrial Cancer: A Review of the MSKCC Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jun; 22(5): 807–811.

Homesley HD, Blessing JA, Sorosky J, Reid G, Look KY. Phase II trial of liposomal doxorubicin at 40 mg/m² every 4 weeks in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 98 (2005) 294-298.

Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):526-31.

Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, Lee N. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 15;19(20):4048-53.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016, Incidência de Câncer no Brasil. [acesso em jan. 2018]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Classification of tumours of the female reproductive organs. World Health Organization, 2014. p.126, 150.

Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;296(12):1507.

Lissoni A, Zanetta G, Losa G, Gabriele A, Parma G, Mangioni C. Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol*. 1996 Nadeem R. Oct;7(8):861-3.

Makker V, Abu-Rustumb NR, Alektiard KM, Aghajanian CA, Zhou Q, Iasonos A, Hensley ML. A retrospective assessment of outcomes of chemotherapy-based versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I-IV uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2008 November; 111(2): 249-254.

Miller DS, Filiaci G, Mannel R, et al. Randomized Phase III Noninferiority Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. LBA2. Presented at the 2012 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, Austin, TX.

Moore D, Burke TW, Grendys EC. A Phase II Gynecologic Oncology Group Trial of Ifosfamide and Mesna in Advanced or Recurrent Adenocarcinoma of the Endometrium. *Gynecol Oncol* 63, 25-27 (1996).

Oza AM, Elit L, Tsao MS, Reid SK, Biagi J, Provencher DM, et al. Phase II Study of Temsirolimus in Women With Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: A Trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3278-85.

Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, et al. Phase II Evaluation of Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Carcinosarcoma of the Uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2727-31

Randal 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. *J Clin Oncol*. 24:36, 2006

Ray-Coquard I, Favier L, Weber B, Roemer-Becuwe C, Bougnoux P, Fabbro M, et al. Everolimus as second- or third-line treatment of advanced endometrial cancer: ENDORAD, a phase II trial of GINECO. *Br J Cancer* (2013) 108, 1771-1777.

Rose PG, Brunetto VL, Vanle L, Bell J, Walker JL, Lee, RB. A Phase II Trial of Anastrozole in Advanced Recurrent or Persistent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 78, 212-216 (2000).

Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, Nomura AM, Goodman MT, Henderson BE. Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol*. 2007 Feb;165(3):262-70. *Epub* 2006 Nov 7.

Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2007 Aug;106(2):325-33.

Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, Soliman PT, Johnston T, Nowakowski M, et al. Phase II Study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):930-6.

Soliman PT, Westin SN, Iglesias DA, Munsell MF, Slomovitz BM, Lu KH, Coleman RL; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Virginia Tech Carilion School of Medicine, Roanoke, VA; University of Miami, Miami, FL; Phase 2 study of everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced/recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 34:abstr 5506, 2016.

Steed H, Manchul L, Rosen B, Fyles A, Lockwood G, Laframboise S, et al. Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of multimodality treatment with abdominopelvic radiotherapy and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:278-85.

Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):147.

Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent Endometrial Carcinoma: a Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999 Jun;17(6):1736-44.

Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, Soori GS, Schink JC, Goldberg G. Topotecan is an Active Agent in the First-Line Treatment of Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93 *J Clin Oncol* 21:2110-2114. 2003.

Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, et al. A Gynecologic Oncology Group Randomized Phase III Trial of Whole Abdominal Irradiation (WAI) vs Cisplatin-Ifosfamide and Mesna (CIM) as Post-Surgical Therapy in Stage I-IV Carcinosarcoma (CS) of the Uterus; *Gynecol Oncol*. 2007 November; 107(2): 177-185.

World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN, 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [acesso em jan. 2018]. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

Yoo SC, Yoon JH, Kim WY, Chang SJ, Joo HJ, Chang KH, Ryu HS. Premenopausal early-stage endometrial carcinoma patients with low CA-125 levels and low tumor grade may undergo ovary-saving surgery. *J Gynecol Oncol*. 2009 Sep;20(3):181-6.

Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al. Postmenopausal endogenous estrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer*. 2001 Apr 6;84(7):975-81.



PARTE VII: ENDOMÉTRIO - SARCOMA

Elaboração: Aline Marli Wagner – 2º Ten Med (HMAPA)

Vânia Picinin Machado – 2º Ten Med (HMAPA)

Fernanda Chiamulera Togni – 1º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O sarcoma de endométrio representa 3 a 8% de todas as neoplasias malignas uterinas (Siegel, 2013). Em relação à histologia, os principais subtipos histopatológicos são: leiomiossarcoma, sarcoma estromal endometrial (SEE) e adenossarcoma (Levenback, 1996). Atualmente, os carcinosarcomas são classificados como carcinomas metaplásicos e abordados como tumores epiteliais em virtude de seu comportamento e resposta terapêutica (D'Angelo, 2010).

Os fatores de risco associados ao sarcoma de endométrio são: idade avançada, hereditariedade, uso prévio de tamoxifeno e irradiação pélvica (Wysowski, 2002; Fang, 2004).

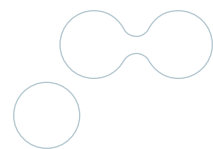
2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

O estadiamento é cirúrgico e a conduta a ser adotada depende do tipo histológico. Deve abranger: exame físico completo e exame ginecológico (vaginal e retal), realizados por ginecologista; exames laboratoriais, que devem incluir hemograma, função hepática e renal; além dos exames de imagem sugeridos – ultrassonografia transvaginal (USTV) e radiografia de tórax.

Em casos selecionados, nos quais exista suspeita de doença avançada, recomenda-se tomografia computadorizada (TC) de tórax e ressonância nuclear magnética (RNM) ou TC de abdome superior e pelve (Rha et al., 2003). Em casos com suspeita de invasão de bexiga ou reto, deve-se realizar cistoscopia e retossigmoidoscopia, respectivamente. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) aliada à TC não apresenta superioridade em relação aos métodos convencionais (Sadeghi, 2013).

3. ESTADIAMENTO

É utilizado o sistema de estadiamento *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017), conforme descrito no quadro a seguir:



Quadro 1: Estadiamento dos sarcomas de endométrio.

LEIOMIOSSARCOMAS	
Estádio	Descrição
I	Tumor limitado ao útero; <ul style="list-style-type: none"> • IA: tumor < 5 cm; • IB: tumor > 5 cm.
II	Tumor com extensão pélvica; <ul style="list-style-type: none"> • IIA: envolvimento anexial; • IIB: extensão ao tecido pélvico extrauterino.
III	Tumor invade tecidos abdominais (não somente se projetando); <ul style="list-style-type: none"> • IIIA: um sítio único de acometimento; • IIIB: acometimento de mais de um sítio; • IIIC: metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.
IV	<ul style="list-style-type: none"> • IVA: tumor com invasão da bexiga e/ou do reto; • IVB: metástases à distância.
SARCOMAS ESTROMAIS ENDOMETRIAIS E ADENOSSARCOMAS	
Estádio	Descrição
I	Tumor limitado ao útero; <ul style="list-style-type: none"> • IA: tumor limitado ao endométrio/endocérvice sem invasão miometrial; • IB: invasão tumoral menor ou igual à metade do miométrio; • IC: invasão tumoral maior que a metade do miométrio.
II	Tumor com extensão pélvica; <ul style="list-style-type: none"> • IIA: envolvimento anexial; • IIB: extensão ao tecido pélvico extrauterino.
III	Tumor invade tecidos abdominais (não somente se projetando); <ul style="list-style-type: none"> • IIIA: um único sítio de acometimento; • IIIB: acometimento de mais de um sítio; • IIIC: metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.
IV	<ul style="list-style-type: none"> • IVA: invasão de bexiga e/ou reto; • IVB: metástases à distância.
CARCINOSSARCOMAS (também chamados de <i>tumores mullerianos mistos malignos</i>)	
Foram reclassificados como tumores epiteliais e são estadiados como os carcinomas de endométrio.	

Fonte: AJCC, 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. LEIOMIOSSARCOMAS

4.1.1. NEOADJUVÂNCIA

Não há evidências que demonstrem benefício neste cenário.

4.1.2. ADJUVÂNCIA

Nos estádios I e II, individualizar decisão.

- gencitabina 900 mg/m² no D1, no D3 e no D8, e docetaxel 75 mg/m² no D8 (Hensley, 2009).

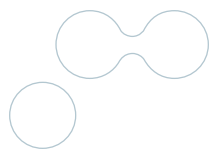
4.1.3. DOENÇA METASTÁTICA

• Primeira linha:

- gencitabina 900 mg/m² no D1, no D3 e no D8, e docetaxel 75 mg/m² no D8 a cada três semanas (Hensley, 2008).

• Segunda linha e linhas posteriores – opções:

- doxorrubicina 60 mg/m², com ou sem ciclofosfamida 500 mg/m², a cada três semanas (Muss, 1985);
- doxorrubicina lipossomal 50 mg/m² a cada quatro semanas (Sutton, 2005);
- gencitabina 1.000 mg no D1, no D8 e no D15 a cada quatro semanas (Look, 2004);
- ifosfamida 1,5 mg/m² com mesna a cada três semanas (Sutton, 1992);
- dacarbazina 1.200 mg/m² a cada três semanas (García-del-Muro, 2011);
- temozolamida 50 a 75 mg/m² VO diariamente por seis semanas a cada oito semanas (Anderson, 2005; García-del-Muro, 2005);
- pazopanibe 800 mg VO diariamente (Van Der Graaf, 2012);
- eribulina 1,4 mg/m² EV no D1 e no D8 a cada três semanas (Schöffski, 2016);
- terapia endócrina (pode ser considerada em tumor receptor hormonal positivo);
- anastrozol 1 mg VO ou letrozol 2,5 mg VO diariamente (Ioffe, 2009; Hardman, 2007; O’Cearbhaill, 2010; George, 2014).



4.2. SARCOMA ESTROMAL ENDOMETRIAL (SEE) E ADENOSSARCOMA

4.2.1. NEOADJUVÂNCIA

Não há evidências que demonstrem benefício neste cenário.

4.2.2. ADJUVÂNCIA

Realizar observação ou administrar acetato de megestrol 160 mg/dia VO por cinco anos (Chu, 2003).

O papel da quimioterapia não está claro devido à literatura escassa; neste caso, deve-se individualizar a decisão (Li, 2008).

4.2.3. DOENÇA METASTÁTICA

• **Primeira linha:**

Não existe terapia padrão neste cenário; neste caso, deve-se favorecer o uso dos seguintes esquemas quimioterápicos:

- ifosfamida 1.800 mg/m² EV do D1 ao D5, com mesna 360 mg/m² EV, antes, 4 e 8 h após ifosfamida; e doxorrubicina 25 mg/m² EV do D1 ao D3 a cada 21 dias (Tanner, 2012);
- gencitabina 900 mg/m² no D1, no D3 e no D8, e docetaxel 75 mg/m² no D8 a cada três semanas; utilizar filgrastim 300 mcg SC uma vez ao dia do D9 ao D15 (Tanner, 2012).

Em tumores de baixo grau, deve-se favorecer o uso de hormonioterapia com acetato de megestrol 160 mg/dia VO (Dahhan, 2009).

• **Segunda linha e linhas subsequentes:**

- ifosfamida 1,5 g/m² EV do D1 ao D5; redução para 1,2 g/m² em pacientes expostos a radioterapia prévia (Sutton, 1996);
- doxorrubicina 50 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Berchuck, 1990);
- doxorrubicina lipossomal peguilada 40 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias (Del Carmen, 2003);
- trabectedina 1,5 mg/m² em infusão contínua por 24 horas a cada 21 dias (Schroeder, 2013);
- imatinibe 400 mg/dia VO – alternativa em tumores c-KIT positivo (Kalender, 2009).

Em tumores de baixo grau, modificar a hormonioterapia de acordo com a primeira linha: acetato de megestrol 160 mg/dia VO ou anastrozol 1 mg/dia VO ou letrozol 2,5 mg/dia VO (Thanopoulou, 2015).

REFERÊNCIAS

Altman AD, Nelson GS, Chu P, Nation J, Ghatage P. Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jul; 22(6):1006-12.

American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*. 8. ed. New York: Springer, 2017. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Anderson S, Aghajanian C. Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 2005; 98:99.

Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL JR. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol*. 1990 Jan;36(1):60-5.

Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol*. 2003 Jul;90(1):170-6.

Dahhan T, Fons G, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 May;144(1):80-4.

D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):131-9.

Del Carmen MG, Lovett D, Goodman A. A case of Müllerian adenosarcoma of the uterus treated with liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol*. 2003;88(3):456

Fang Z, Matsumoto S, Ae K, Kawaguchi N, Yoshikawa H, Ueda T, et al. Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan. *J Orthop Sci*. 2004;9(3):242.

García-Del-Muro X, López-Pousa A, Martín J, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 2005; 104:1706.

García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011; 29:2528.

George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014; 120:738.

Hardman MP, Roman JJ, Burnett AF, Santin AD. Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor. *Obstet Gynecol* 2007; 110:518.

Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008; 109:329.

Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009; 112:563.

Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, et al. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009; 115:466.

Kalender ME, Sevinc A, Yilmaz M, Ozsarac C, Camci C. Detection of complete response to imatinib mesylate (Glivec/Gleevec) with 18F-FDG PET/CT for low-grade endometrial stromal sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Feb;63(3):555-9.

Levenback CF, Tortolero-Luna G, Pandey DK, Malpica A, Baker VV, Whittaker L, Johnson E, Follen Mitchell M. Uterine sarcoma. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996 Jun;23(2):457-73.

Li N, Wu LY, Zhang HT, An JS, Li XG, Ma SK. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):306-11.

Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:644.

Muss HB, Bundy B, Disaia PJ, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985; 55:1648.

O’Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2010; 116:424.

Rha SE, Byun JY, Jung SE, Lee SL, Cho SM, Hwang SS, Lee HG, Namkoong SE, Lee JM. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(5):1369.

Sadeghi R, Zakavi SR, Hasanzadeh M, Treglia G, Giovannella L, Kadkhodayan S. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in uterine sarcomas: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Oct;23(8):1349-56.

Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:1629.

Schroeder BA, Rodler ET, Loggers ET, Pollack SM, Jones RL. Clinical benefit of trabectedin in uterine adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2013 Jun;30(2):501.

Siegel R, Naishadham D, Ahmedinjema, DVM. *Cancer Statistics, 2013*. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11–30.

Sutton G, Blessing J, Hanjani P, et al. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 96:749.

Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1996 May;87(5 Pt 1):747-50.

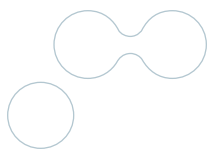
Sutton G, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:556.

Tanner EJ, Garg K, Leitao MM JR, Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol.* 2012 Oct; 127 (1):27-31.

Thanopoulou E, Aleksic A, Thway K, Khabra K, Judson I. Hormonal treatments in metastatic endometrial stromal sarcomas: the 10-year experience of the sarcoma unit of Royal Marsden Hospital. *Clin Sarcoma Res.* 2015;5:8.

Van Der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379:1879.

Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med.* 2002; 346 (23):1832.





PARTE VIII:

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Elaboração: Henrique de Araújo Vianna Träsel – 2º Ten Med (HMAPA)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG) pertencem ao grupo de doenças trofoblásticas gestacionais, que abrangem desde um espectro de lesões benignas até doença metastática. Todas elas surgem de um processo de fertilização aberrante. Neste artigo, serão apresentados os tratamentos para as neoplasias de baixo e alto risco, além da doença metastática.

As NTGs são compostas por quatro subtipos histológicos: mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide. Tanto a mola invasora quanto o coriocarcinoma caracterizam-se por elevados níveis de gonadotrofina coriônica (hCG), enquanto os outros dois subtipos apresentam baixos níveis séricos de hCG. Os principais locais de metástases são vagina e pulmões.

O tratamento difere sobremaneira para os últimos dois tumores, sendo necessária a combinação de cirurgia e quimioterapia com multidrogas.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

O estadiamento é baseado na história clínica e no exame físico, na dosagem sérica de hCG, no resultado anatomopatológico e nos exames de imagem para determinação da extensão da doença.

Toda paciente com suspeita de NTG deve realizar ultrassonografia transvaginal, além de raio-X de tórax e outros exames conforme sintomas suspeitos para metástases. Em caso de alterações na radiografia de tórax, recomenda-se a realização de tomografias contrastadas de tórax, abdome superior e pelve. O uso de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é uma alternativa às tomografias.

Sintomas neurológicos devem ser avaliados com ressonância magnética de encéfalo.

3. ESTADIAMENTO

O estadiamento é determinado por estágios, de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Um escore de risco e prognóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) agrega ao sistema da FIGO informações que auxiliam na decisão terapêutica.

O escore prognóstico não se aplica aos tumores de sítio placentário nem ao epitelióide.

Quadro 1: Estadiamento da FIGO para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
I	Doença confinada ao útero.
II	NTG com extensão extrauterina, mas confinada às estruturas genitais (vagina, anexos).
III	NTG com metástases pulmonares com ou sem envolvimento do trato genital.
IV	Metástases para outros sítios.

Fonte: Berkowitz, 2009.

Quadro 2: Escore prognóstico da OMS.

FATORES DE RISCO	ESCORE			
	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	–	–
Gestação anterior	mola	aborto	termo	–
Intervalo (meses)	4	4 a 6	7 a 12	> 12
hCG (mIU/mL) pré-tratamento	< 103	103 a 104	104 a 105	> 105
Maior tumor (incluindo útero)	< 3 cm	3 a 4 cm	≥ 5 cm	–
Locais de metástases	pulmão	baço, rim	trato gas- trointestinal	cérebro, fígado
Número de metástases	–	1 a 4	5 a 8	> 8
Falha da quimioterapia prévia	–	–	droga única	≥ 2 drogas

Fonte: Berkowitz, 2009.

- NTG de baixo risco: estágio I; estádios II e III com Escore OMS < 7.
- NTG de alto risco: estádios II e III com Escore OMS ≥ 7; estágio IV.

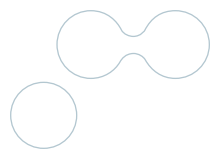
4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVÂNCIA

Não se aplica.

4.2. ADJUVÂNCIA

Não se aplica.



4.3. DOENÇA METASTÁTICA

O tratamento é determinado tanto pelo estadiamento como pelo risco de recorrência. A grande maioria das NTGs de baixo risco é curada com o uso de agente único.

Quadro 3: Tratamento da doença metastática.

CENÁRIO	TRATAMENTO
NTG de baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato (MTX) <ul style="list-style-type: none"> • MTX 8 dias: <ul style="list-style-type: none"> • metotrexato 1 mg/kg IM ou IV nos dias 1, 3, 5 e 7; • ácido folínico 15 mg VO 24 horas após cada dose de MTX; • MTX 5 dias: <ul style="list-style-type: none"> • metotrexato 0,3 a 0,5 mg/kg IM ou IV do D1 ao D5; • ácido folínico 15 mg VO 12 horas após cada dose de MTX. • Dactinomicina <ul style="list-style-type: none"> • normalmente utilizada quando não se obtém remissão com uso do metotrexato; • actinomicina D 0,6 mg/m² IV no D1 e no D2; • ciclos a cada 14 dias até dois ciclos após normalização do hCG.
NTG de alto risco	<ul style="list-style-type: none"> • EMA-CO <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: <ul style="list-style-type: none"> • etoposídeo 100 mg/m² IV; • dactinomicina 0,5 mg IV; • metotrexato 100 mg/m² em bolus, seguido de 200 mg/m² IV por 12 horas; • Dia 2: <ul style="list-style-type: none"> • etoposídeo 100 mg/m² IV; • dactinomicina 0,5 mg IV; • DL-leucovorin 15 mg IV ou VO (ou L-leucovorin 7,5 mg IV) a cada 12 horas por quatro doses; iniciar 24 horas após o primeiro dia de MTX; • Dia 8: <ul style="list-style-type: none"> • vincristina 0,8 mg/m² IV (máximo de 2 mg); • ciclofosfamida 600 mg/m² IV; • ciclos a cada 14 dias até três ciclos após a normalização do hCG.

Fonte: Baseado em Berkowitz, 2009.

REFERÊNCIAS

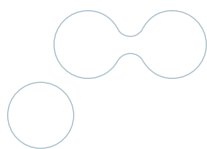
Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.

Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008891.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(3): 654-662.

Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadoro F, Zanaboni F, Mangioni C. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol* 1988; 31:439.

McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, Newlands ES. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002; 20:1838.





CABEÇA E PESCOÇO

O câncer de cabeça e pescoço refere-se a um grupo de cânceres que afetam principalmente lábios, cavidade oral, cavidade nasal, faringe, laringe e seios paranasais. Trata-se de um dos tipos de câncer mais agressivos e invasivos.

Os principais fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço são o tabagismo e o etilismo, sendo a abstinência a principal medida de prevenção primária, fundamental nos casos de tratamento com intuito curativo.

As decisões quanto ao tratamento devem ser, preferencialmente, multidisciplinares, com o envolvimento das equipes de cirurgia, radioterapia e oncologia clínica, e devem levar em consideração a localização do tumor primário e sua extensão.

Sempre que possível, o suporte nutricional e o acompanhamento das áreas de fonoaudiologia e odontologia devem ser iniciados antes do tratamento oncológico.



PARTE I: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Elaboração: Caroline Barros Pizzani – 2º Ten Med (HGeC)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço respondem pela maioria dos casos de câncer de cabeça e pescoço. Os principais sítios anatômicos acometidos por este grupo de neoplasias são: a cavidade oral (mucosa bucal, gengiva, palato duro, língua e assoalho de língua); a faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe); a cavidade nasal e os seios paranasais; a laringe glótica, supraglótica e glândulas.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

O estadiamento se inicia com exame físico, raio-X de tórax (que pode ser substituído pela tomografia) e endoscopia de faringe e laringe, além de tomografia ou ressonância de face e pescoço. Deve-se considerar a realização de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), especialmente nos estádios III e IV.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do câncer de cabeça e pescoço.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
Cavidade oral	<ul style="list-style-type: none"> • T1: tumor ≤ 2 cm; • T2: tumor 2-4 cm; • T3: tumor > 4 cm; • T4a: tumor com invasão muscular profunda de língua, seio maxilar ou pele; • T4b: tumor com invasão de espaço mastigatório, lâminas pterigóideas, base do crânio ou carótidas internas.
Orofaringe	<ul style="list-style-type: none"> • T1: tumor ≤ 2 cm; • T2: tumor 2-4 cm; • T3: tumor > 4 cm; • T4a: tumor com invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigóideo medial, palato duro ou mandíbula; • T4b: tumor com invasão de músculo pterigóideo lateral, lâminas pterigóideas, nasofaringe lateral ou base de crânio, ou com envolvimento da carótida.
Hipofaringe	<ul style="list-style-type: none"> • T1: tumor confinado a uma área da hipofaringe e/ou ≤ 2 cm; • T2: tumor confinado a uma área da hipofaringe e/ou > 2 cm e ≤ 4 cm; • T3: tumor > 4 cm, ou com fixação de hemilaringe, ou com extensão ao esôfago; • T4a: tumor com invasão de cartilagem cricóidea ou tireóidea, osso hioide, glândula tireóidea, esôfago ou tecidos moles do compartimento central (incluem-se os músculos pré-laríngeos e a gordura subcutânea); • T4b: tumor com invasão de fáscia pré-vertebral ou estruturas do mediastino, ou com envolvimento da carótida.
Laringe supraglótica	<ul style="list-style-type: none"> • T1: tumor confinado ao local de origem, com mobilidade normal de prega vocal; • T2: tumor com invasão de estruturas adjacentes supraglóticas ou glóticas, sem fixação da laringe; • T3: tumor com fixação de prega vocal ou extensão para alguma das seguintes estruturas: área pós-cricóide, espaço paraglótico, tecidos pré-epiglóticos e/ou erosão mínima da cartilagem tireóidea;

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
Laringe supraglótica	<ul style="list-style-type: none"> T4a: tumor com invasão através da cartilagem tireóidea ou dos tecidos além da laringe (traqueia e tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, a tireoide e o esôfago); T4b: tumor com invasão de espaço paravertebral ou estruturas do mediastino, ou com envolvimento da carótida.
Laringe glótica	<ul style="list-style-type: none"> T1: tumor confinado a uma (T1a) ou ambas (T1b) as pregas vocais, preservando a mobilidade normal; T2: tumor com extensão supraglótica ou subglótica, ou com alteração da mobilidade de prega vocal; T3: tumor confinado à laringe, com fixação de prega vocal ou invasão de espaço paraglótico e/ou erosão mínima da cartilagem tireóidea; T4a: tumor com invasão através da cartilagem tireóidea ou dos tecidos, além da laringe (traqueia e tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, a tireoide e o esôfago); T4b: tumor com invasão de espaço paravertebral ou estruturas do mediastino, ou com envolvimento da carótida.
Laringe subglótica	<ul style="list-style-type: none"> T1: tumor confinado à região subglótica, com mobilidade normal de prega vocal; T2: tumor com extensão para prega vocal, com mobilidade normal ou diminuída; T3: tumor confinado à laringe, com fixação de prega vocal; T4a: tumor com invasão através de cartilagem tireóidea ou cricóidea, ou dos tecidos, além da laringe (traqueia e tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, a tireoide e o esôfago); T4b: tumor com invasão de espaço paravertebral ou estruturas do mediastino, ou com envolvimento da carótida.
ESTADIAMENTO LINFONODAL (N)	
N1	Linfonodo ipsilateral \leq 3 cm.
N2	<ul style="list-style-type: none"> N2a: linfonodo único ipsilateral $>$ 3 cm e \leq 6 cm; N2b: linfonodos ipsilaterais \leq 6 cm; N2c: linfonodos bilaterais ou contralaterais \leq 6 cm.
N3	Linfonodo $>$ 6 cm.
METÁSTASE (M)	
M0	Ausência de metástase.
M1	Presença de metástase à distância.

continua...

continuação

ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)			
Estádio	Tumor Primário	Estadiamento Linfonodal	Metástase
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
IVB	T4b	qualquer N	M0
	qualquer T	N3	M0
IVC	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Nos casos de doença localizada (estádios clínicos I e II), considerar tratamento de cirurgia conservadora ou radioterapia (externa ou braquiterapia). Tratamentos de radioterapia devem incluir radiação conformacional 3D ou de intensidade modulada (IMRT).

São opções de tratamento para doença avançada (estadiamentos III e IV) a cirurgia associada à radioterapia (RT) ou a quimiorradioterapia pós-operatória. Porém, caso a cirurgia seja avaliada como multilatória ou a doença seja classificada como irressecável, deve-se considerar o tratamento com quimiorradioterapia isolada. A quimioterapia de indução também pode ser considerada na doença avançada.

Após o tratamento, devem ser repetidos os exames de imagem (tomografia, ressonância ou PET-CT). O objetivo do seguimento é o diagnóstico precoce de recidivas locorregionais potencialmente curáveis ou segundos tumores primários. Também se faz importante, no acompanhamento, avaliar a deglutição, a função tireoidiana e a disfunção pulmonar.

Quadro 2: Quimioterapia.

Terapia Neoadjuvante:

em pacientes relativamente jovens, sem comorbidades relevantes e com tumores primários de grande volume e/ou N2b-3 (especialmente se HPV negativos)

- docetaxel / cisplatina / 5-FU (esquema de preferência se indicada a neoadjuvância) com G-CSF, seguida de RT concomitante a cisplatina 40 mg/m² EV semanalmente, ou concomitante a cetuximabe 400 mg/m² EV, dose de ataque, seguida de 250 mg/m² EV semanalmente, ou RT isolada;

continua...

continuação

Terapia Neoadjuvante: em pacientes relativamente jovens, sem comorbidades relevantes e com tumores primários de grande volume e/ou N2b-3 (especialmente se HPV negativos)	<ul style="list-style-type: none">• paclitaxel / cisplatina / 5-FU infusional;• após a indução com cisplatina, não é recomendado o seu uso em altas doses concomitantemente à radioterapia devido à toxicidade; se o plano de concomitância for a quimiorradioterapia, preferir cetuximabe ou carboplatina semanal na sequência.
Terapia Primária: quimiorradioterapia	<ul style="list-style-type: none">• cisplatina em altas doses (tratamento de preferência);• cetuximabe;• carboplatina / fluorouracil infusional;• fluorouracil / hidroxiureia;• cisplatina / paclitaxel;• cisplatina / fluorouracil infusional;• carboplatina / paclitaxel;• cisplatina semanal.
Terapia Paliativa: recorrência, tumor irresssecável ou metastático	<ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia combinada:<ul style="list-style-type: none">• cisplatina ou carboplatina associada a fluorouracil e cetuximabe;• cisplatina ou carboplatina associada a docetaxel ou paclitaxel;• cisplatina / cetuximabe;• cisplatina associada a fluorouracil;• cisplatina ou carboplatina, docetaxel e cetuximabe;• cisplatina ou carboplatina associada a paclitaxel e cetuximabe;• carboplatina / cetuximabe;• Monoquimioterapia:<ul style="list-style-type: none">• cisplatina;• carboplatina;• paclitaxel;• docetaxel;• fluorouracil;• metotrexato;• cetuximabe;• capecitabina;• afatinibe (após progressão do uso de platina);• pembrolizumabe (após progressão do uso de platina);• nivolumabe (após progressão do uso de platina).

Fonte: NCCN, 2017.

PARTE II: CARCINOMA DE NASOFARINGE

Elaboração: Caroline Barros Pizzani – 2º Ten Med (HGeC)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os tumores de nasofaringe, devido às características anatômicas da região, apresentam acesso cirúrgico complicado. Como dificilmente é possível realizar a ressecção com margens livres, é preferido o tratamento local com radioterapia.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Os exames realizados são: nasofibrolaringoscopia direta e endoscopia (para tumores da hipofaringe), tomografia computadorizada ou ressonância cervical e de face. Deve-se considerar, também, a realização de PET-CT.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento do carcinoma de nasofaringe.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T1	Tumor restrito à nasofaringe.
T2	<ul style="list-style-type: none"> T2a: tumor com invasão da orofaringe ou da cavidade nasal, sem extensão parafaríngea; T2b: tumor com extensão parafaríngea.
T3	Tumor com invasão óssea ou para os seios paranasais.
T4	<ul style="list-style-type: none"> T4a: tumor invade, através da cortical óssea, o assoalho da boca, a pele da face, a língua, o músculo hipoglosso e o seio maxilar; T4b: tumor com invasão do crânio, dos nervos cranianos, da fossa infratemporal, da hipofaringe, da órbita e do espaço mastigatório.
ESTADIAMENTO LINFONODAL (N)	
N1	Linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm.
N2	<ul style="list-style-type: none"> N2a: linfonodo único ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm; N2b: linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm; N2c: linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm.
N3	Linfonodo > 6 cm.

continua...

continuação

METÁSTASE (M)			
M0	Ausência de metástase.		
M1	Presença de metástase à distância.		
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)			
Estádio	Tumor Primário	Estadiamento Linfonodal	Metástase
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
III	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
IVA	T4a	N0-2	M0
IVB	qualquer T	N3	M0
IVC	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 2: Tratamento do carcinoma de nasofaringe.

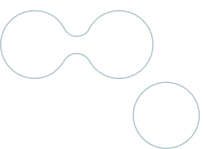
Estádios I e II	<ul style="list-style-type: none"> Estádio I – radioterapia (RT) isolada, preferencialmente com intensidade modulada (IMRT), na dose de 7.000 cGy em frações diárias direcionadas ao local primário; Estádio II – tratamento concomitante de RT e quimioterapia (QT) com cisplatina 30 mg/m² EV semanalmente.
Estádios III a IVB	<ul style="list-style-type: none"> quimiorradioterapia concomitante com IMRT para pacientes com risco moderado de metástases; QT com cisplatina 40 mg/m² semanalmente, ou cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43, combinada com IMRT ou com oxaliplatina 70 mg/m² semanalmente; com doença volumosa e/ou envolvimento linfonodal (T4 e/ou N2-3), QT sistêmica de indução (em vez de adjuvância) seguida de quimiorradioterapia (conforme descrito acima); esquema de indução: combinação de cisplatina 75 mg/m² EV e docetaxel 75 mg/m² EV, ambos no D1 e repetidos a cada três semanas por três ciclos.
Quimiorradioterapia Neoadjuvante	<ul style="list-style-type: none"> docetaxel / cisplatina / fluorouracil; docetaxel / cisplatina; cisplatina / fluorouracil;

continua...

continuação

<p>Quimiorradioterapia Neoadjuvante</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatina / epirrubicina / paclitaxel; • após a terapia de indução, evitar cisplatina em altas doses concomitante à radioterapia; preferir cisplatina semanal ou carboplatina.
<p>Quimiorradioterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatina concomitante à radioterapia, seguida de cisplatina e fluorouracil (ou carboplatina com fluorouracil, que também é um esquema aceitável); • cisplatina concomitante à radioterapia sem adjuvância.
<p>Quimioterapia Paliativa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Combinações de drogas: <ul style="list-style-type: none"> • carboplatina e cetuximabe; • cisplatina e gencitabina; • gencitabina e vinorelbina; • cisplatina e fluorouracil; • cisplatina ou carboplatina associada a taxano (docetaxel ou paclitaxel); • Monoquimioterapias: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina; • carboplatina; • paclitaxel; • docetaxel; • fluorouracil; • metotrexato; • gencitabina; • capecitabina.

Fonte NCCN, 2017.





PARTE III: CARCINOMA DE GLÂNDULAS SALIVARES

Elaboração: Caroline Barros Pizzani – 2º Ten Med (HGeC)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os tumores das glândulas salivares podem surgir tanto nas maiores (parótidas, sublinguais e submandibulares) quanto nas menores, distribuídas ao longo do trato aerodigestivo.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

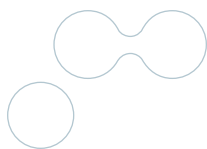
A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RNM) com contraste são os exames de praxe, e a avaliação pode ser complementada com RNM de crânio e PET-CT.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento de tumor de glândula salivar.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T1	Tumor ≤ 2 cm.
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm.
T3	Tumor > 4 cm ou com invasão extraparenquimatosa.
T4	<ul style="list-style-type: none"> T4a: tumor de mandíbula, conduto auditivo e/ou nervo facial; T4b: tumor com invasão da base do crânio, das lâminas pterigóideas e/ou das carótidas.
ESTADIAMENTO LINFONODAL (N)	
N1	Linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm.
N2	<ul style="list-style-type: none"> N2a: linfonodo único ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm; N2b: linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm; N2c: linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm.
N3	Linfonodo > 6 cm.
METÁSTASE (M)	
M0	Ausência de metástase.
M1	Presença de metástase à distância.

continua...



continuação

ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)			
Estádio	Tumor Primário	Estadiamento Linfonodal	Metástase
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-4	N2	M0
IVB	T4	N1-3	M0
	qualquer T	N3	M0
IVC	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2010.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento de preferência, sempre que possível, é a ressecção ampla. Devido ao fato de ser rara a ocorrência de tumores nas glândulas salivares, não há diretrizes definidas. A radioterapia adjuvante deve ser considerada em casos de margens positivas, invasão perineural, envolvimento de lobos profundos e histologia de alto risco (padrão sólido), ou, ainda, se a parótida ou a sublingual apresentarem Ki67 > 15 %.

O tratamento sistêmico pode ser utilizado em casos de controle de doença avançada.

Quadro 2: Quimioterapia sistêmica no tratamento de tumores das glândulas salivares.

Quimiorradioterapia	<ul style="list-style-type: none"> cisplatina em altas doses, concomitante à radioterapia.
Quimioterapia Paliativa	<ul style="list-style-type: none"> cisplatina e vinorelbina; ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina (preferência para carcinoma mucoepitelioide ou adenocarcinoma); carboplatina e paclitaxel.

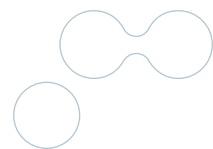
Fonte: NCCN, 2017.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/desktop-references/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. São Paulo: Dendrix; 2013; p. 461-465. [acesso em 10 jan 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

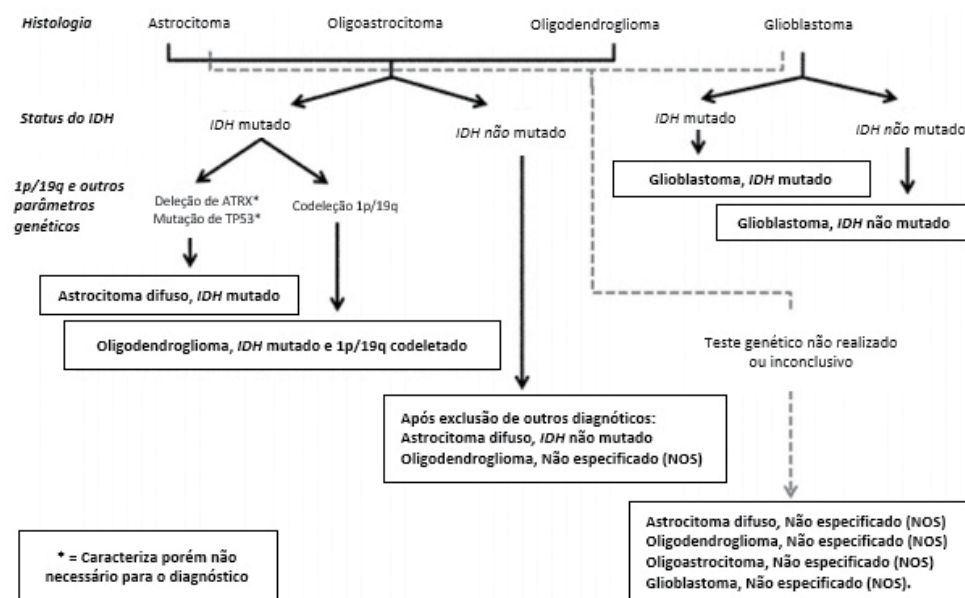
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines: Head and Neck Cancers, 2017. [acesso em 10 jan 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.



SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Atualmente, a classificação dos tumores de sistema nervoso central envolve não apenas a avaliação do fenótipo histológico do tumor, mas depende também da avaliação do genótipo de mutações em isocitrato desidrogenase (IDH mutado ou não mutado) e da presença ou ausência da codeleção 1p19q (Louis, 2016).

Figura 1: Algoritmo simplificado para a classificação dos gliomas, baseado no tipo histológico e nas características genéticas.



Fonte: Louis, 2016.

PARTE I: GLIOMAS DE BAIXO GRAU

Elaboração: Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os tumores de baixo grau incluem os astrocitomas difusos, os oligoastrocitomas e os oligodendrogliomas.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A ressonância nuclear magnética de crânio é o método de imagem de escolha para a definição da melhor estratégia terapêutica e pode até demonstrar critérios que possibilitem o diagnóstico. Porém, o padrão-ouro para o diagnóstico desses tumores ainda é a biópsia, que permite melhor classificação histológica e genotípica (Padilha et al., 2015).

3. ESTADIAMENTO

Nos tumores do sistema nervoso central, a classificação baseada no Sistema TNM não se aplica (Padilha et al., 2015).

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Sempre que possível, a cirurgia deve ser indicada, uma vez que estudos demonstraram a importância da extensão da ressecção como fator prognóstico (Smith, 2008).

Após a abordagem cirúrgica, recomenda-se que o tratamento seja realizado de acordo com a idade do paciente e o tipo de ressecção realizada (parcial x total), conforme descrição no quadro a seguir:

Quadro 1: Tratamento conforme a idade do paciente e o tipo de ressecção.

PACIENTE	TRATAMENTO
Idade > 40 anos, independente da ressecção realizada	<ul style="list-style-type: none"> • Preferencial: radioterapia (RT) seguida de quimioterapia (QT). O tratamento concomitante de RT e QT pode ser considerado se houver alguma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> • ausência de codeleção do cromossomo 1p19q; • ausência de mutação no gene IDH; • tamanho pré-operatório ≥ 5 cm; • presença de deficit neurológico ao diagnóstico; • histologia astrocítica; • localização em outras áreas que não o lobo frontal.
Idade < 40 anos, submetido a ressecção parcial ou biópsia, ou com glioma em progressão (diagnosticado por imagem e/ou avaliação clínica)	<ul style="list-style-type: none"> • QT preferencial: temozolamida 200 mg/m² do D1 ao D5 a cada quatro semanas por 12 ciclos. • QT alternativa: PVC (procarbazina 60 mg/m² VO do D8 ao D21; lomustina 110 mg/m² VO no D1; e vincristina 2 mg EV no D8 e D29) a cada 6 a 8 semanas.
Idade < 40 anos, submetido à ressecção total e assintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimento com ressonância nuclear magnética a cada 4 a 6 meses.

Fonte: Padilha et al., 2015.



PARTE II: GLIOMAS DE ALTO GRAU (ANAPLÁSICOS)

Elaboração: Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os tumores de alto grau incluem os astrocitomas anaplásicos e os glioblastomas.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A ressonância nuclear magnética de crânio é o método de imagem de escolha para a definição da melhor estratégia terapêutica e pode até demonstrar critérios que possibilitem o diagnóstico. Porém, o padrão-ouro para o diagnóstico desses tumores ainda é a biópsia, que permite melhor classificação histológica e genotípica (Padilha et al., 2015).

3. ESTADIAMENTO

Nos tumores do sistema nervoso central, a classificação baseada no Sistema TNM não se aplica (Padilha et al., 2015).

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

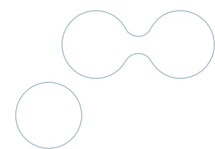
Sempre que possível, a ressecção total deve ser realizada, uma vez que parece haver benefício em termos de sobrevida global nos pacientes com gliomas de alto grau (Pichlmeier et al., 2008; Sanai et al., 2011).

Após a abordagem cirúrgica inicial, recomenda-se que o tratamento seja realizado conforme descrito no quadro a seguir:

Quadro 2: Tratamento após abordagem cirúrgica inicial.

PACIENTE	TRATAMENTO
Portador de astrocitoma anaplásico (com codeleção 1p19q ou não avaliada) ou glioblastoma, independente da idade do paciente	<ul style="list-style-type: none">• Preferencial: radioterapia (RT) concomitante à quimioterapia (QT):<ul style="list-style-type: none">• QT preferencial: temozolamida (TMZ) 75 mg/m²/dia VO administrada concomitantemente à RT, seguida de TMZ 200 mg/m² do D1 ao D5 a cada quatro semanas por 12 ciclos.

continua...



continuação

PACIENTE	TRATAMENTO
Portador de astrocitoma anaplásico sem codeleção 1p19q	<ul style="list-style-type: none"> • Preferencial: RT concomitante à QT (no mesmo esquema citado anteriormente); • Opcional: RT seguida de QT (nos mesmos moldes dos esquemas utilizados em tumores de baixo grau).
Não candidato ao tratamento com RT e QT devido a comorbidades ou baixo <i>performance status</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Metilguanina-metiltransferase (MGMT) metilada: temozolamida isolada 200 mg/m² do D1 ao D5 a cada quatro semanas; • Metilguanina-metiltransferase (MGMT) não metilada: RT isolada.

Fonte: Padilha et al., 2015.

Caso haja recorrência da doença, considerar citorredução cirúrgica adicional se houver potencial para uma nova ressecção ótima. Após a cirurgia, a escolha do tratamento quimioterápico deverá levar em consideração os tratamentos já realizados pelo paciente, bem como as respostas obtidas anteriormente. Diante desse cenário, temos como possibilidades as seguintes alternativas:

Quadro 3: Tratamento devido a recorrência da doença.

PACIENTE	TRATAMENTO
Não exposto previamente a TMZ	<ul style="list-style-type: none"> • Preferencial: TMZ 200 mg/m² do D1 ao D5 a cada quatro semanas.
Previamente exposto a TMZ, com intervalo superior a seis meses entre o último ciclo de TMZ e o momento da nova recidiva, ou interrupção prévia (não por refratariedade)	<ul style="list-style-type: none"> • Preferencial: TMZ 50 mg/m² VO (uso diário contínuo).
Resistente a TMZ, com necessidade de respostas rápidas e sem comorbidades graves	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentos Preferenciais: <ul style="list-style-type: none"> • lomustina 90 mg/m² VO a cada seis semanas + bevacizumabe 10 mg/kg EV a cada duas semanas (em caso de falha do bevacizumabe, suspender o seu uso); • irinotecano 125 mg/m² a cada duas semanas (340 mg/m² se houver uso concomitante de anti-convulsivantes indutores de enzima) + bevacizumabe 10 mg/kg EV a cada duas semanas (em caso de falha do bevacizumabe, suspender o seu uso).

continua...

continuação

PACIENTE	TRATAMENTO
Resistente a TMZ, com necessidade de respostas rápidas e sem comorbidades graves	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentos Alternativos: <ul style="list-style-type: none"> • lomustina 90 mg/m² VO a cada seis semanas; • irinotecano 125 mg/m² a cada duas semanas (340 mg/m² se houver uso concomitante de anti-convulsivantes indutores de enzima); • bevacizumabe 10 mg/kg EV a cada duas semanas; • PVC (procarbazina 60 mg/m² VO do D8 ao D21; lomustina 110 mg/m² VO no D1; e vincristina 2 mg EV no D8 e D29) a cada 6 a 8 semanas.

Fonte: Padilha et al., 2015.



REFERÊNCIAS

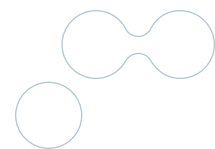
Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016 Jun 6; 131: 803-820.

Padilha S, Vianna KCM, et al. Tumores de Sistema Nervoso Central. *Protocolos de Tratamento da Oncologia Clínica: Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná*. 2015: 107-110.

Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, et al. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-Oncology*. 2008 Jul 30; 10: 1025-1034.

Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011 Jul 115: 3-8.

Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008 Mar, 10, 26: 1338-1345.





SARCOMAS

Sarcomas são tumores de origem mesenquimal com características patológicas e clínicas heterogêneas. O diagnóstico histológico deve ser realizado, preferencialmente, em centros com experiência em sarcomas; caso haja dúvida diagnóstica, deve-se encaminhar a biópsia a centros de referência para revisão.

Pacientes com diagnóstico de sarcoma e histórico familiar de neoplasias levantam suspeitas para síndromes genéticas que predispoem ao desenvolvimento de neoplasias, como a Síndrome de Li-Fraumeni (resultante da mutação genética do TP53). Nesses casos, deve-se avaliar a mutação ou encaminhar esses pacientes para a avaliação de um geneticista.



PARTE I: SARCOMAS DE PARTES MOLES

Elaboração: Caroline Barros Pizzani – 2º Ten Med (HGeC)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O principal tratamento para sarcomas de partes moles é o cirúrgico. Radioterapia e quimioterapia podem ser empregadas em neoadjuvância nos casos de tumores volumosos e de alto grau a fim de permitir uma ressecção efetiva, principalmente em tumores maiores que 10 cm.

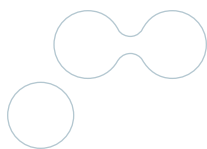
Devem ser avaliados os benefícios frente à toxicidade do tratamento com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. A radioterapia pós-operatória deve ser considerada nos casos de tumores com ressecção com margem exígua (menos de 1 cm) e tumores maiores que 5 cm ou em margem positiva quando a ampliação não se faz possível (grandes vasos, nervos).

O planejamento terapêutico deve ser realizado, preferencialmente, com discussão multidisciplinar envolvendo o radioterapeuta, o cirurgião oncológico e o oncologista clínico.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Os exames de imagem solicitados para o diagnóstico são: ressonância magnética (RNM) e/ou tomografia computadorizada (TC) da área afetada e TC de tórax. Casos específicos:

- em pacientes com sarcoma alveolar metastático, deve-se realizar RNM do cérebro;
- em casos de lipossarcoma de grau moderado ou alto, incluir a TC de abdome total;



- em pacientes com lipossarcoma mixoide de alto grau, realizar RNM de coluna total para avaliar a possibilidade de metástases ósseas;
- pode-se considerar a realização de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT).

3. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Estadiamento de sarcomas de cabeça e pescoço.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T1	Tumor ≤ 2 cm.
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm.
T3	Tumor > 4 cm.
T4	Tumor com invasão de estruturas adjacentes: <ul style="list-style-type: none"> • T4a: invasão de órbita, base de crânio, esqueleto da face, músculos pterigoides ou vísceras do compartimento central; • T4b: invasão de tecido cerebral, artéria carótida e músculos pré-vertebrais, ou disseminação perineural para o sistema nervoso central.
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
N1	Metástases em linfonodos.
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.
DEFINIÇÃO DE GRAU (G)	
GX	Grau não avaliável.
G1	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 2 a 3.
G2	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 4 a 5.
G3	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 6 a 8.
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)	
Coleta de dados para definir o estadiamento para sarcomas de cabeça e pescoço.	

Fonte: AJCC, 2018.

Quadro 2: Estadiamento de sarcomas de tronco e extremidades.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não avaliável.
T0	Sem evidência de tumor primário.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)				
T1	Tumor ≤ 5 cm.			
T2	Tumor > 5 cm e ≤ 10 cm.			
T3	Tumor > 10 cm e ≤ 15 cm.			
T4	Tumor > 15 cm.			
LINFONODOS REGIONAIS (N)				
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.			
N1	Metástases em linfonodos.			
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)				
M0	Ausência de metástases à distância.			
M1	Presença de metástases à distância.			
DEFINIÇÃO DE GRAU (G)				
GX	Grau não avaliável.			
G1	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 2 a 3.			
G2	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 4 a 5.			
G3	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 6 a 8.			
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)				
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase	Grau
IA	T1	N0	M0	G1, GX
	T2	N0	M0	G1, GX
IB	T3	M0	M0	G1, GX
	T4	M0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3	N0	M0	G2, G3
IV	qualquer T	N1	M0	qualquer grau
	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer grau

Fonte: AJCC, 2018.

Quadro 3: Estadiamento de sarcomas no abdome e nas vísceras do tórax.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não avaliável.
T1	Tumor confinado ao órgão.
T2	Tumor com extensão além do órgão: <ul style="list-style-type: none"> T2a: invasão da serosa ou do peritônio visceral; T2b: extensão além da serosa.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T3	Tumor com invasão de outros órgãos.
T4	Tumor com envolvimento multifocal: <ul style="list-style-type: none"> • T4a: dois sítios; • T4b: de três a cinco sítios; • T4c: mais de cinco sítios.
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
N1	Metástases em linfonodos.
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.
DEFINIÇÃO DE GRAU (G)	
GX	Grau não avaliável.
G1	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 2 a 3.
G2	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 4 a 5.
G3	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 6 a 8.
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)	
Sem classificação prognóstica (estádios).	

Fonte: AJCC, 2018.

Quadro 4: Estadiamento de sarcomas de retroperitônio.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não avaliável.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor ≤ 5 cm.
T2	Tumor > 5 cm e ≤ 10 cm.
T3	Tumor > 10 cm e ≤ 15 cm.
T4	Tumor > 15 cm.
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
N1	Metástases em linfonodos.
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.
DEFINIÇÃO DE GRAU (G)	
GX	Grau não avaliável.
G1	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 2 a 3.

continua...

continuação

DEFINIÇÃO DE GRAU (G)				
G2	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 4 a 5.			
G3	Diferenciação total, contagem mitótica e grau de necrose com escore de 6 a 8.			
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)				
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase	Grau
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
	T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3	N0	M0	G2, G3
IV	qualquer T	N1	M0	qualquer grau
	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer grau

Fonte: AJCC, 2018.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os protocolos para quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante são baseados em antracíclicos e/ou ifosfamida (conforme o Quadro 5, a seguir).

Quadro 5: Opções de tratamento quimioterápico.

TIPOS HISTOLÓGICOS	OPÇÕES DE QUIMIOTERAPIA
Sarcoma de partes moles, subtipo sem histologia específica	<p>Regimes com combinações de drogas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doxorubicina e dacarbazina; • doxorubicina, ifosfamida e mesna; • doxorubicina, ifosfamida, mesna e dacarbazina; • ifosfamida, epirubicina e mesna; • doxorubicina, ifosfamida e mesna; • doxorubicina, ifosfamida, mesna e dacarbazina; • ifosfamida, epirubicina e mesna; • gencitabina e docetaxel; • gencitabina e vinorelbina; • gencitabina e dacarbazina;

continua...

continuação

TIPOS HISTOLÓGICOS	OPÇÕES DE QUIMIOTERAPIA
Sarcoma de partes moles, subtipo sem histologia específica	<p>Regimes de monoterapias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doxorubicina; • ifosfamida; • epirubicina; • gencitabina; • dacarbazina; • doxorubicina lipossomal; • temozolomida; • vinorelbina; • eribulina; • trabectedina; • pazopanibe.
Tumores desmoides	<ul style="list-style-type: none"> • anti-inflamatório não esteroidal (AINES); • tamoxifeno ± AINES; • metotrexato e vimblastina; • interferon em baixas doses; • regimes baseados em doxorubicina; • imatinibe; • sorafenibe; • metotrexato e vinorelbina; • doxorubicina lipossomal.
Rabdomiossarcoma não pleomórfico	<p>Combinações de drogas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida; • vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida (com ou sem alternância de ifosfamida e etoposídeo); • ciclofosfamida e topotecano; • ifosfamida e doxorubicina; • ifosfamida e etoposídeo; • irinotecano e vincristina; • vincristina e dactinomicina; • carboplatina e etoposídeo; • vinorelbina e ciclofosfamida; • vincristina, irinotecano, temozolomida; <p>Monoterapias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doxorubicina; • irinotecano; • topotecano; • vinorelbina; • metotrexato em altas doses; • trabectedina.

continua...

continuação

TIPOS HISTOLÓGICOS	OPÇÕES DE QUIMIOTERAPIA
Sinovite vilonodular pigmentada ou tumor de células gigantes tenossinovial	<ul style="list-style-type: none"> • imatinibe
Angiossarcoma	<ul style="list-style-type: none"> • paclitaxel; • docetaxel; • vinorelbina; • sorafenibe; • sunitinibe; • bevacizumabe; • todas as opções terapêuticas descritas no subtipo sem histologia específica.
Sarcoma alveolar	<ul style="list-style-type: none"> • sunitinibe
Tumor miofibroblástico inflamatório (IMT) com translocação ALK	<ul style="list-style-type: none"> • crizotinibe; • ceritinibe.
Lipossarcoma para tumores de retroperitônio	<ul style="list-style-type: none"> • palbociclibe
Tumor fibroso solitário / hemangiopericitoma	<ul style="list-style-type: none"> • bevacizumabe e temozolomida; • sunitinibe; • sorafenibe.
Neoplasia de células epitelioides perivasculares (PEComa), angiomiolipoma, linfangioleiomiomatose	<ul style="list-style-type: none"> • sirolimo; • everolimo; • tensirolimo.
Sarcoma de Kaposi	<ul style="list-style-type: none"> • em pacientes com infecção por HIV, com doença restrita à pele e às mucosas: realizar apenas terapias antirretrovirais direcionadas ao HIV; • em caso de acometimento visceral: considerar quimioterapia, principalmente com doxorubicina lipossomal ou paclitaxel; • em pacientes sem infecção por HIV: realizar radioterapia para as lesões cutâneas.

Fonte: NCCN, 2017.

PARTE II: SARCOMAS ÓSSEOS

Elaboração: Caroline Barros Pizzani – 2º Ten Med (HGeC)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A avaliação diagnóstica dos sarcomas ósseos deve integrar os médicos radiologista e patologista na interpretação dos exames de imagem e laboratoriais, respectivamente. Já o planejamento terapêutico deve envolver o oncologista clínico, o cirurgião oncológico ou o ortopedista oncológico e o radioterapeuta.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Os exames solicitados para o diagnóstico são: RNM de toda a extensão do osso comprometido, tomografia de tórax e cintilografia óssea ou PET-CT; além desses, conforme o quadro, deve ser realizada tomografia de abdome.

No caso dos Sarcomas de Ewing, realizar biópsia da medula óssea ou da coluna e pelve.

3. ESTADIAMENTO

Quadro 6: Estadiamento de sarcomas ósseos.

TUMOR PRIMÁRIO (T) Esqueleto apendicular, tronco, crânio, ossos da face	
TX	Tumor primário não avaliável.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor ≤ 8 cm.
T2	Tumor > 8 cm.
T3	Tumor multifocal no osso primário (descontinuado).
TUMOR PRIMÁRIO (T) Coluna	
TX	Tumor primário não avaliável.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor confinado a um segmento vertebral ou dois adjacentes.
T2	Tumor confinado a três segmentos vertebrais adjacentes.
T3	Tumor confinado a três segmentos vertebrais adjacentes.
T4	<ul style="list-style-type: none"> • T4a: tumor com extensão ao canal vertebral ou a grandes vasos; • T4b: tumor com evidência de invasão vascular grosseira ou trombo tumoral.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (T) Pelve				
TX	Tumor primário não avaliável.			
T0	Sem evidência de tumor primário.			
TUMOR PRIMÁRIO (T) Pelve				
T1	Tumor confinado a um segmento pélvico sem extensão extraóssea. <ul style="list-style-type: none"> • T1a: tumor ≤ 8 cm; • T1b: tumor > 8 cm. 			
T2	Tumor confinado a um segmento pélvico com extensão extraóssea, ou tumor confinado a dois segmentos pélvicos sem extensão extraóssea: <ul style="list-style-type: none"> • T2a: tumor ≤ 8 cm; • T2b: tumor > 8 cm. 			
T3	Tumor acometendo três segmentos pélvicos ou cruzando a junção sacroilíaca: <ul style="list-style-type: none"> • T3a: tumor ≤ 8 cm; • T3b: tumor > 8 cm. 			
T4	<ul style="list-style-type: none"> • T4a: tumor com invasão à junção sacroilíaca e extensão ao neuroforame sacral; • T4b: tumor com encarceramento dos vasos ilíacos externos ou com trombo tumoral em grandes vasos. 			
LINFONODOS REGIONAIS (N)				
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos.			
N1	Metástases em linfonodos.			
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)				
M0	Ausência de metástases à distância.			
M1	Presença de metástases à distância.			
DEFINIÇÃO DE GRAU (G)				
GX	Grau não avaliável.			
G1	Bem diferenciado, baixo grau.			
G2	Moderadamente diferenciado, alto grau.			
G3	Pouco diferenciado, alto grau.			
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)				
Obs.: Não há agrupamento prognóstico para tumores de coluna e pelve.				
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase	Grau
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
IIA	T1	N0	M0	G2, G3
IIB	T2	N0	M0	G2, G3
III	T3	N0	M0	G2, G3
IVA	qualquer T	N0	M1a	qualquer grau
IVB	qualquer T	qualquer N	M1b	qualquer grau

Fonte: AJCC, 2018.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Quadro 7: Quimioterapia sistêmica conforme histologia.

TIPOS HISTOLÓGICOS	OPÇÕES DE QUIMIOTERAPIA
<p>Osteossarcoma e sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau</p>	<p>Tratamento neoadjuvante / adjuvante / de primeira linha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatina e doxorrubicina; • metotrexato (altas doses), alternando com cisplatina e doxorrubicina; • metotrexato (altas doses); cisplatina e doxorrubicina; ifosfamida e mesna; • ifosfamida, mesna, cisplatina e epirrubicina; <p>Tratamento de segunda linha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaxel e gencitabina; • ciclofosfamida e etoposídeo; • ciclofosfamida e topotecano; • gencitabina; • ifosfamida (altas doses) ± etoposídeo; • ifosfamida, carboplatina e etoposídeo; • metotrexato (altas doses), etoposídeo e ifosfamida; • samário (Sm-EDTMP), após terapia de segunda linha; • Xofigo (cloreto de rádio – Ra-223); • sorafenibe; • sorafenibe + everolimo.
<p>Sarcoma de Ewing</p>	<p>Tratamento neoadjuvante e adjuvante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vincristina, doxorrubicina, dactinomicina alternado com ifosfamida e etoposídeo (VAC/IE); • vincristina, doxorrubicina e ifosfamida (VAI); • vincristina, ifosfamida, doxorrubicina e etoposídeo (VIDE); <p>Tratamento paliativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida; • vincristina, doxorrubicina, dactinomicina alternado com ifosfamida e etoposídeo (VAC/IE); • vincristina, doxorrubicina e ifosfamida (VAI); • vincristina, ifosfamida, doxorrubicina e etoposídeo (VIDE); <p>Tratamento de segunda linha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciclofosfamida e topotecano; • irinotecano ± temozolomida; • ifosfamida (alta dose) ± etoposídeo; • ifosfamida, carboplatina e etoposídeo; • docetaxel e gencitabina; • vincristina + irinotecano.

continua...

continuação

TIPOS HISTOLÓGICOS	OPÇÕES DE QUIMIOTERAPIA
Condrossarcoma	<ul style="list-style-type: none"> • convencional G1-3: não há quimioterapia padrão; • mesenquimal: seguir protocolos de Sarcoma de Ewing; • dediferenciado: seguir protocolos de osteossarcoma.
Cordoma	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinibe com ou sem cisplatina ou sirolimo; • erlotinibe; • sunitinibe; • lapatinibe (para EGFR positivo); • sorafenibe.
Tumor ósseo de células gigantes	<ul style="list-style-type: none"> • denosumabe; • interferon alfa-2b.
Para tumores irresssecáveis com instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou deficiência de gene reparo (dMMR) que já progrediram em relação a tratamento anterior, há indicação de administração de pembrolizumabe.	
Obs.: Os protocolos de quimioterapia devem considerar suporte com estimulador de granulócitos (p.ex.: granulokine, neulastim).	

Fonte: NCCN, 2017.

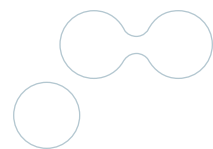


REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. São Paulo: Dendrix; 2013. p. 522-578. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines (2017). [acesso em: 13 fev. 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.





O câncer de pele é o tipo mais prevalente no mundo. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram registrados 176 mil novos casos no Brasil no ano de 2016.

Os subtipos mais comuns são: carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma basocelular (CBC) e melanoma maligno. Todos têm em comum a exposição ao sol e à radiação ultravioleta como seus principais fatores de risco.

Este capítulo faz um breve resumo dessas patologias e apresenta os principais protocolos de tratamento disponíveis na literatura mundial no ano de 2017.

PARTE I: CARCINOMA ESPINOCELULAR (CEC)

Elaboração: Cristiano Augusto Andrade de Resende – 1º Ten Med (HMAB)

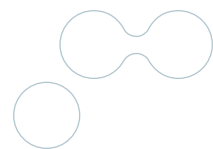
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O CEC é o segundo tumor de pele mais prevalente, e sua incidência vem aumentando rapidamente. Apesar de raramente desenvolver metástases, esse tipo de tumor pode provocar extensa destruição local, com envolvimento de partes moles, ossos e cartilagem, causando importante impacto funcional e estético.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Os exames para o estadiamento de CEC de pele geralmente são realizados em casos de maior risco de disseminação da neoplasia, particularmente em pacientes com imunossupressão, como transplante de órgãos e infecção pelo HIV.

Os exames que podem ser utilizados são: raio-X de tórax; tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve; e, em alguns casos, ressonância magnética.



3. ESTADIAMENTO

O estadiamento da doença é determinado pela combinação das classificações T, N, M.

Quadro 1: Estadiamento do carcinoma espinocelular.

TUMOR PRIMÁRIO (categoria T)	
TX	O tumor não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de câncer.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor primário < 2 cm de diâmetro.
T2	Tumor primário ≥ 2 cm e < 4 cm de diâmetro.
T3	Tumor primário ≥ 4 cm de diâmetro OU com mínima erosão óssea OU com invasão perineural OU com invasão profunda.
T4	<ul style="list-style-type: none"> • T4a: tumor primário com invasão óssea / invasão da medula óssea; • T4b: tumor primário com invasão de ossos da base do crânio e/ou dos forames da base do crânio.
LINFONODOS REGIONAIS (categoria N clínico – cN)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Não há nenhuma evidência de câncer nos gânglios linfáticos.
N1	Metástase em um linfonodo regional ipsilateral ≤ 3 cm, sem extensão extranodal.
N2	<ul style="list-style-type: none"> • N2a: metástase em um linfonodo regional ipsilateral > 3 cm e < 6 cm, sem extensão extranodal; • N2b: metástases em múltiplos linfonodos regionais ipsilaterais ≤ 6 cm, sem extensão extranodal; • N2c: metástases em linfonodos regionais bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm, sem extensão extranodal.
N3	<ul style="list-style-type: none"> • N3a: metástases em linfonodos regionais > 6 cm, sem extensão extranodal; • N3b: metástase em qualquer linfonodo regional, com extensão extranodal.
LINFONODOS REGIONAIS (categoria N patológico – pN)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Não há nenhuma evidência de câncer nos gânglios linfáticos.
N1	Metástase em um linfonodo regional ipsilateral ≤ 3 cm, sem extensão extranodal.
N2	<ul style="list-style-type: none"> • N2a: metástase em um linfonodo regional ipsilateral ≤ 3 cm, com extensão extranodal OU metástase em um linfonodo regional ipsilateral > 3 cm e < 6 cm, sem extensão extranodal; • N2b: metástases em múltiplos linfonodos regionais ipsilaterais ≤ 6 cm e sem extensão extranodal; • N2c: metástases em linfonodos regionais bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm, sem extensão extranodal.

continua...

continuação

LINFONODOS REGIONAIS (categoria N patológico – pN)			
N3	<ul style="list-style-type: none"> N3a: metástases em linfonodos regionais > 6 cm, sem extensão extranodal; N3b: metástase em qualquer linfonodo regional, com extensão extranodal. 		
METÁSTASE À DISTÂNCIA (categoria M)			
M0	Ausência de metástases à distância.		
M1	Presença de metástases à distância.		
ESTADIAMENTO (AGRUPAMENTO PROGNÓSTICO)			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1 a T3	N1	M0
IV	T1 a T3	N2	M0
	qualquer T	N3	M0
	T4	qualquer N	M0
	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: NCCN, 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Não existem estudos prospectivos de Fase III ou protocolos definidos de tratamento neoadjuvante, adjuvante e metastático para CEC de pele. Existem alguns dados de estudos prospectivos não comparativos e retrospectivos sugerindo resposta à quimiorradioterapia em tumores com comprometimento linfonodal extenso (principalmente com extravasamento extracapsular), dissecação linfonodal incompleta, margens comprometidas ou tumor irresssecável. Da mesma forma, há relatos de redução dos tumores localmente avançados quando expostos a tratamento neoadjuvante com drogas citotóxicas (baseadas em platina e fluorouracil) e/ou inibidores de EGFR, como o cetuximabe.

Nesses casos, sugere-se a avaliação por uma equipe multidisciplinar e, caso a terapia sistêmica seja considerada, a utilização de protocolos estabelecidos para o tratamento do carcinoma escamoso de cabeça e pescoço. Os principais protocolos são:

- cisplatina 100 mg/m² EV em 2 h no D1, no D22 e no D43 ou 40 mg/m² EV semanalmente;
- cetuximabe semanal, sendo 400 mg/m² na primeira semana e 250 mg/m² nas semanas subsequentes;
- panitunumabe 6 mg/kg a cada duas semanas;
- cisplatina 80 mg/m² no D1 + 5-FU 1.000 mg/m²/dia do D1 ao D4 a cada 28 dias;
- cisplatina 75 mg/m² + docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias;
- cisplatina 75 mg/m² no D1 + docetaxel 75 mg/m² no D1 + 5-FU 750 mg/m²/dia do D1 ao D5 a cada 21 dias (sugere-se o uso de fator estimulador de colônia G-CSF 300 mcg/dia SC do D6 ao D16);
- cetuximabe semanal (sendo 400 mg/m² na primeira semana e 250 mg/m² nas semanas subsequentes) + cisplatina 100 mg/m² (ou carboplatina AUC 4) no D1 + 5-FU 1.000 mg/m²/dia do D1 ao D4 a cada 21 dias.



REFERÊNCIAS

Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310.

Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol* 2007; 143:889.

Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014; 25:2047.

Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized Phase II Trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:242.

Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:153.

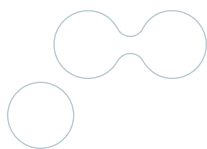
Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011; 29:3419.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines (2017). [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1705.

Reigneau M, Robert C, Routier E, et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2015; 173:527.

Suen JK, Bressler L, Shord SS, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma responding serially to single-agent cetuximab. *Anticancer Drugs* 2007; 18:827.





PARTE II: CARCINOMA BASOCELULAR (CBC)

Elaboração: Cristiano Augusto Andrade de Resende – 1º Ten Med (HMAB)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O CBC é o tumor cutâneo mais prevalente; porém, é de baixa agressividade e tem incidência de metástase à distância muito reduzida, ainda menor do que a observada no CEC de pele.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

Os exames para o estadiamento do CBC raramente são necessários, uma vez que, na maioria das vezes, o paciente é curado apenas com a excisão cirúrgica.

Caso o médico julgue necessário realizar algum exame de imagem, os recomendados são: raio-X de tórax; tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve; e, em alguns casos, ressonância magnética.

3. ESTADIAMENTO

O estadiamento do CBC é o mesmo do CEC (*ver Parte I, item 3, Quadro 1*).

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Não existem estudos prospectivos de Fase III ou protocolos definidos de tratamento neoadjuvante e adjuvante para o CBC.

No cenário da doença localmente avançada inoperável ou não candidata a radioterapia, recorrente ou metastática, existe indicação terapêutica com inibidores da via *Hedgehog*:

- vismodegibe 150 mg/dia, uso contínuo;
- sonidegibe 200 mg/dia, uso contínuo.

Existem casos de resposta aos esquemas à base de platina e cetuximabe, descritos anteriormente nos protocolos para tratamento de CEC (*ver Parte I, item 4*).

REFERÊNCIAS

Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017; 86:334.

Caron J, Dereure O, Kerob D, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases treated with cetuximab. *Br J Dermatol* 2009; 161:702.

Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:60.

Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:113.

Lorusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17:2502.

Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:716.

Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma – a review of the literature. *Acta Oncol* 1996; 35:677.

Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2014; 20:1900.

Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:1021.

Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366:2171.

Von Hoff DD, Lorusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:1164.

PARTE III: MELANOMA

Elaboração: Cristiano Augusto Andrade de Resende – 1º Ten Med (HMAB)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O melanoma é o câncer de pele mais agressivo e o que apresenta maior taxa de mortalidade, apesar de representar apenas 4% dos tumores cutâneos. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), 5.670 novos casos foram diagnosticados em 2016.

Existem quatro subtipos principais de melanoma cutâneo: extensivo superficial, nodular, lentiginoso acral e lentigo maligno. Além dos melanomas cutâneos, também existem, apesar de mais raros, o melanoma de mucosa e o melanoma ocular.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A solicitação de exames para o estadiamento de melanomas depende da avaliação clínica, podendo variar de raio-X de tórax e rotina laboratorial nos estádios mais iniciais até tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve (ou, preferencialmente, PET-CT) na doença avançada. Nesse caso, a ressonância magnética de crânio também deve ser realizada.

Na impossibilidade de realização de PET-CT, deve-se acrescentar a cintilografia óssea quando houver suspeita clínica de comprometimento ósseo secundário. Quando a lesão primária se encontrar em região de cabeça e pescoço, deve ser solicitada a tomografia computadorizada de pescoço.

3. ESTADIAMENTO

O estadiamento da doença é determinado pela combinação das classificações T, N, M.

Quadro 1: Estadiamento do melanoma.

TUMOR PRIMÁRIO (categoria T)	
TX	Espessura tumoral não pode ser acessada (p.ex.: curetagem).
T0	Não há evidência de tumor (p.ex.: primário desconhecido ou regressão total do primário).
Tis	Melanoma <i>in situ</i> .
T1	<ul style="list-style-type: none"> T1a: espessura < 0,8 mm, sem ulceração; T1b: espessura < 0,8 mm, sem ulceração OU espessura entre 0,8 mm e 1 mm, com ou sem ulceração.

continua...

continuação

TUMOR PRIMÁRIO (categoria T)	
T2	<ul style="list-style-type: none"> T2a: espessura > 1 mm até 2 mm, sem ulceração; T2b: espessura > 1 mm até 2 mm, com ulceração.
T3	<ul style="list-style-type: none"> T3a: espessura > 2 mm até 4 mm, sem ulceração; T3b: espessura > 2 mm até 4 mm, com ulceração.
T4	<ul style="list-style-type: none"> T4a: espessura > 4 mm, sem ulceração; T4b: espessura > 4 mm, com ulceração.
LINFONODOS (categoria N)	
NX	Linfonodos não avaliados.
N0	Linfonodo negativo.
N1	<ul style="list-style-type: none"> N1a: um linfonodo sentinela comprometido (cl clinicamente oculto) – pN1 (sn), sem micro/satelitose ou metástases em trânsito; N1b: um linfonodo comprometido (cl clinicamente detectável) – pN1, sem micro/satelitose ou metástases em trânsito; N1c: linfonodo negativo, mas com presença de micro/satelitose ou metástases em trânsito.
N2	<ul style="list-style-type: none"> N2a: dois a três linfonodos sentinelas comprometidos (cl clinicamente ocultos) – pN2 (sn), sem micro/satelitose ou metástases em trânsito; N2b: dois a três linfonodos comprometidos (pelo menos um clinicamente detectável) – pN2, sem micro/satelitose ou metástases em trânsito; N2c: um linfonodo comprometido – pN1 (sn) ou pN1, com micro/satelitose ou metástases em trânsito.
N3	<ul style="list-style-type: none"> N3a: quatro ou mais linfonodos sentinelas comprometidos (cl clinicamente ocultos), sem micro/satelitose ou metástases em trânsito; N3b: quatro ou mais linfonodos comprometidos (pelo menos um clinicamente detectável) ou linfonodos coalescentes, sem micro/satelitose ou metástases em trânsito; N3c: dois ou mais linfonodos comprometidos (pN2 (sn), pN2) ou qualquer linfonodo coalescente, com micro/satelitose ou metástases em trânsito.
METÁSTASE À DISTÂNCIA (categoria M)	
M0	Ausência de metástases.
M1	<ul style="list-style-type: none"> M1a: metástases para pele, tecidos moles (incluindo músculos) e linfonodos não regionais, com DHL normal – M1a(0), ou elevado – M1a(1); M1b: metástases pulmonares com ou sem metástases em sítios de M1a, com DHL normal – M1b(0) ou elevado – M1b(1); M1c: metástases viscerais, exceto sistema nervoso central (SNC), com ou sem metástases em sítios de M1a e/ou M1b, com DHL normal – M1c(0) ou elevado – M1c(1); M1d: metástases em sistema nervoso central (SNC), com ou sem metástases em sítios de M1a, M1b e/ou M1c, com DHL normal – M1d(0) ou elevado – M1d(1).

continua...

continuação

ESTADIAMENTO CLÍNICO			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b ou T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	qualquer T	N1, N2 ou N3	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1
ESTADIAMENTO PATOLÓGICO			
Estádio	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b ou T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a, T1b ou T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T0	N1b ou N1c	M0
	T1a, T1b ou T2a	N1b/c ou N2b	M0
	T2b ou T3a	N1a-N2b	M0
IIIC	T0	N2b/c ou N3b/c	M0
	T1a-T3a	N2c ou N3a/b/c	M0
	T3b ou T4a	N1, N2 ou N3	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 2018.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1. NEOADJUVANTE

A doença localmente avançada inoperável é critério de inclusão em todos os estudos atuais para doença metastática. Contudo, não existem estudos de Fase III publicados definindo um tratamento neoadjuvante padrão-ouro.

Dessa forma, podem ser utilizados os protocolos aprovados para essa indicação (como, por exemplo, bioquimioterapia, imunoterapia e terapia-alvo) e, a depender do resultado, a cirurgia pode ser discutida em um segundo momento.

4.2. ADJUVANTE

Protocolos para quimioterapia adjuvante no tratamento de melanomas:

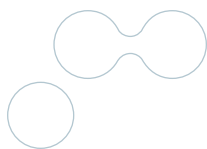
- dabrafenibe 150 mg 12/12 h + trametinibe 2 mg 24/24 h VO diariamente por um ano;
- nivolumabe 3 mg/kg EV a cada duas semanas por um ano;
- ipilimumabe 10 mg/kg EV a cada três semanas por quatro doses (fase de indução); depois, a cada três meses por três anos (fase de manutenção);
- interferon alfa (IFNa) 20 MU/m² EV cinco vezes na semana por quatro semanas (fase de indução), seguido por 10 MU/m² SC três vezes por semana por mais onze meses;
- IFNa 10 MU SC cinco vezes por semana por quatro semanas (fase de indução), seguido de 5 MU SC três vezes por semana nos dois anos subsequentes;
- alfapeguinterferona (ou interferon alfa peguilado) 6 mcg/kg SC semanal por oito semanas (fase de indução), seguida por 3 mcg/kg SC semanal (podendo ser reduzido para 2 e 1 mcg/kg semanal para manter *performance status*) por até cinco anos;
- bioquimioterapia (a cada três semanas por três ciclos) com cisplatina 20 mg/m² EV do D1 ao D4 + dacarbazina 800 mg/m² EV no D1 + vimblastina 1,2 mg/m² EV do D1 ao D4 + interleucina-2 (IL-2) 9 MUI/m² em infusão contínua por 96 h totais do D1 ao D4 + IFNa 5 UM/m² SC do D1 ao D5, no D8, no D10 e no D12.

4.3. DOENÇA METASTÁTICA OU INOPERÁVEL

Quadro 2: Quimioterapia na doença metastática ou inoperável.

Imunoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumabe 3 mg/kg EV a cada 21 dias por quatro ciclos; • nivolumabe 3 mg/kg EV a cada duas semanas; • pembrolizumabe 2 mg/kg EV a cada três semanas; • nivolumabe 1 mg/kg + ipilimumabe 3 mg/kg, ambos EV, a cada 21 dias por quatro ciclos, seguidos de nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 14 dias.
--------------	---

continua...



continuação

<p>Quimioterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> dacarbazina 1.000 mg/m² D1 ou 200 mg/m² D1 ao D5, EV, a cada três a quatro semanas; fotemustina 100 mg/m² EV no D1, no D8 e no D15, seguidos de quatro semanas de repouso (fase de indução); depois, manter 100 mg/m² a cada três a quatro semanas (fase de manutenção); temozolamida 200 mg/m² VO do D1 ao D5 a cada quatro semanas; carboplatina AUC 6 + paclitaxel 225 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias; CVD: cisplatina 20 mg/m² EV do D1 ao D4 + vimblastina 2 mg/m² EV do D1 ao D4 + dacarbazina 800 mg/m² EV no D1 a cada três semanas; bioquimioterapia (ver <i>Tratamento Adjuvante</i>).
<p>Terapia-alvo</p>	<p>Pacientes com BRAF mutado:</p> <ul style="list-style-type: none"> dabrafenibe 150 mg 12/12 h + trametinibe 2 mg 24/24 h, VO diariamente; encorafenibe 450 mg 24/24 h + binimetinibe 45 mg 12/12 h, VO diariamente; vemurafenibe 960 mg 12/12 h, VO diariamente + cobimetinibe 60 mg/dia, VO por três semanas, seguidas por uma semana de descanso. <p>Pacientes com NRAS mutado:</p> <ul style="list-style-type: none"> binimetinibe 45 mg 12/12 h VO diariamente; cobimetinibe 60 mg/dia VO por três semanas consecutivas, seguidas de uma de descanso; trametinibe 2 mg 24/24 h VO diariamente. <p>Pacientes com c-KIT mutado:</p> <ul style="list-style-type: none"> imatinibe 400 a 800 mg/dia VO diariamente.

Fonte: NCCN, 2017.



REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2018. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>.

Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymphnode – positive melanoma. J Clin Oncol 2006; 24:2858-2865.

Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1248.

Atkins MB. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. In: *Molecular Diagnosis, Prevention & Therapy of Melanoma*, Kirkwood JK (Ed), Marcel Dekker, New York; 1997. p. 219.

Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13:525-532.

Buzaid AC, COLOME M, BEDIKIAN A, et al. Phase II study of neoadjuvant concurrent biochemotherapy in melanoma patients with local-regional metastases. *Melanoma Res.* 1998 Dec; 8(6):549-56.

Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:638-643.

Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, et al. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13:2104-2108.

Clark PB, Soo V, Kraas J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006; 141:284-288.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. Presented at: Society for Melanoma Research Annual Meeting; Boston, Massachusetts; November 6-9, 2016.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. Presented at: ESMO Annual Meeting; Madrid, Spain; October, 2017.

Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:435.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:522.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845.

Eggermont AM, SUCIU S, MACKIE R, ET AL. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 1; 366 (9492):1189-96.

Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:3810.

Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:373.

Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma – an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3771.

Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011; 29:2904.

Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 86:37.

Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:2823.

Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013; 31:3182.

Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:2046.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711.

Houghton AN, Legha S, Bajorin DF. Chemotherapy for metastatic melanoma. In: *Cutaneous Melanoma*, 2nd, Balch, Houghton, Milton, et al (Eds), JB Lippincott Company, Philadelphia p. 498.

Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2008; 99:734.

Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1670.

Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23.

Larkin JM, Yan Y, McArthur GA, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9006)

Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:444.

Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008; 21:492.

Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33:1191.

Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines (2017). [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:506-513.

Patel PM, Suci S, Mortier L, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011; 47:1476.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma (abstract LBA40). Presented at the 2016 European Society for Medical Oncology meeting.

Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320.

Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab treatment (abstract 9504). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2017.

Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517.

Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian AN. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:11-16.

Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010;28:3042-3047.

Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390:1853.

Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:1889.

Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients with Advanced Melanoma who discontinued Treatment with Nivolumab and Ipilimumab because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:3807.

Schroer-Gunther MA, Wolff RF, Westwood ME, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev* 2012;1:62.

Schule SC, Eigentler TK, Garbe C, et al. Influence of (18)F-FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:482-488.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.

Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.

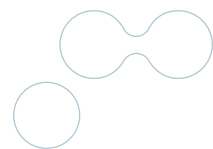
Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375.


Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1345.

Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:129-142.

Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007;110:1107-1114.





CARCINOMA PRIMÁRIO DESCONHECIDO

Elaboração: Amanda Cristina Pastre – 1º Ten Med (HMASP)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os tumores de origem indeterminada representam um grupo heterogêneo de tumores em que a localização anatômica de origem permanece oculta, mesmo após investigação minuciosa (Fizazi et al., 2015).

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

A investigação da origem do tumor deve ser realizada através de: anamnese e exame físico minuciosos, levantamento dos antecedentes familiares de câncer, exames laboratoriais gerais (hemograma, função renal, função hepática) e exames de imagem (são recomendadas as tomografias de tórax e de abdome total).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) deve ser considerada apenas em casos selecionados, podendo ser útil principalmente quando se tratar de sítio único de metástase e intenção de tratamento locorregional agressivo. A ressonância magnética e os exames endoscópicos devem ser realizados apenas se houver suspeita clínica de um local identificável.

Entre os marcadores tumorais, apenas a alfa-fetoproteína (AFP), o beta-HCG, a cromogranina A e o antígeno prostático específico (PSA) levarão a mudanças na conduta (Buzaid et al., 2017).

A avaliação histológica, realizada por patologista experiente, juntamente com a imuno-histoquímica (IHQ) também podem auxiliar na investigação e identificar o sítio primário do tumor em até 90% dos casos (Greco, 2014).

3. ESTADIAMENTO

Nos tumores de sítio primário indeterminado, a classificação baseada no Sistema TNM não se aplica. Assim, o tratamento é escolhido em função do volume de doença tumoral (doença localizada ou doença disseminada), tal como demonstrado no fluxograma a seguir.

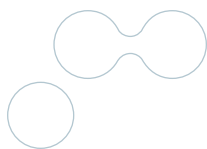
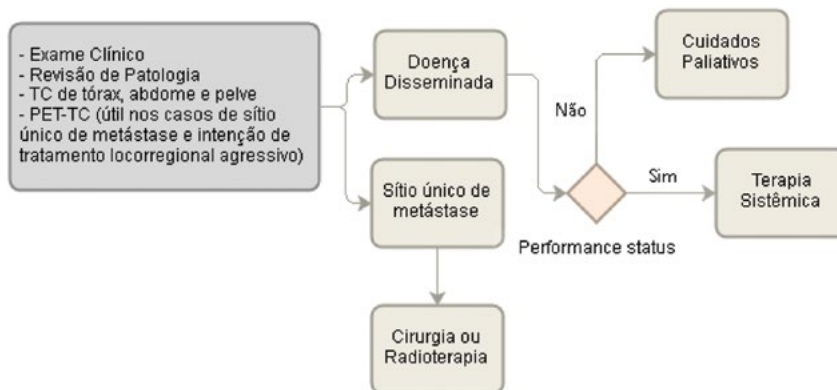


Figura 1: Fluxograma sobre escolha do tratamento de acordo com o volume de carga tumoral.



Fonte: Baseado em Buzaid et al., 2017.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento quimioterápico será escolhido de acordo com o perfil clínico-histológico apresentado, tal como demonstrado na tabela a seguir.

Quadro 1: Protocolos de tratamento de acordo com o perfil clínico-histológico do paciente.

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Adenocarcinoma sem características especiais (bem ou moderadamente diferenciado)	<ul style="list-style-type: none"> carboplatina AUC 6 (D1) + paclitaxel 175 mg/m² (D1) a cada 21 dias; cisplatina 100 mg/m² (D1) + gencitabina 1.250 mg/m² (D1 e D8) a cada 21 dias; gencitabina 1.000 mg/m² (D1) + oxaliplatina 100 mg/m² (D1) a cada 14 dias; docetaxel 65 mg/m² (D1) + carboplatina AUC 6 (D1) a cada 21 dias; gencitabina 1.000 mg/m² (D1 e D8) + docetaxel 75 mg/m² (D1) a cada 21 dias; gencitabina 1.000 mg/m² (D1 e D8) + irinotecano 100 mg/m² (D1 e D8) a cada 21 dias; cisplatina 35 mg/m² (D1 e D8) + gencitabina 1.000 mg/m² (D1 e D8) + vinorelbina 25 mg/m² (D1 e D8) a cada 21 dias – esquema reservado apenas a pacientes com bom <i>performance status</i>.

continua...

continuação

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Carcinomas e adenocarcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados	<ul style="list-style-type: none"> • realizar os esquemas citados anteriormente para <i>Adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado</i>, exceto se: <ul style="list-style-type: none"> • paciente jovem do sexo masculino; • predomínio linfonodal (retroperitoneal/mediastinal); • elevação de alfa-fetoproteína e/ou beta-hCG; • alterações citogenéticas do cromossoma 12; • caso haja qualquer uma das características supracitadas, devem ser realizados os esquemas para <i>Síndrome do Tumor de Células Germinativas de origem Extragonadal</i>, descritos a seguir.
Síndrome do Tumor de Células Germinativas de origem Extragonadal	<ul style="list-style-type: none"> • BEP: bleomicina 30 UI (D1, D8 e D15) + etoposídeo 100 mg/m² (D1 a D5) + cisplatina 20 mg/m² (D1 a D5) a cada 21 dias; • EP: etoposídeo 100 mg/m² (D1 a D5) + cisplatina 20 mg/m² (D1 a D5) a cada 21 dias; • TIP: paclitaxel 120 mg/m² (D1 e D2) + ifosfamida 1.200 mg/m² (D1 a D5) + mesna 1.200 mg/m² (D1 a D5) + cisplatina 20 mg/m² (D1 a D5) a cada 21 dias; • VIP: ifosfamida 1.200 mg/m² (D1 a D5) + mesna 1.200 mg/m² (D1 a D5) + cisplatina 20 mg/m² (D1 a D5) + etoposídeo 75 mg/m² EV (D1 a D5) a cada 21 dias; • VelP: ifosfamida 1.200 mg/m² (D1 a D5) + mesna 1.200 mg/m² (D1 a D5) + cisplatina 20 mg/m² (D1 a D5) + vimblastina 0,11 mg/kg EV (D1 e D2) a cada 21 dias.
Carcinomas neuroendócrinos	<ul style="list-style-type: none"> • tumores agressivos (alto índice mitótico, pequenas células ou anaplásico) devem ser tratados com esquemas quimioterápicos baseados em platina, semelhantes aos esquemas utilizados para o carcinoma pulmonar de pequenas células; • tumores indolentes podem ser tratados com esquemas semelhantes aos utilizados nos tumores neuroendócrinos bem diferenciados.
Carcinomatose peritoneal em mulheres	<ul style="list-style-type: none"> • tratar com esquemas quimioterápicos utilizados para câncer de ovário epitelial avançado.
Adenocarcinoma metastático para linfonodos axilares em mulheres	<ul style="list-style-type: none"> • dissecação axilar completa (níveis I e II), seguida de quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) adjuvante; • A QT será baseada na imuno-histoquímica (receptores hormonais e HER2).

continua...

continuação

CENÁRIO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
<p>Adenocarcinoma em homens com elevação sérica do PSA ou IHQ positiva para PSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • realizar bloqueio hormonal; • considerar o uso de docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias caso seja identificado no diagnóstico um elevado número de metástases.
<p>Adenocarcinoma com características patológicas (CDX-2 +, CK20 + e CK7 -) e clínicas (metástases de predomínio hepático e/ou peritoneal) sugestivas de câncer de cólon</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tratar de acordo com os princípios de tratamento do câncer de cólon.
<p>Carcinoma epidermoide metastático para linfonodos cervicais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • investigar cabeça e pescoço, esôfago e pulmões; • se, mesmo assim, o tumor primário não for identificado, recomenda-se esvaziamento linfonodal, RT e/ou RT combinada à QT.
<p>Carcinoma epidermoide metastático para linfonodos inguinais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • investigar membros inferiores e regiões perianal e anorretal; • se, mesmo assim, o tumor primário não for identificado, recomenda-se o esvaziamento inguinal; • a RT (ou a QT combinada à RT) pode ser usada para consolidação em alguns casos.

Fonte: NCCN, 2017.

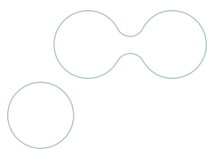
REFERÊNCIAS

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. São Paulo: Dendrix; 2017; p. 509-522. [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://mocbrasil.com>.

Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26: 133-138.

Greco FA. Cancer of unknown primary site: still an entity, a biological mystery and a metastatic model. Nat Ver Cancer. 2014 Jan 14; 1: 3-4.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines (2017). [acesso em 13 fev 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org>.





TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Elaboração: Larissa Fernanda Campos Moreira da Silva – Cap Med (HMAR)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. FATORES EPIDEMIOLÓGICOS

Os tumores neuroendócrinos (TNE) se originam de células neuroendócrinas. São tumores raros (0,05%) que podem acometer, principalmente, o trato gastrointestinal (intestino delgado, apêndice, pâncreas e reto) e o trato broncopulmonar, além de qualquer outro órgão do corpo (timo, adrenais, gânglios, pele).

Seu comportamento biológico pode ser bastante variado, de acordo com os subtipos histológicos. TNEs não funcionais secretam peptídeos ou neurotransmissores não ativos, como polipeptídeos pancreáticos, e, portanto, não produzem manifestações clínicas. Tumores bem diferenciados têm crescimento lento, enquanto tumores indiferenciados têm crescimento mais rápido.

Os TNEs são classificados segundo cinco critérios:

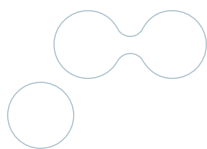
- tipo histológico/grau histológico (G1, G2, G3);
- origem histológica (*foregut, midgut, hindgut*);
- estadiamento (TNM / Organização Mundial da Saúde – OMS);
- presença de síndrome clínica (funcionante ou não funcionante);
- componente hereditário ou esporádico.

1.2. FATORES DE RISCO

São fatores de risco para tumores neuroendócrinos: o tabagismo e a gastrite atrófica associada ao TNE gástrico por hipergastrinemia devido a hipocloridria.

1.3. PREDISPOSIÇÃO FAMILIAR

Apenas 10% dos TNEs são hereditários. As principais síndromes envolvidas são: neoplasias endócrinas múltiplas (em inglês, MEN) – MEN 1 (TNE pancreático), MEN 2A, MEN 2B; von Hippel Lindau (TNE de pâncreas); e neurofibromatose tipo 1.



1.4. PATOLOGIA

Um TNE funcionante significa que ele apresenta sinais e sintomas condizentes com síndrome carcinoide ou síndrome de TNE de pâncreas funcionante relacionados aos hormônios ou neurotransmissores ativos secretados (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostimoma).

O termo “tumor carcinoide” fica restrito aos tumores de origem pulmonar, que produzem serotonina. O carcinoide funcional, sobretudo de intestino delgado ou metastático para fígado, pode produzir a síndrome carcinoide, caracterizada por diarreia, rubor facial (*flushing*), taquicardia, broncoespasmo e pelagra. Essa síndrome está associada à secreção anormal de serotonina, catecolaminas e histamina. Carcinoide com tumor primário em outros órgãos, como pulmão, raramente apresenta síndrome carcinoide, mas há exceções.

Os TNEs devem ser classificados de acordo com o sítio de origem embrionária:

- intestino proximal (*foregut*): timo, pulmão, estômago, pâncreas e duodeno proximal, vesícula biliar;
- intestino médio (*midgut*): jejuno/íleo, apêndice, cólon direito;
- intestino distal (*hindgut*): cólon transversal, esquerdo e reto.

Quadro 1: Classificação dos TNEs de pulmão de acordo com critérios da OMS (2004).

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
Carcinoide típico	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 0,5$ cm; • < 2 mitoses/mm².
Carcinoide atípico	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 0,5$ cm; • necrose focal; • 2-10 mitoses/mm².
Carcinoma NE de grandes células	<ul style="list-style-type: none"> • tumores pouco diferenciados com células grandes; • > 10 mitoses/mm².
Carcinoma NE de pequenas células	<ul style="list-style-type: none"> • tumores pouco diferenciados de pequenas células; • > 20 mitoses/mm².

Fonte: Katz, 2017.

Geralmente, tumores bem diferenciados são localizados durante o processo diagnóstico; porém, existem variações conforme o sítio primário da doença. Tumores pouco diferenciados normalmente apresentam metástases já no diagnóstico inicial e podem estar associados à síndrome MEN tipo 1 ou tipo 2. Os tumores bem diferenciados são os mais comuns.

Quadro 2: Classificação do TNE segundo a OMS (2010).

CLASSIFICAÇÃO	GRAU DE DIFERENCIAÇÃO	ÍNDICE MITÓTICO	Ki67
TNE G1	bem diferenciado	< 2 mitoses/mm ²	≤ 2
TNE G2	indeterminado	2-20 mitoses/mm ²	entre 3 e 20
TNE G3 (pobrememente diferenciado)	pouco diferenciado, pequenas células	> 20 mitoses/mm ²	> 20
TNE G3	pouco diferenciado, grandes células	> 20 mitoses/mm ²	> 20

Fonte: Katz, 2017.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

2.1. INVESTIGAÇÃO HORMONAL

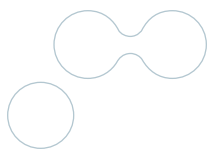
Exames laboratoriais comumente solicitados para diagnosticar/estadiar TNEs:

- cromogranina A plasmática: em todos os TNEs (pode estar associada ao prognóstico e ao volume tumoral);
- ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) urinário: em TNE bem diferenciados;
- antígeno carcinoembrionário (CEA) e calcitonina: em paciente com carcinoma medular de tireoide;
- gastrina (teste de secretina na avaliação do gastrinoma quando a gastrina estiver < 1.000 pg/ml), polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP, em inglês), glicemia, insulina e peptídeo C (insulinoma), glucagon, calcitonina, polipeptídeo pancreático: em TNEs pancreáticos funcionantes;
- peptídeos não específicos mais comuns: hormônio antidiurético (ADH), peptídeo relacionado ao paratormônio (PTH), histamina, serotonina e gastrina;
- avaliação bioquímica, quando indicada.

2.2. INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM

Exames de imagem comumente solicitados no diagnóstico de TNEs:

- ressonância magnética (RNM) de abdome e pelve com contraste ou tomografia computadorizada (TC) de abdome superior e pelve com contraste: em todos os TNE;
- cintilografia dos receptores de somatostatina (Octreoscan): em todos os tumores de baixo grau e grau intermediário;



- tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) com fluordesoxiglicose (FDG): para tumores mais indiferenciados;
- ultrassonografia (US) endoscópica como exame complementar à TC ou à RNM: para identificar lesões duodenais e pancreáticas ou para definir o grau de invasão nas lesões gástricas ou retais;
- ecocardiograma: para avaliar cardiopatia carcinoide;
- PET-CT com gálio-68: para avaliar a presença dos receptores de somatostatina, muito útil no cenário metastático sem sítio primário conhecido;
- mapeamento com metaiodobenzilguanidina (MIBG I-123): para estadiamento em casos de feocromocitoma;
- US cervical e TC de cabeça e pescoço: para avaliar a paratireoide em pacientes com suspeita de MEN2;
- cintilografia óssea (CO): para pacientes com suspeita de metástase óssea;
- colonoscopia ou enterografia por tomografia computadorizada ou cápsula endoscópica;
- ultrassom endoscópico e endoscopia digestiva alta;
- RNM endorretal;
- broncoscopia;
- cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG *scan*);
- densitometria óssea.

3. ESTADIAMENTO

- TNE gastropancreático;
- TNE de duodeno e ampola;
- TNE de estômago, duodeno e ampola;
- TNE de jejuno e íleo;
- TNE de apêndice;
- TNE de cólon e reto;
- TNE de pâncreas.

4. PROTOCOLOS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os TNEs bem diferenciados são abordados de acordo com sua extensão (tratamento antitumoral propriamente dito):

- localizados e ressecáveis, com ou sem metástases locorregionais;
- metastáticos ressecáveis;
- metastáticos irressecáveis, sintomáticos ou assintomáticos.

Os TNEs pouco diferenciados ou indiferenciados (anaplásicos) são considerados separadamente.

- Tratamento sintomático do TNE funcionante;
- Doença com disseminação hepática.

4.1. TUMORES RESSECÁVEIS

Cirurgia exclusiva, com ou sem dissecação linfonodal.

A ressecção completa, com intuito curativo, deve ser realizada sempre que possível, pois é a melhor forma de controlar o TNE funcionante.

4.2. TUMORES RESSECÁVEIS METASTÁTICOS

TNEs bem diferenciados podem ser de baixo grau ou de grau intermediário, conforme seu índice proliferativo. Esses tumores podem causar sintomas relacionados a seu efeito de massa ou a seu quadro hormonal quando funcionantes. Por essa razão, o tratamento deve ser planejado levando em consideração dois procedimentos possíveis: tratamento antiproliferativo ou bloqueio funcional do tumor.

A conduta expectante ou de observação pode ser instituída em pacientes com tumores de baixo grau, não funcionantes, com pouco volume de doença e oligossintomáticos.

A presença de metástases hepáticas deve ser considerada em pacientes com sintomas decorrentes de hipersecreção hormonal.

A ressecção do tumor primário e das metástases deve ser realizada quando for tecnicamente possível. Considerar a dissecação linfonodal locorregional e retroperitoneal em tumor de intestino delgado. Em casos selecionados, tratamentos por radioablação, quimioablação arterial ou embolização do ramo portal, seguidos de hepatectomia, são estratégias possíveis.

Considerar o uso de lanreotida autogel 120 mg SC mensal, ou octreotida 30 mg IM mensal como tratamento adjuvante.

4.3. TUMORES IRRESSECÁVEIS ASSINTOMÁTICOS

Os análogos de somatostatina (octreotida e lanreotida) têm papel fundamental no tratamento deste tipo de tumores, pois inibem a secreção tumoral dos peptídeos, proporcionando o controle dos sintomas.

Em paciente com doença estável, pode-se adotar conduta expectante ou prescrever o uso de lanreotida autogel 120 mg SC mensal ou octreotida LAR 30 mg IM mensal.

Pacientes sem sinais de doença consumptiva e assintomáticos podem se beneficiar de conduta expectante, mesmo que apresentem doença metastática extensa. Assim, recomenda-se, inicialmente, o seguimento com exames de imagem em intervalos de oito semanas. Caso não haja progressão da doença, aumenta-se gradativamente o intervalo de controle.

4.4. TUMORES IRRESSECÁVEIS SINTOMÁTICOS

Neste caso, a terapia recomendada é: lanreotida autogel 90 mg SC a cada quatro semanas ou octreotida 100 mcg SC 3x/dia, ajustando a dose de acordo com os sintomas até a dose máxima diária de 1.500 mcg SC. Após cerca de duas semanas de octreotida de curta ação, iniciar octreotida LAR 20 mg IM 1x/mês, mantendo a dose de octreotida de curta ação por mais duas semanas até a formulação LAR atingir nível terapêutico. Caso persistam os sintomas, escalonar a dose de lanreotida autogel para 20 mg SC a cada quatro semanas ou octreotida LAR 30 mg ou 40 mg IM 1x/mês.

Em síndromes carcinoides refratárias aos análogos de somatostatinas, o emprego de alfainterferona é uma opção válida.

Pacientes com TNE submetidos à embolização ou à manipulação de lesões hepáticas (radiofrequência ou radioablação) têm risco de desenvolver crise carcinóide por liberação de excesso de serotonina. Deve-se, então, iniciar dose extra de octreotida 50 mcg/h EV IC, 12 h antes, durante e 48 h após o procedimento. Em situações emergenciais, deve-se aplicar octreotida 500 mcg SC, uma a duas horas antes do procedimento. Podem ser associados agentes antidiarreicos (loperamida) e broncodilatadores. O uso de ácido ursodesoxicólico 10 mg/kg/dia, duas a três vezes ao dia, pode ser benéfico para diminuir a incidência de litíase biliar.

Pacientes com síndrome carcinóide controlada com análogos e que apresentam progressão hormonal ou radiológica do tumor devem ser mantidos em tratamento com análogos para não descompensar os sintomas clínicos durante o emprego de novas estratégias de tratamento.

4.5. DOENÇAS PREDOMINANTEMENTE HEPÁTICAS

Considerar, como primeira opção, embolização hepática sem quimioterapia (QT), ou radioembolização com ítrio-90 (Y-90), ou citorredução cirúrgica para atingir até 90% do volume tumoral, se possível. O transplante hepático é uma opção para pacientes jovens (< 55 anos) com doença hepática exclusiva e TNE bem diferenciado.

A terapia radioguiada (PRRT) corresponde ao tratamento baseado nos análogos de somatostatina combinados a partículas radioativas unidas por um ligante. Os pacientes com potencial resposta duradoura são os que apresentam boa *performance*, doença metastática hepática limitada, ausência de metástases hepáticas e tumores pancreáticos funcionantes.

4.6. TNE PANCREÁTICOS E DOENÇAS PREDOMINANTEMENTE EXTRA-HEPÁTICAS

Em um estudo (fase III) sobre TNE pancreático, duas drogas demonstraram atividade e tiveram desfecho clínico de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) semelhante: everolimo e sunitinibe. As substâncias, porém, têm padrões de toxicidade bastante distintos.

Para TNEs pancreáticos que não precisam de resposta objetiva rápida, recomenda-se o uso contínuo de sunitinibe 37,5 mg/dia VO ou everolimo 10 mg/dia VO (com alimentação ou em jejum).

Em casos que necessitam de resposta objetiva rápida, recomenda-se QT paliativa com uma das seguintes opções:

- estreptozozina 400 mg/m² EV do D1 ao D5, doxorubicina 40 mg/m² EV no D1, e 5-FU 400 mg/m² EV em *bolus* do D1 ao D5 a cada quatro semanas; ou
- combinação de capecitabina 750 mg/m² 2x/dia, do D1 ao D14 a cada quatro semanas, com temozolamida 200 mg/m² VO, do D10 ao D14 a cada quatro semanas (PREFERÊNCIA); ou
- temozolamida 150 mg/m²/dia, em semanas alternadas, com talidomida 50 mg a 400 mg/dia ao deitar (fazer profilaxia para pneumocistose e anticoagulação oral); ou
- Xelox – capecitabina 2.000 mg/m² VO, divididos em duas tomadas a cada 12 horas por quatro dias, e oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1, esquema repetido a cada três semanas.

Em pacientes mais debilitados, considerar, como agente único, dacarbazina 1.000 mg/m² EV a cada três semanas. Considerar lutécio radioativo (9177-Lu-Octreotato) para pacientes com Octreoscan ou PET-CT com gálio-68 positivo.

4.7. TNE NÃO PANCREÁTICOS (CARCINOIDES) E DOENÇAS PREDOMINANTEMENTE EXTRA-HEPÁTICAS

A terapia recomendada é: everolimo 10 mg/dia VO em combinação com lanreotida autogel 90 mg SC a cada quatro semanas; ou octreotida LAR 20 a 30 mg IM mensalmente.

Considerar alfainterferona 5 MU SC 3x/semana ou, de preferência, alfapeguinterferona 6 mcg/kg/semana SC, combinada a octreotida LAR ou 5-FU protraído, 200 mg/m²/dia EV IC (ou capecitabina 1.100 mg/m²/dia VO).

Em pacientes com Octreoscan ou PET-CT com gálio-68 positivo, considerar lutécio radioativo (^{177}Lu -Octreotato). Como apresentam baixa atividade antitumoral, agentes citotóxicos não são, em geral, recomendados para portadores de tumor carcinoide.

Alfainterferona é uma droga ativa em tumor neuroendócrino bem diferenciado não pancreático, com resposta objetiva (RO) em 8 a 18% dos casos, estabilização da doença em 68% e respostas bioquímicas em 40 a 50%, associadas ao bom controle sintomático. O tratamento com alfainterferona promove sobrevida mediana > 80 meses, com cerca de 70% de sobrevida global (SG) em cinco anos (Fjallskog, 2001). Um estudo demonstrou que a alfainterferona pode ser combinada a análogos de somatostatina para melhor controle de sintomas, com 67% de taxa de inibição de crescimento tumoral, 69% de resposta bioquímica e 68 meses de SG mediana. O uso de alfapeguinterferona é favorecido em detrimento de interferona não peguilada devido à melhor tolerabilidade.

De acordo com Oberg (2011), a hiper captação no Octreoscan ou na PET-CT com gálio-68 indica a presença de receptores de somatostatina nos tumores neuroendócrinos, possibilitando que estes sejam alvos para moléculas radioativas acopladas a um análogo de somatostatina (^{111}In -octreotida, ^{90}Y -octreotida ou ^{177}Lu -octreotato).

No encontro mundial da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (European Society for Medical Oncology – ESMO) em 2015, foi apresentado o primeiro estudo de fase III (NETTER-1), com 230 pacientes, que avaliou lutécio radioativo em combinação com octreotida LAR 30 mg *versus* octreotida LAR 60 mg em indivíduos com tumores neuroendócrinos de *midgut* grau 1 ou 2 que haviam progredido a octreotida LAR 30 mg e apresentavam receptores de somatostatina positivos (Strosberg, 2015). Houve benefício em termos de sobrevida livre de progressão (SLP) mediana a favor do grupo que recebeu lutécio radioativo (não alcançada *versus* 8,4 meses; HR = 0,21; $p < 0,0001$), assim como maior taxa de RO (18 *versus* 3%, $p < 0,0008$), enquanto os dados de SG mediana ainda não estão maduros (Strosberg, 2016).

Portanto, essa estratégia de tratamento é favorecida em pacientes sintomáticos que apresentam tumores captantes por Octreoscan ou PET-CT com gálio-68. Cabe ressaltar que as lesões ósseas apresentam crescimento na fase inicial de resposta ao tratamento com ^{177}Lu -octreotato, ao contrário das lesões de partes moles, que reduzem quando em resposta (De Luca, 2016).

4.8. TNE POUCO DIFERENCIADOS (PEQUENAS CÉLULAS, GRANDES CÉLULAS OU ANAPLÁSICOS)

São neoplasias raras, e não tumores funcionantes; são diagnosticados já com metástases e apresentam crescimento rápido. Raramente, a cirurgia tem papel no manejo dos pacientes com TNE pouco diferenciado, e o tratamento deve ser baseado em quimioterapia.

O tratamento sistêmico é baseado em esquemas quimioterápicos em analogia ao tratamento das neoplasias de pequenas células.

- Doença localizada – cirurgia para ressecção completa, seguida de tratamento adjuvante baseado em:
 - cisplatina 25 mg/m² EV do D1 ao D3, e etoposídeo 100 mg/m² EV do D1 ao D3, repetidos a cada três semanas por quatro ciclos; ou
 - carboplatina AUC 6 EV no D1, paclitaxel 200 mg/m² EV em três horas no D1, e etoposídeo 50 mg/dia VO, alternando com 100 mg/dia, do D1 ao D10, a cada três semanas; ou
 - cisplatina 30 mg/m² EV, nos D1 e D8, e irinotecano 60 mg/m² EV em 90 minutos nos D1 e D8 a cada 21 dias;
 - a radioterapia (RT) adjuvante para o local do tumor primário, se factível, deve ser considerada para pacientes com doença relativamente limitada;
- Doença metastática – recomenda-se tratamento quimioterápico sistêmico exclusivo com cisplatina e irinotecano por quatro a seis ciclos.

4.9. GASTRINOMAS

No manejo da hipersecreção gástrica com inibidores de bomba de prótons, considerar octreotida ou lanreotida.

Na ausência de doença oculta, doença primária ou metástases, realizar observação ou exploração cirúrgica, incluindo duodenectomia, ultrassom intraoperatório, ressecção local/enucleação do tumor e dissecação nodal periduodenal.

No caso de tumores duodenais, realizar duodenostomia e ultrassom intraoperatório, ressecção local/enucleação do tumor e dissecação nodal periduodenal.

Em tumores na cabeça pancreática, realizar enucleação do tumor e dissecação nodal periduodenal. Em tumores pancreáticos distais, pancreatemia distal com ou sem esplenectomia.

4.10. INSULINOMAS

- Doença locorregional:
 - estabilizar níveis de glicose com dieta e/ou diazóxido;
 - em caso de tumores periféricos na cabeça ou mais distais, realizar enucleação do tumor e considerar ressecção laparoscópica;
 - caso haja tumores profundamente invasivos, próximos ao ducto pancreático, quando na cabeça do pâncreas, realizar pancreatoduodenectomia;

- quando se tratar de tumores mais distais, realizar pancreatectomia distal com preservação esplênica e considerar ressecção laparoscópica;
- Doença metastática:
 - realizar Octreoscan ou PET-CT com gálio-68;
 - utilizar octreotida ou lanreotida somente se o tumor demonstrar receptores de somatostatina.

4.11. GLUCAGONOMAS

- Doença locorregional – tratar hiperglicemia e diabetes conforme apropriado; administrar octreotida ou lanreotida;
 - se a doença acometer a cabeça do pâncreas, realizar pancreatoduodenectomia e linfadenectomia peripancreática;
 - em caso de doença pancreática distal, realizar pancreatectomia distal e dissecação linfonodal peripancreática e esplenectomia;
- Doença metastática – se for ressecável, realizar a ressecção sincrônica quando possível, junto com a ressecção primária;
 - em caso de doença assintomática, baixa carga tumoral ou doença estável, observar com marcadores e exames periódicos; considerar octreotida ou lanreotida;
 - em doença sintomática, com carga tumoral significativa, ou em doença clinicamente progressiva, considerar o uso de octreotida ou lanreotida;
 - em caso de progressão, administrar everolimo 10 mg/dia ou sunitinibe 37,5 mg/dia, ou quimioterapia citotóxica, ou, ainda, considerar terapia hepática direcionada (embolização arterial, quimioembolização hepática, radioembolização hepática ou cirurgia citorrredutiva).

4.12. VIPOMAS

- Doença locorregional – tratar hiperglicemia e fazer a correção de distúrbios eletrolíticos; administrar octreotida ou lanreotida;
 - se a doença acometer a cabeça do pâncreas, realizar pancreatoduodenectomia e linfadenectomia peripancreática;
 - em caso de doença pancreática distal, realizar pancreatectomia distal e dissecação linfonodal peripancreática e esplenectomia;
- Doença metastática – se for ressecável, realizar a ressecção sincrônica quando possível, junto com a ressecção primária;

- em caso de doença assintomática, baixa carga tumoral ou doença estável, observar com marcadores e exames periódicos; considerar octreotida ou lanreotida;
- em doença sintomática, com carga tumoral significativa, ou doença clinicamente progressiva, considerar o uso de octreotida ou lanreotida;
- em caso de progressão, administrar everolimo 10 mg/dia, ou sunitinibe 37,5 mg/dia, ou quimioterapia citotóxica, ou, ainda, considerar terapia hepática direcionada (embolização arterial, quimioembolização hepática, radioembolização hepática ou cirurgia citorrredutiva).

4.13. FEOCROMOCITOMAS / PARAGANGLIOMAS

A terapia recomendada é o bloqueio alfa-adrenérgico e a reposição de volume, além de dieta com reposição de sal por 7 a 14 dias ou até estabilização. Considerar adicionar bloqueador de canal de cálcio didropiridina, betabloqueador, metiltirosina.

Em caso de doença ressecável, realizar ressecção laparoscópica. Se a doença for localmente ir-ressecável, deve-se manter a terapia medicamentosa para tumor secretor e considerar referenciar para centro multidisciplinar. Realizar radioterapia com citorredução R2 quando possível.

No tratamento de doença metastática, manter terapia medicamentosa para tumor secretor e considerar referenciar para centro multidisciplinar. Realizar radioterapia com citorredução R2 quando possível, ou quimioterapia sistêmica com temozolamida, ou CVD (ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina); para metástases ósseas, radioterapia paliativa.

4.14. SÍNDROMES GENÉTICAS RELACIONADAS

- MEN 1 (neoplasia endócrina múltipla tipo 1) – TNEs enteropancreáticos, adenoma hipofisário (prolactinoma) e hiperparatireoidismo primário:
 - tratamento: paratireoidectomia ou criopreservação das paratireoides, com ou sem timectomia; ou paratireoidectomia total com autotransplante, com ou sem criopreservação das paratireoides, com ou sem timectomia.
 - Os TNEs são tratados conforme descrito anteriormente.
 - No caso de tumor de hipófise, acompanhar com Endocrinologia;
- MEN 2 (neoplasia endócrina múltipla tipo 2) – carcinoma medular de tireoide (CMT), feocromocitoma e hiperparatireoidismo primário:
 - Tipo A: presença de líquen amiloidótico cutâneo, doença de Hirschprung;
 - Tipo B: hábito marfanoide, neuromas de mucosa, ganglioneuromatose intestinal, espessamento de nervos da córnea;

- tratamento:
 - no hiperparatireoidismo primário, deve-se dosar o cálcio e a vitamina D e realizar a ressecção seletiva da paratireoide;
 - para feocromocitoma, ver o item 4.13 deste capítulo;
 - para CMT, ver *Capítulo 3 – Módulo Torácico, Parte III (Tumores da Tireoide)*.



REFERÊNCIAS

Chan JA, Kulke M, Clancy TE. Metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Local options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion. Dec. 2017. [acesso em 15 jan 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/metastatic-gastroenteropancreatic-neuroendocrine-tumors-local-options-to-control-tumor-growth-and-symptoms-of-hormone-hypersecretion?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumor&selectedTitle=3~150.

D'Alpino R, Peixoto R, et al. Tumores Neuroendócrinos. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC), Jun. 2017. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/tumores-neuroendocrinos/43-tumores-neuroendocrinos>.

De Luca S, Fonti R, Camera L, et al. Multimodal imaging with 18 F-FDG-PET/CT and 111-In-Octreotide SPECT in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med. 2016. April 30; 3:234-241.

Fjallskog ML, Sundin A, Westlin JE, Oberg K, Janson ET, Eriksson B. Treatment of a malignant endocrine tumors with a combination of alfa-interferon and somatostatin analogs. Medical Oncology. 2001. March 19,1:35-42.

Hainsworth JD, Greco FA, Strosberg JR. Neuroendocrine neoplasms of unknown primary site. Dec. 2016. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-neoplasms-of-unknown-primary-site?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumor&selectedTitle=2~150.

Katz A, Costa FP, Bariani G, et al. Oncologia Clínica. Terapia baseada em evidências. Tumores sólidos. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. 3. ed. São Paulo; 2017.

Klimstra DS, Yang Z. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine tumors arising in the digestive system. Dec. 2016. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathology-classification-and-grading-of-neuroendocrine-tumors-arising-in-the-digestive-system?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumor&selectedTitle=1~150.

Kulke MH, Shah MH, et al. Neuroendocrine tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Jun. 2017: Version 3.2017. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.

Oberg K. Advances in diagnoses and treatment of GI-NET. Clin North Am 2011 Mar; 40(1):1-18,vii.

Sorbye H, Strosberg JR. High-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. Aug. 2017. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/high-grade-gastroenteropancreatic-neuroendocrine-carcinoma?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumor&selectedTitle=7~150.

Strosberg JR. 6 LBA 177-lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumors: Results of the phase III NETTER-1 trial. Eur J Cancer. 2015, Set 51:S710.

Strosberg JR, Wolin EM, Chasen B, et al. NETTER-1 phase III: efficacy and safety results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTATATE. J Clin Oncol. 2016;34 (suppl; abstr 4005).

Strosberg JR. Clinical characteristics of carcinoid tumors. Oct. 2017. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-characteristics-of-carcinoid-tumors?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumor&selectedTitle=10~150.

Strosberg JR. Diagnosis of the carcinoid syndrome and tumor localization. Mar. 2017. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-the-carcinoid-syndrome-and-tumor-localization?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumor&selectedTitle=5~150.

Strosberg JR. Staging, treatment and posttreatment surveillance of nonmetastatic, well-differentiated gastrointestinal tract neuroendocrine (carcinoid) tumors. Mar. 2017. [acesso em 15 nov 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/staging-treatment-and-posttreatment-surveillance-of-nonmetastatic-well-differentiated-gastrointestinal-tract-neuroendocrine-carcinoid-tumors?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumor&selectedTitle=6~150.



MÓDULO HEMATOLÓGICO

As doenças onco-hematológicas são uma especialidade à parte dentro da Oncologia. Assim, o tratamento dessas patologias requer a atenção de um médico hematologista.

As avaliações de estadiamento e prognóstico são peculiares para cada doença em si: o sistema TNM não é utilizado para as doenças onco-hematológicas e os termos adjuvância e neoadjuvância não cabem para o tratamento dessas patologias.

O objetivo deste capítulo é apresentar uma abordagem do ponto de vista de diagnóstico, prognóstico e tratamento das doenças onco-hematológicas com base em evidências clínicas mais atuais e compatíveis com as drogas disponíveis no Brasil.



PARTE I: DOENÇA / LINFOMA DE HODGKIN

Elaboração: Cecília Emerick Mendes Vaz – 2º Ten Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

Na avaliação inicial do paciente, deve-se observar:

- presença ou não de Sintomas B;
- hepatomegalia e/ou esplenomegalia e/ou linfadenomegalias;
- *performance status*.

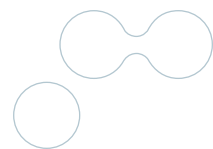
2. EXAMES COMPLEMENTARES

Para o estadiamento da doença, devem ser requisitados diversos exames, conforme listados a seguir.

2.1. LABORATORIAIS

2.1.1. SANGUE PERIFÉRICO

- hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- ácido úrico, cálcio, LDH, coagulograma, 2-microglobulina, Coombs direto;



- bioquímica com provas de função renal e hepática (incluindo dosagem de albumina), proteína C reativa, VHS;
- sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV.

2.1.2. MEDULA ÓSSEA

- biópsia de medula óssea – exame histopatológico.

2.2. OUTROS

- Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT – preferencial) ou tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve;
- Biópsia ganglionar com imuno-histoquímica (solicitar imuno-histoquímica pra CD20 nos casos de predomínio linfocítico);
- Ecocardiograma bidimensional com Doppler.

3. CLASSIFICAÇÃO

3.1. PREDOMÍNIO LINFOCÍTICO

3.2. FORMA CLÁSSICA

- Rica em linfócitos;
- Esclerose nodular tipos 1 e 2;
- Celularidade mista;
- Depleção linfocitária.

4. ESTADIAMENTO

Quadro 1: Sistema de classificação Ann Harbor, modificado em Cotswolds.

ESTÁGIO	ÁREAS ENVOLVIDAS
I	Um grupo linfonodal.
II	Vários grupos linfonodais do mesmo lado do diafragma.
III	Vários grupos linfonodais nos dois lados do diafragma.
IV	Vários sítios extranodais ou linfonodos com doença extranodal.
X	Doença <i>bulky</i> > 10 cm.
E	Extensão extranodal ou sítio único de doença extranodal.
A/B	Sintomas B: perda de peso > 10%, sudorese noturna e/ou febre.

Fonte: Lister et al., 1989.

5. ÍNDICE PROGNÓSTICO

5.1. DOENÇA LOCALIZADA

Quadro 2: Prognóstico para doença localizada.

FATOR DE RISCO	GHSG	EORTC	NCIC
Idade		≥ 50	≥ 40
Histologia			Celularidade mista / depleção linfocítica
VHS e Sintomas B	> 50 se A; > 30 se B	> 50 se A; > 30 se B	> 50 ou qualquer B
Massa Mediastinal	MMR > 0,33	MTR > 0,35	MMR > 0,33 ou > 10 cm
# sítios nodais	> 2	> 3	> 3
Lesões extranodais	qualquer		

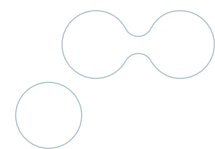
Legenda:

- GHSG - *German Hodgkin Study Group*;
- EORTC - *European Organization for the Research of Cancer*;
- NCIC - *National Cancer Institute, Canada*;
- MMR - razão massa/mediastino – maior diâmetro da massa mediastinal/menor diâmetro intratorácico;
- MTR - razão tóraco-mediastinal – maior diâmetro da massa mediastinal/diâmetro torácico em T5-T6.

Fonte: Tubiana et al., 1984.

5.2. DOENÇA AVANÇADA

- albumina sérica < 4 g/dl;
- hemoglobina < 10,5 g/dl;
- estágio IV;
- sexo masculino;
- idade > 45 anos;
- leucocitose > 15.000/mm³;
- linfócitos < 600/mm³ ou < 8% dos leucócitos totais.



6. TRATAMENTO

6.1. FORMA CLÁSSICA

6.1.1. DOENÇA NO ESTÁGIO IA

- Radioterapia em manto.
- Pacientes com fatores de risco – utilizar o esquema combinado ABVD: doxorrubicina 25 mg/m² IV no D1 e no D15, bleomicina 10 UI/m² IV no D1 e no D15, vimblastina 6 mg/m² EV no D1 e no D15, dacarbazina 375 mg/m² IV no D1 e no D15; repetir o esquema a cada 28 dias, no total de quatro ciclos, associado à radioterapia em campo envolvido.

6.1.2. DOENÇA NOS ESTÁGIOS IB E IIA

- Esquema ABVD – total de quatro ciclos, associado à radioterapia em campo envolvido.

6.1.3. DOENÇA NOS ESTÁGIOS IIB E IIIA

- Esquema ABVD – total de 6 a 8 ciclos;
- Pacientes com grande massa (maior que 10 cm) devem receber radioterapia complementar nesses locais;
- Pacientes que apresentam resultados de PET-CT negativos após três ou quatro ciclos devem realizar somente mais dois ciclos; caso contrário, seguir até o 8º ciclo.

6.1.4. DOENÇA NOS ESTÁGIOS IIIB E IV

- ABVD – o total de oito ciclos ainda continua como padrão;
- Protocolos alternativos que estão em estudo e devem ser considerados para esses pacientes:
 - BEACOPP convencional: bleomicina 10 mg/m² IV no D8, etoposídeo 100 mg/m² IV do D1 ao D3, adriamicina 25 mg/m² IV no D1, ciclofosfamida 650 mg/m² IV no D1, vincristina 1,4 mg/m² IV no D8, procarbazona 100 mg/m² VO do D1 ao D7 e prednisona 40 mg/m² VO do D1 ao D14, em oito ciclos repetidos a cada 21 dias;
 - BEACOPP dose intensa: semelhante ao esquema convencional, alterando somente etoposídeo 200 mg/m² IV do D1 ao D3, adriamicina 35 mg/m² IV no D1 e ciclofosfamida 1.250 mg/m² IV no D1;
 - STANFORD V: adriamicina 25 mg/m² IV nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 11; vimblastina 6 mg/m² IV nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 11; mostarda nitrogenada 6 mg/m² IV nas semanas 1, 5 e 9; etoposídeo 60 mg/m² IV por dois dias nas semanas 3, 7 e 11; vincristina 1,4 mg/m² IV nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12; bleomicina 5 U/m² IV nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e prednisona 40 mg/m² VO por 10 semanas, com redução de 10 mg a cada dois dias até a semana 12;

- Um estudo utilizou a combinação BEACOPP dose intensa seguida do esquema ABVD em pacientes com resultado de PET-CT negativo, mostrando resposta semelhante e menor toxicidade quando comparado com dados do estudo GHSg HD-9 (Diehl, 2003);
- Um estudo britânico mostrou que a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em cinco anos têm resultados semelhantes na comparação entre ABVD e STANFORD V (Hoskin, 2009; Gordon, 2013);
- Estudo recente demonstrou diminuição do risco de progressão, morte e resposta incompleta com o uso de brentuximabe vedotina 1,2 mg/kg + AVD (dose habitual, excluindo-se a bleomicina) a cada 15 dias durante seis ciclos de 28 dias para pacientes em estágios III e IV (Connors et al., 2018).

6.2. FORMA PREDOMÍNIO LINFOCÍTICO

6.2.1. DOENÇA LOCALIZADA

Radioterapia em campo envolvido.

6.2.2. DOENÇA AVANÇADA

- RABVD (nos pacientes Cd20+);
- RCHOP (nos pacientes Cd20+) – ciclofosfamida 750 mg/m² IV em 60 minutos no D1 + doxorubicina 50 mg/m² IV em *bolus* no D1 + vincristina 1,4 mg/m² (máx. 2 mg) IV em 5-10 minutos no D1 + prednisona 100 mg VO do D1 ao D5 + rituximabe 375 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias por quatro ciclos seguidos de radioterapia ou 6 a 8 ciclos sem radioterapia posterior.

6.3. DOENÇA REFROTÁRIA OU RECIDIVADA

6.3.1. PACIENTES QUE UTILIZARAM SOMENTE RADIOTERAPIA

- ABVD – 6 a 8 ciclos.

6.3.2. PACIENTES QUE UTILIZARAM QUIMIOTERAPIA

6.3.2.1. Doença refratária (progressão ou recaída dentro de 12 meses):

- IGEV: ifosfamida 200 mg/m² IV do D1 ao D4, mesna 900 mg/m² IV 0h, 4 h e 8 h após ifosfamida, gencitabina 800 mg/m² IV no D1 e prednisolona 100 mg IV do D1 ao D4, e granulokine 300 µg SC do D7 ao D12 a cada 21 dias, no total de quatro ciclos. Este protocolo mostrou-se eficiente como quimioterapia para mobilização, uma vez que esses pacientes devem ser encaminhados para transplante autólogo de medula óssea (Linch et al., 1993). Convém lembrar que a quimiossensibilidade da doença é um fator prognóstico importante;
- DHAP: dexametasona 40 mg VO do D1 ao D4, cisplatina 100 mg/m² IV em 24 h no D1 e citarabina 2 g/m² IV 12/12 h no D2, no total de 2 a 4 ciclos; também pode ser utilizado como esquema pré-transplante, com boa taxa de coleta durante a mobilização (Josting et al., 2002);

- Pacientes contraindicados para transplante devem receber gencitabina 1.250 mg/m² IV no D1, no D8 e no D15 a cada quatro semanas (Santorio, 2000). A combinação de gencitabina 1.000 mg/m² IV no D1 e no D8, adriamicina lipossomal 15 mg/m² IV no D1 e no D8, e vinorelbina 20 mg/m² IV no D1 e no D8 também apresenta boas taxas de respostas globais, até mesmo nos pacientes recaídos pós-transplante.

6.3.2.2. Recaída de doença pós-transplante autólogo de medula óssea:

- brentuximabe vedotina 1,8 mg/kg (máx. 180 mg) IV em 30 minutos a cada 21 dias até progressão ou toxicidade;
- everolimo 10 mg VO diariamente até progressão ou toxicidade;
- nivolumabe 3 mg/kg IV a cada duas semanas até progressão ou toxicidade;
- bendamustina 70-120 mg/m² IV no D1 e no D2 em 30 minutos a cada 28 dias até resposta máxima ou toxicidade.

7. CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Quadro 3: Critérios de resposta.

RESPOSTA	DEFINIÇÃO	MASSAS NODAIS	FÍGADO E BAÇO	MEDULA ÓSSEA
Remissão Completa (RC)	Desaparecimento de toda evidência de doença.	PET-CT negativa.	Não palpáveis, sem nódulos.	Ausência de infiltração.
Remissão Parcial (RP)	Regressão mensurável da doença sem novos sítios.	Diminuição ≥ 50% da soma dos produtos dos diâmetros (SPD) das maiores massas (até 6) ⁺ , sem aumento de outros nódulos. Um ou mais sítios permanecem positivos ao PET-CT.	Diminuição ≥ 50% da SPD dos nódulos, sem aumento do fígado ou do baço.	Irrelevante.
Doença Estável	Falha em atingir RC, RP ou progressão.	PET-CT positiva nas lesões prévias, sem novos sítios.	----	----

continua...

continuação

RESPOSTA	DEFINIÇÃO	MASSAS NODAIS	FÍGADO E BAÇO	MEDULA ÓSSEA
Recaída ou Progressão	Qualquer nova lesão ou aumento em $\geq 50\%$ de sítios previamente envolvidos.	Aparecimento de novas lesões; $\geq 50\%$ SPD de mais de um gânglio; ou $\geq 50\%$ do maior diâmetro um gânglio > 1 cm; PET-CT positiva.	$\geq 50\%$ do SPD a partir do nadir das lesões prévias.	Nova infiltração ou recorrência.

* Essas massas devem ser selecionadas da seguinte forma: medi-las em dois eixos perpendiculares, em regiões distintas, e contar, se possível, as regiões mediastinais e retroperitoneais, caso acometidas.

Fonte: Cheson et al., 2007.

8. ACOMPANHAMENTO

Os pacientes devem realizar PET-CT entre seis a oito semanas após o término do tratamento. Devem ser acompanhados com exame físico e testes sanguíneos (hemograma, LDH, VHS) a cada dois a quatro meses nos primeiros dois anos e, posteriormente, a cada três a seis meses, até completarem cinco anos. Deve-se lembrar do risco, no longo prazo, de uma segunda neoplasia e/ou doenças cardiovasculares e/ou doenças tireoidianas.

Quanto à avaliação por imagem, deve ser realizada tomografia computadorizada a cada seis meses durante dois anos e anualmente até completar cinco anos. A PET-CT não está indicada no acompanhamento devido ao risco de falsos positivos.

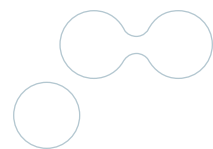


REFERÊNCIAS

Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. J Nucl Med. 2009 May;50 Suppl 1:11S-20S.

Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. J Clin Oncol 2004; 22:2835-2841.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.



Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, et al.; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344.

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2386-95.

Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):776-83.

Ekstrand BC, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4285-9.

Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized Phase III Trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20; 31(6): 684-691.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.

Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute; Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5390-5396.

Jones E, Mauch P. Limited radiation therapy for selected patients with pathological stage IA and IIA Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:162-171.

Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, et al.; Participating Centers. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1628-35.

Liao Z, Ha CS, Vlachaki MT, et al. Mantle irradiation alone for pathologic stage I and II Hodgkin's disease: long-term follow-up and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:971-977.

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet*. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989 Nov;7(11):1630-6.

Magagnoli M, Spina M, Balzarotti M, et al. IGEV regimen and a fixed dose of lenograstim: an effective mobilization regimen in pretreated Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplantation*. *Nature* (2007) 40, 1019-1025.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-8.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma, v.2.2014. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2615-9.

Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):35-41.

Santoro A, Viviani S, Villarreal CJ et al. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease irradiation failures: superiority of doxorubicin-containing regimens over MOPP. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 343-348.

Schlembach PJ, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J* 2002; 8: 377-83.

Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:830-40.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.

Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1984;54:885-894.



PARTE II: LINFOMA NÃO HODGKIN

Elaboração: Larissa Rodrigues Riani – 1º Ten Med (HCE)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os Linfomas não Hodgkin (LNH) representam um grupo diverso de neoplasias malignas derivadas de progenitores de células B, progenitores de células T, células B maduras ou células *natural killer* (raros).

1.1. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica dos LNH varia amplamente, dependendo do tipo de linfoma e das áreas de envolvimento. Alguns linfomas, de comportamento indolente, podem se manifestar com linfadenopatia de crescimento lento. Outros são altamente agressivos, podendo resultar em morte do paciente em poucas semanas se não forem tratados.

1.1.1. LINFOMAS AGRESSIVOS

Apresentam-se, comumente, de forma aguda ou subaguda, com massas de crescimento rápido, sintomas B sistêmicos (febre, sudorese noturna e perda ponderal) e/ou níveis elevados de desidrogenase lactato sérica e ácido úrico.

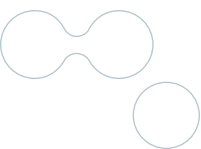
1.1.2. LINFOMAS INDOLENTES

São frequentemente insidiosos, apresentando-se somente com linfadenopatia de crescimento lento, hepatomegalia, esplenomegalia ou citopenias.

A história natural desses tumores mostra uma variabilidade muito grande de apresentações clínicas de paciente a paciente. Apresentações menos comuns incluem *rash* cutâneo, prurido, reações de hipersensibilidade a picadas de insetos, fadiga generalizada, febre de origem desconhecida, ascite e derrame pleural ou pericárdico. Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem doença extranodal durante o curso da doença, enquanto 10-35% dos pacientes têm linfoma extranodal primário ao diagnóstico.

1.1.3. EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

Complicações potencialmente graves dos LNH devem ser consideradas durante a avaliação inicial do paciente. Reconhecimento precoce e início rápido de terapia específica para essas situações são cruciais. Tais complicações incluem:



- síndrome de compressão medular;
- tamponamento cardíaco;
- hipercalcemia;
- síndrome de veia cava inferior;
- hiperleucocitose;
- obstrução de vias aéreas;
- meningite linfomatosa;
- síndrome de lise tumoral;
- síndrome de hiperviscosidade;
- obstrução intestinal;
- obstrução ureteral / hidronefrose;
- disfunção hepática severa;
- trombose venosa profunda.

1.1.4. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

Podem incluir manifestações neurológicas, hematológicas, renais, dermatológicas, gastrointestinais e reumatológicas. São apresentações pouco usuais do LNH.

2. EXAMES PARA ESTADIAMENTO

2.1. EXAME FÍSICO

O exame físico do paciente deve ser direcionado aos potenciais sítios linfoides acometidos (Figura 1), que incluem:

- anel de Waldeyer (tonsilas, base da língua, nasofaringe);
- sítios linfonodais (cervical, supraclavicular, axilar, inguinal);
- baço e fígado;
- sítios nodais abdominais (retroperitoneal, mesentérico);
- sítios nodais menos comumente envolvidos (occipital, pré-auricular, epitrocLEAR, poplíteo).

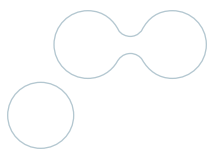
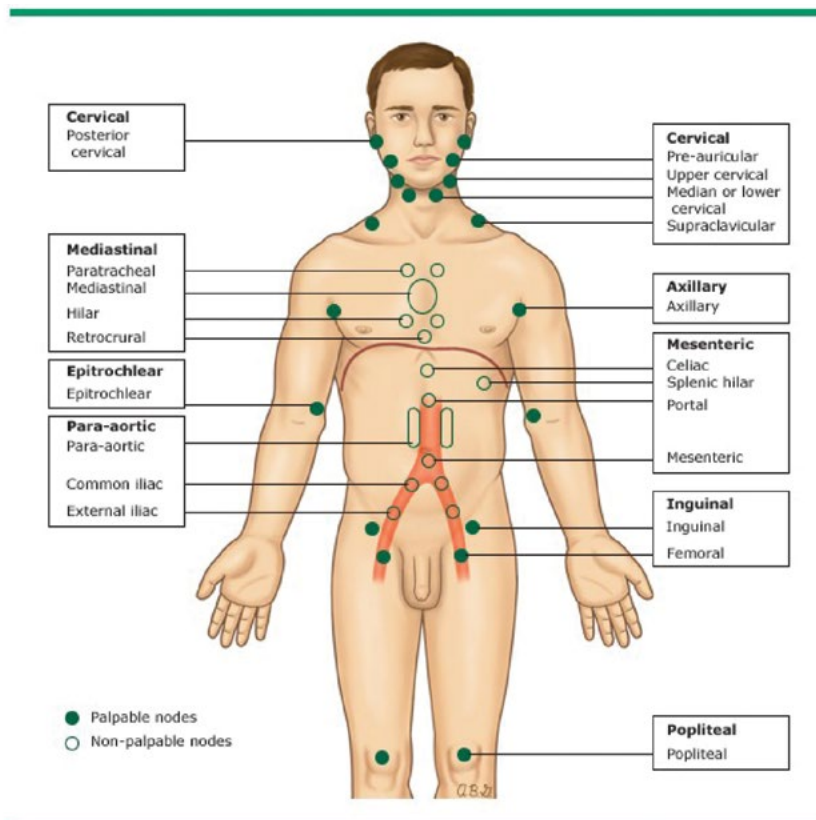


Figura 1: Potenciais sítios linfoides acometidos no LNH.



Fonte: American Society of Hematology.

2.2. EXAMES DE IMAGEM

Estudos de imagem são um componente importante para o estadiamento dos pacientes com LNH e podem ajudar na seleção de sítios para biópsia. É importante a solicitação de tomografias de pescoço, tórax, abdome e pelve. Considera-se, também, a PET-CT, preferível à tomografia nos linfomas com avidéz à fluorodesoxiglicose.

2.3. BIÓPSIA DE LINFONODO / TECIDUAL

Biópsias de tecidos são necessárias para o diagnóstico e a classificação do LNH e devem ser obtidas urgentemente diante da suspeita de um linfoma agressivo. A avaliação por um hematopatologista ou patologista com experiência aumenta a acurácia diagnóstica e pode afetar a conduta clínica.

A avaliação histológica do tumor inclui a avaliação morfológica das células que o compõem individualmente e o padrão de envolvimento linfonodal.

2.4. IMUNOFENOTIPAGEM

O imunofenótipo das células linfomatosas pode ser determinado por citometria de fluxo em uma amostra de sangue periférico ou de medula óssea, ou por imuno-histoquímica em seções teciduais.

2.5. ESTUDOS GENÉTICOS

Amostras de sangue periférico ou tecidual podem ser estudadas para detecção de anormalidades citogenéticas, translocações cromossômicas, rearranjos genéticos para receptores de células T ou de imunoglobulinas, e para análise de expressão gênica e sequenciamento de DNA.

Esses estudos podem ser feitos por meio de hibridização por fluorescência *in situ* (FISH) ou por reação de cadeia de polimerase (PCR).

2.6. BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

Envolvimento de medula óssea ocorre em 30-50% de todos os pacientes com LNH, mais comumente em linfomas de histologia indolente. Envolvimento medular é geralmente focal, mas, em raras ocasiões, pode haver LNH confinado à medula óssea, manifestando-se clinicamente com pancitopenia e sintomas sistêmicos. Portanto, deve-se realizar biópsia de medula óssea.

2.7. EXAMES LABORATORIAIS

Além da biópsia tecidual inicial, alguns testes laboratoriais são apropriados:

- hemograma completo;
- avaliação do esfregaço de sangue periférico;
- bioquímica, incluindo ureia, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, LDH e albumina;
- cálcio, eletrólitos e ácido úrico;
- eletroforese de proteínas séricas;
- sorologias para HIV e hepatites B e C;
- beta-2 microglobulina.

3. DIAGNÓSTICO

Para proceder à confirmação diagnóstica dos LNH, é necessário o exame físico associado à biópsia do linfonodo e/ou da massa com imuno-histoquímica. Exames como esfregaço de sangue periférico e mielograma auxiliam no diagnóstico, assim como a citometria de fluxo.

Testes moleculares e citogenéticos são complementares e podem prever o prognóstico da doença.

A biópsia de medula óssea, as tomografias de estadiamento e a PET-CT são essenciais após o diagnóstico para permitir o início da terapia.

4. CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN

Quadro 1: Classificação dos Linfomas Não Hodgkin.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	NEOPLASIAS DE CÉLULAS T
<p>Precursoras</p> <ul style="list-style-type: none"> leucemia / linfoma linfoblástico B NOS; leucemia / linfoma linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes. 	<p>Precursoras</p> <ul style="list-style-type: none"> leucemia / linfoma linfoblástico de células T.
<p>Maduras</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Linfomas agressivos:</u> <ul style="list-style-type: none"> Linfoma difuso de grandes células B: variantes, subgrupos e subtipos/entidades; Linfoma difuso de grandes células B, NOS; <ul style="list-style-type: none"> variantes morfológicas comuns: centroblastico, imunoblástico, anaplásico; variantes morfológicas raras; subgrupos moleculares: células B de centro germinativo e células B ativadas; subgrupos imuno-histoquímicos: CD5+ DLBCL, GCB e não GCB b. Subtipos de linfoma difuso de grandes células B: <ul style="list-style-type: none"> linfoma de grandes células B rico em histiócitos e células T; DGCB primário de SNC; DGCB cutâneo primário <i>leg-type</i>; DGCB EBV positivo do idoso. Outros linfomas de grandes células B: <ul style="list-style-type: none"> linfoma primário mediastinal de grandes células B; linfoma intravascular de grandes células B; DGCB associada a inflamação crônica; linfoma associado à imunodeficiência; 	<p>Maduras</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Linfomas leucêmicos ou disseminados:</u> <ul style="list-style-type: none"> Leucemia linfocítica de células T granulares; Desordens linfoproliferativas crônicas de células NK; Leucemia prolinfocítica de células T; Leucemia agressiva de células NK; Leucemia / linfoma de células T no adulto; Desordens linfoproliferativas de células T EBV-positiva da infância. <u>Extranodal:</u> <ul style="list-style-type: none"> Linfoma de células T / NK extranodal, tipo nasal; Linfoma de células T associado à enteropatia; Linfoma hepatoesplênico de células T. <u>Cutâneos:</u> <ul style="list-style-type: none"> Micose fungoide; Síndrome de Sézary; Desordem linfoproliferativa primária cutânea CD30+ de células T; Linfoma cutâneo primário CD4+ de pequenas / médias células T; Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas; Papulose linfomatoide; Linfoma subcutâneo de células T tipo paniculite;

continua...

continuação

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	NEOPLASIAS DE CÉLULAS T
<ul style="list-style-type: none"> • granulomatose linfomatoide; • linfoma de grandes células B ALK positivo; • linfoma de grandes células B associado a HHV-8 e doença de Castleman; • linfoma de efusão primária. • Linfoma de células B inclassificável (entre DGCB e Burkitt); • Linfoma de células B inclassificável (entre DGCB e Hodgkin); • Linfoma de Burkitt; • Linfoma de células do manto. • <u>Linfomas indolentes:</u> <ul style="list-style-type: none"> • linfoma folicular; • linfoma cutâneo primário centro-folicular; • linfoma de zona marginal extranodal de tecido linfoide associado à mucosa (MALT); • linfoma de zona marginal nodal; • linfoma de zona marginal esplênico; • linfoma linfoplasmacítico; • doença de cadeia leve; • neoplasias de células plasmáticas; • LLC/SLL; • leucemia prolinfocítica B; • leucemia de células pilosas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma cutâneo primário de células T; • Linfoma epidermotrópico citotóxico agressivo de células T; • Linfoma tipo hidroa vaciniforme. • <u>Nodal:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de células T periférico, NOS; • Linfoma de células T angioimunoblástico; • Linfoma de grandes células anaplásico, ALK positivo; • Linfoma de grandes células anaplásico, ALK negativo.

Fonte: Adaptado de WHO, 2017.

5. ESTADIAMENTO

A classificação de Lugano, frequentemente usada em pacientes com LNH, é baseada no sistema de estadiamento de Ann Arbor, que foi originalmente desenvolvido para Linfoma de Hodgkin em 1974 e, posteriormente, modificado em 1988. Esse estadiamento leva em consideração o número de sítios tumorais (nodais e extranodais) e sua localização.

Para o estadiamento, fazem-se necessários:

- exame físico;
- tomografias (pescoço, tórax, abdome e pelve);
- PET-CT;
- biópsia de medula óssea;
- ressonância magnética (RNM) e avaliação líquórica – indicadas para pacientes com Linfoma de Burkitt ou linfomas linfoblásticos; também devem ser consideradas nos linfomas agressivos com envolvimento de sítios de alto risco, envolvendo seios nasais e testículos.

5.1. ESTADIAMENTO DE ANN ARBOR

Quadro 2: Estadiamento de Ann Arbor.

ESTADIAMENTO	SÍTIOS ENVOLVIDOS	STATUS EXTRANODAL
I	Apenas um linfonodo ou um grupo de linfonodos adjacentes.	Único sítio extranodal, sem envolvimento nodal (E).
II	Duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma.	Estágio I ou II por extensão nodal com envolvimento extranodal por contiguidade (E).
III	Envolvimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma, podendo estar acompanhados ou não de extensão extralinfática (E).	
IV	Envolvimento de órgãos extralinfáticos.	
Subclassificação	A: Ausência de sintomas sistêmicos B: Presença de pelo menos um dos sintomas: perda de peso maior que 10% do peso basal em seis meses, febre (temperatura axilar > 38 °C recorrente), sudorese noturna.	
Doença <i>bulky</i>	Massa que excede 10 cm no seu maior diâmetro ou massa mediastinal que ultrapasse 1/3 do diâmetro transversal transtorácico (X).	

Fonte: Adaptado de WHO, 2017.

5.2. CLASSIFICAÇÃO DE LUGANO

- Estágio limitado: estadiamento I e II de Ann Arbor;
- Estágio avançado: estadiamento III e IV de Ann Arbor.

6. LINFOMAS DE CÉLULAS B

6.1. LINFOMAS INDOLENTES

Estão listados no Quadro 1. O mais comum é o linfoma folicular, que responde por cerca de 20-30% de todos os linfomas. Outros subtipos comuns incluem os linfomas de zona marginal (nodal, esplênico e extranodal – MALT) e o linfoma linfoplasmacítico.

6.1.1. LINFOMA FOLICULAR

O linfoma folicular é uma entidade heterogênea, que inclui tumores derivados de células B do centro germinativo (centrócitos e centroblastos). Geralmente tem um padrão de crescimento folicular e uma aparência microscopicamente nodular. É o segundo subtipo mais comum de LNH e o mais frequente entre os indolentes.

- **Diagnóstico:**
 - anatomopatológico;
 - imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-2, BCL-6, CD21 ou CD23, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10;
 - cariótipo ou FISH para t(14;18), BCL6, 1p36, rearranjos IRF4/MUM1.
- **Avaliação:**
 - exame físico: atenção a linfadenomegalias, anel de Waldeyer, baço e fígado;
 - *performance status*;
 - sintomas B;
 - hemograma completo, LDH, beta-2 microglobulina, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil;
 - tomografias de estadiamento, PET-CT;
 - biópsia de medula óssea;
 - ecocardiograma;
 - discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.
- **Índice Prognóstico:**

Quadro 3: Índice Prognóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI).

CRITÉRIOS	ÍNDICES
Idade	≥ 60 anos
Estadiamento Ann Arbor	III - IV
Nível Hemoglobina	< 12 g/dl
Nível LDH Sérico	> nível superior de normalidade
Número de sítios nodais acometidos	≥ 5
Grupo de risco de acordo com o FLIPI	Baixo: 0-1 Intermediário: 2 Alto: ≥ 3

Fonte: NCCN, 2017.

• **Tratamento:**

Quadro 4: Tratamento de Linfoma Folicular.

LINHA	TRATAMENTO
Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • bendamustina + rituximabe • bendamustina + obinutuzumabe • RCHOP • CHOP + obinutuzumabe • RCVP • CVP + obinutuzumabe • lenalidomida + rituximabe
Consolidação de Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • rituximabe • obinutuzumabe
Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • rituximabe • lenalidomida + rituximabe • bendamustina + obinutuzumabe • idelalisibe • fludarabina + rituximabe
Consolidação de Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • rituximabe • obinutuzumabe • TMO autólogo • TMO alogênico

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

6.1.2. LINFOMAS DE ZONA MARGINAL

Os LNMs de zona marginal representam um grupo de linfomas que têm sido historicamente classificados juntos devido à origem das células B da zona marginal do centro pós-germinativo e ao compartilhamento de um imunofenótipo similar.

6.1.2.1. Linfoma de Zona Marginal Gástrico (MALT)

O linfoma de zona marginal extranodal, em geral, é um subtipo relativamente comum de LNH, visto principalmente em adultos. Evidências sugerem que muitos casos se devem a uma estimulação imune crônica, frequentemente relacionada a uma infecção bacteriana, viral ou autoimune.

O linfoma MALT é um exemplo muito comum de que a infecção crônica por *Helicobacter pylori* com gastrite crônica estimula o desenvolvimento do linfoma de zona marginal.

- **Diagnóstico:**

- anatomopatológico;
- imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-2, kappa/lambda, CD21 ou CD23, ciclina D1, BCL-6, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: CD19, CD20, CD5, CD23, CD10;
 - *Helicobacter pylori* gástrica; FISH para t(11;18).

- **Avaliação:**

- exame físico: atenção a sítios não gástricos (olho, pele);
- *performance status*;
- hemograma completo, LDH, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil;
- em caso de resultado negativo para *H. Pylori* por avaliação histopatológica, avaliar testes não invasivos;
- tomografias de estadiamento, PET-CT;
- biópsia de medula óssea;
- ecocardiograma;
- endoscopia e ecoendoscopia digestiva alta;
- discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.

- **Estadiamento:**

Quadro 5: Estadiamento de Lugano para Linfoma MALT Gástrico.

ESTADIAMENTO	
IE	Confinado ao trato gastrointestinal: <ul style="list-style-type: none"> • IE1: mucosa, submucosa; • IE2: muscular própria, serosa.
IIE	Extensão ao abdome: <ul style="list-style-type: none"> • IIE1: envolvimento nodal local; • IIE2: envolvimento nodal distante.
IIIE	Penetração de serosa e envolvimento de órgãos adjacentes ou tecidos.
IVE	Envolvimento extranodal disseminado ou envolvimento nodal supradiaphragmático concomitante.

Fonte: adaptado de American Cancer Society.

• **Tratamento:**

Quadro 6: Tratamento de Linfoma de Zona Marginal Gástrico.

LINHA	TRATAMENTO
Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Estadiamentos I ou II + <i>H. Pylori</i> positivo: <ul style="list-style-type: none"> • erradicação da <i>H. Pylori</i> com antibioticoterapia seguida por reavaliação da doença por endoscopia digestiva alta. • Estadiamentos I ou II + <i>H. Pylori</i> negativo: <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia ou rituximabe (se a radioterapia for contraindicada). • Estadiamentos III ou IV: <ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • RCHOP; • bendamustina + rituximabe; • RCVP; • rituximabe. • Pacientes com <i>bulky</i> local ou doença sintomática localmente: considerar radioterapia associada à quimioterapia.
Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • rituximabe; • ibrutinibe; • lenalidomida + rituximabe; • bendamustina + obinutuzumabe; • idelalisibe; • fludarabina + rituximabe; • RFND (rituximabe, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona). • Pacientes com <i>bulky</i> local ou doença sintomática localmente, considerar radioterapia associada à quimioterapia.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

6.1.2.2. Linfoma de Zona Marginal Não Gástrico (MALT)

- **Diagnóstico:**

- anatomopatológico;
- imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-2, kappa/lambda, CD21 ou CD23, ciclina D1, BCL-6, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: CD19, CD20, CD5, CD23, CD10;
 - rearranjos moleculares; mutação MYD88; FISH para t(11;18); t(11;14); t(3;14).

- **Avaliação:**

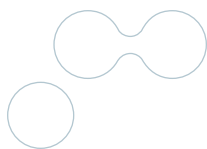
- exame físico;
- *performance status*;
- hemograma completo, LDH, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil;
- em caso de *H. Pylori* negativo por avaliação histopatológica, avaliar testes não invasivos;
- tomografias de estadiamento, PET-CT;
- biópsia de medula óssea;
- ecocardiograma;
- endoscopia digestiva alta com múltiplas biópsias;
- RNM para avaliação de SNC;
- discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.

- **Tratamento:**

Quadro 7: Tratamento de Linfoma de Zona Marginal Não Gástrico.

LINHA	TRATAMENTO
Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Estadiamentos I ou II: <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia; • cirurgia pode ser considerada para sítios específicos (pulmão, mama, tireoide, cólon, intestino delgado); • rituximabe para casos selecionados; • observação em casos selecionados.

continua...



continuação

LINHA	TRATAMENTO
Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Estadiamentos III ou IV: <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia; • observação em casos selecionados; • bendamustina + rituximabe; • RCHOP; • RCVP; • rituximabe; • pacientes com <i>bulky</i> local ou doença sintomática localmente, considerar radioterapia associada à quimioterapia.
Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • rituximabe; • ibrutinibe; • lenalidomida + rituximabe; • bendamustina + obinutuzumabe; • idelalisibe; • fludarabina + rituximabe; • RFND (rituximabe, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona). • Pacientes com <i>bulky</i> local ou doença sintomática localmente, considerar radioterapia associada à quimioterapia.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

6.1.2.3. Linfoma de Zona Marginal Nodal

Linfoma de zona marginal nodal é um subtipo incomum de LNH. É um linfoma com padrões histológicos de envolvimento linfonodal idênticos ao linfoma de zona marginal extranodal e ao linfoma de zona marginal esplênico, mas sem envolvimento característico de baço ou outras áreas extranodais.

- **Diagnóstico:**

- anatomopatológico;
- imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-2, kappa/lambda, CD21 ou CD23, ciclina D1, BCL-6, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10;
 - mutação MYD88; FISH para t(11;18); t(1;14); del (13q); del (7q); FISH ou PCR t(14;18).

- **Avaliação:**
 - exame físico;
 - *performance status*;
 - hemograma completo, LDH, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil;
 - tomografias de estadiamento, PET-CT;
 - biópsia de medula óssea;
 - ecocardiograma;
 - sítios extranodais primários (oculares, parótida, tireoide, glândulas salivares, pulmão, mama, pele, baço, trato gastrointestinal);
 - discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.

- **Tratamento:**

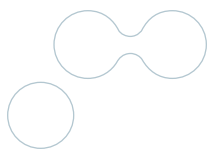
Quadro 8: Tratamento de Linfoma de Zona Marginal Nodal.

LINHA	TRATAMENTO
<p>Primeira Linha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicações para tratamento: pacientes sintomáticos, alterações de funções orgânicas, citopenias secundárias aos linfomas, doença <i>bulky</i>, progressão de doença. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estadiamentos III ou IV: <ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • bendamustina + rituximabe; • RCHOP; • RCVP; • rituximabe.
<p>Segunda Linha</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • rituximabe; • ibrutinibe; • lenalidomida + rituximabe; • bendamustina + obinutuzumabe; • idelalisibe; • fludarabina + rituximabe; • RFND (rituximabe, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona).
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com <i>bulky</i> local ou doença sintomática localmente, considerar radioterapia associada à quimioterapia. 	

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

6.1.2.4. Linfoma de Zona Marginal Esplênico

O linfoma de zona marginal esplênico é um subtipo incomum de LNH. Usualmente, se apresenta com esplenomegalia e linfocitose e se caracteriza por um padrão de crescimento na zona marginal do baço.



- **Diagnóstico:**
 - anatomopatológico;
 - imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-2, kappa/lambda, CD21 ou CD23, ciclina D1, IgD, CD43, anexina A1, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD43, CD103;
 - mutação MYD88; FISH para t(11;18); t(1;14); del (7q); FISH ou PCR t(14;18); status mutacional BRAF.

- **Avaliação:**
 - exame físico;
 - *performance status*;
 - hemograma completo, LDH, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil, Coombs direto, imunofixação sérica, crioglobulinas;
 - tomografias de estadiamento, PET-CT;
 - biópsia de medula óssea;
 - ecocardiograma;
 - discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.

- **Tratamento:**

Quadro 9: Tratamento de Linfoma de Zona Marginal Esplênico.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Pacientes assintomáticos, sem citopenias progressivas, sem esplenomegalias	<ul style="list-style-type: none"> • Observação.
Esplenomegalia + sorologia <u>positiva</u> para hepatite C	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar tratamento da hepatite C + avaliar terapia de Linfoma de Zona Marginal Esplênico.
Esplenomegalia + sorologia <u>negativa</u> para hepatite C	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente assintomático: observação; • Citopenias ou sintomas: esplenectomia / rituximabe.
Recorrência	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • bendamustina + rituximabe; • RCHOP; • RCVP; • rituximabe.

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
Segunda Linha de Terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • rituximabe; • ibrutinibe; • lenalidomida + rituximabe; • bendamustina + obinutuzumabe; • idelalisibe; • fludarabina + rituximabe; • RFND (rituximabe, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona).

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

6.2. LINFOMAS AGRESSIVOS

6.2.1. LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

O linfoma de células do manto (MCL) é um LNH de células B maduras que responde por cerca de 7% dos LNHs do adulto. Tem as seguintes características: sua incidência aumenta com a idade, a maioria dos pacientes é caucasiana e a mediana de idade ao diagnóstico é de 68 anos.

- **Diagnóstico:**
 - anatomopatológico;
 - imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD5, ciclina D1, CD10, CD21, CD23, BCL-2, BCL-6, Ki-67 < 30%, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10;
 - SOX11 ou IGVH; FISH t(11;14), t(14;18).
- **Avaliação:**
 - exame físico: atenção especial a anel de Waldeyer, baço e fígado;
 - *performance status*;
 - hemograma completo, LDH, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil, beta-2 microglobulina;
 - sintomas B;
 - tomografias de estadiamento, PET-CT;

- biópsia de medula óssea;
- ecocardiograma;
- endoscopia / colonoscopia;
- punção lombar (nos casos de variante blástica ou sintomas de SNC);
- discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.

• **Estadiamento:**

Estadiamento de Ann Arbor (ver Quadro 2, no item 5.1).

• **Tratamento:**

Quadro 10: Tratamento de Linfoma de Células do Manto.

LINHA	TRATAMENTO
Terapia de Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Estadiamento I e II (apresentação localizada, extremamente raro): <ul style="list-style-type: none"> • bendamustina + rituximabe; • VR-CAP (bortezomibe, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona); • cladribina + rituximabe; • CHOP + rituximabe; • lenalidomida + rituximabe; • esquemas modificados de R-Hyper CVAD em pacientes > 65 anos. • Estadiamento II <i>bulky</i>, III e IV: <ul style="list-style-type: none"> • regime CALGB; • Hyper CVAD; • regime NORDIC; • RCHOP / RDHAP alternados; • RDHAP; • RCHOP / RICE sequenciais.
Consolidação de Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Candidatos ao transplante autólogo de medula óssea (Auto TMO): <ul style="list-style-type: none"> • TMO autólogo + manutenção com rituximabe; • Não candidatos ao Auto TMO: <ul style="list-style-type: none"> • rituximabe.
Terapia de Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • bendamustina + rituximabe; • bendamustina + bortezomibe + rituximabe; • cladribina + rituximabe;

continua...

continuação

LINHA	TRATAMENTO
Terapia de Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; • ibrutinibe; • ibrutinibe + lenalidomida + rituximabe; • lenalidomida + rituximabe; • pentostatina + ciclofosfamida + rituximabe; • PEPC; • venetoclax.
Consolidação de Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Transplante de células-tronco alogênico mieloablativo ou não mieloablativo.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

6.2.2. LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

O linfoma difuso de grandes células B (DGCB) é o subtipo histológico de LNH mais comum, representando cerca de 25% dos casos de LNH.

O diagnóstico de DGCB é bastante heterogêneo em termos de morfologia, genética e comportamento biológico. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde reconheceu um grande número de entidades clínico-patológicas e as classificou em diversas categorias:

- linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos;
- DGCB primário de mediastino;
- linfoma intravascular de grandes células B;
- granulomatose linfomatoide;
- DGCB primário de SNC;
- DGCB cutâneo primário *leg-type*;
- DGCB associado com inflamação crônica;
- linfoma de grandes células B com rearranjos do MYC, BCL-2 e/ou BCL-6;
- linfoma de células B inclassificável, com padrão entre DGCB e linfoma de Hodgkin clássico (linfoma de zona cinzenta).
- **Diagnóstico:**
 - anatomopatológico;
 - imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL-2, BCL-6, Ki-67 elevado, IRF4/MUM1, MYC, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;

- marcadores celulares na citometria de fluxo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD10, CD45, CD3, CD5.
- **Avaliação:**
 - exame físico: atenção especial a anel de Waldeyer, baço e fígado;
 - *performance status*;
 - hemograma completo, LDH, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil, beta-2 microglobulina;
 - sintomas B;
 - tomografias de estadiamento, PET-CT;
 - biópsia de medula óssea;
 - ecocardiograma;
 - punção lombar – considerar nos seguintes casos: paciente com 4-6 pontos no Índice Prognóstico Internacional (IPI), linfoma em paciente com HIV, doença testicular, linfoma duplo expressor;
 - discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.
- **Estadiamento:**
Estadiamento de Ann Arbor (ver Quadro 2, no item 5.1).
- **Índice Prognóstico:**

Quadro 11: Índice Prognóstico Internacional (IPI).

CRITÉRIOS	ÍNDICE PROGNÓSTICO
Idade > 60 anos LDH sérico > normal <i>Performance status</i> 2-4 Estadiamento III-IV Envolvimento extranodal > 1 sítio	Baixo: 0-1 Intermediário-baixo: 2 Intermediário-alto: 3 Alto: 4 ou 5

Fonte: NCCN, 2017.

- **Tratamento:**

Quadro 12: Tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células B.

CENÁRIO	TRATAMENTO
Terapia de Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> • RCHOP; • radioterapia no caso de doença <i>bulky</i>; • R-DA-EPOCH;

continua...

continuação

CENÁRIO	TRATAMENTO
Terapia de Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mais de 80 anos de idade com comorbidades: <ul style="list-style-type: none"> R-mini-CHOP; RGCVP.
Consolidação da Primeira Linha (opcional)	<ul style="list-style-type: none"> Manutenção com lenalidomida (pacientes com 60-80 anos de idade).
Doença concomitante em SNC	<ul style="list-style-type: none"> Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> metotrexato 3 g/m² no D15 dos ciclos de RCHOP; citarabina + metotrexato intratecal.
Terapia de Segunda Linha (candidatos a transplante)	<ul style="list-style-type: none"> DHAP; ESHAP; GDP; GemOx; ICE; MINE.
Terapia de Segunda Linha (não candidatos a TMO)	<ul style="list-style-type: none"> Esquemas: <ul style="list-style-type: none"> bendamustina + rituximabe; brentuximabe; CEPP; CEOP; R-DA-EPOCH; R-GDP; R-GemOx; gencitabina + vinorelbina + rituximabe; lenalidomida + rituximabe.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

6.2.3. LINFOMA DE BURKITT

O linfoma de Burkitt (LB) é um LNH altamente agressivo caracterizado pela translocação e desregulação do gene c-MYC no cromossomo 8.

Há três formas distintas de LB conhecidas: endêmica (africana), esporádica (não endêmica) e associada à imunodeficiência. A incidência exata do LB no mundo é desconhecida devido a algumas distinções geográficas nos tipos de LB.

- Endêmica: a variante endêmica é encontrada na África Equatorial e na Nova Guiné. A incidência na África chega a ser cerca de 50 vezes mais alta do que na América. O LB responde por cerca de 30-50% de todas as neoplasias da infância na África Equatorial.

- **Esporádica:** a variante esporádica é vista na América e na Europa. Corresponde a cerca de 30% dos linfomas pediátricos e < 1% dos LNH no adulto. É mais comum nos caucasianos.
- **Associada à imunodeficiência:** essa variante é primariamente vista em indivíduos acometidos por HIV e, menos comumente, por outros tipos de imunodeficiência (por exemplo, em receptores de órgãos transplantados). Entre os pacientes com HIV, é mais comum naqueles com contagem CD4 < 200 células/microL e sem infecções oportunistas.
- **Diagnóstico:**
 - anatomopatológico;
 - imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD10, CD45, BCL-2, BCL-6, TdT, Ki-67 elevado, IRF4/MUM1, MYC, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD10, CD45, CD3, CD5, TdT;
 - citogenética / FISH: t (8;14) ou variantes; rearranjo MYC.
- **Avaliação:**
 - exame físico: atenção especial a anel de Waldeyer, baço e fígado;
 - *performance status*;
 - hemograma completo, LDH, bioquímica, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil, beta-2 microglobulina;
 - sintomas B;
 - tomografias de estadiamento, PET-CT;
 - biópsia de medula óssea;
 - ecocardiograma;
 - punção lombar;
 - discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.
- **Estadiamento:**

Estadiamento de Ann Arbor (ver Quadro 2, no item 5.1).
- **Índice Prognóstico:**

Quadro 13: Índice Prognóstico.

BAIXO RISCO	ÍNDICE PROGNÓSTICO
LDH normal Lesão abdominal completamente ressecada Massa abdominal única < 10 cm	LDH elevado Lesão abdominal > 10 cm Lesão abdominal não ressecada completamente

Fonte: NCCN, 2017.

- **Tratamento:**

Quadro 14: Tratamento do Linfoma de Burkitt.

LINHA	TRATAMENTO
Terapia de Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • R-DA-EPOCH; • CALGB 1002; • R-CODOX-M (baixo risco); • R-CODOX-M/ R-IVAC (alto risco); • R-HYPER-CVAD.
Terapia de Segunda Linha (candidatos a transplante)	<ul style="list-style-type: none"> • RICE; • RGDP; • TMO Autólogo.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

7. LINFOMAS DE CÉLULAS T

7.1. LINFOMAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICOS

Os linfomas de células T periféricos são um grupo heterogêneo de neoplasias que representam menos de 15% de todos os LNHS no adulto.

Entre eles, em frequência decrescente de ocorrência, estão:

- linfoma de células T periférico NOS (*Not Otherwise Specified* – sem outra especificação);
- linfoma de grandes células anaplásico, tipo sistêmico primário;
- linfoma de células T angioimunoblástico;
- linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal;
- linfoma subcutâneo de células T tipo paniculite;
- linfoma de células T associado à enteropatia;
- linfoma hepatoesplênico de células T.

O linfoma de células T periférico NOS é o subtipo mais comum, respondendo por cerca de 30% dos linfomas de células T e aproximadamente 4% dos LNHs. A mediana de idade de acometimento é de cerca de 60 anos.

- **Diagnóstico:**

- anatomopatológico;
- imunofenotipagem:
 - imuno-histoquímica CD20, CD3, CD10, BCL-6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, EBER-ISH, ALK, com ou sem marcadores celulares na citometria de fluxo;
 - marcadores celulares na citometria de fluxo: CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2, TCR α , TCR β , TCR γ
 - análise molecular para detectar t(2;5).

- **Avaliação:**

- exame físico: exame completo de pele; atenção a linfadenomegalias e outras áreas nodais, incluindo anel de Waldeyer; avaliação do tamanho de baço, fígado e nasofaringe.
- *performance status*;
- hemograma completo, LDH, bioquímica, ácido úrico, sorologias (HIV e hepatites B e C), beta-hCG para mulheres em idade fértil;
- sintomas B;
- tomografias de estadiamento, PET-CT;
- biópsia de medula óssea;
- ecocardiograma;
- biópsia de pele – em casos selecionados;
- discussão sobre programas de fertilidade e banco de esperma.

- **Estadiamento:**

Estadiamento de Ann Arbor (ver Quadro 2, no item 5.1).

- **Índice Prognóstico:**

Quadro 15: Índice Prognóstico Internacional (IPI).

BAIXO RISCO	ÍNDICE PROGNÓSTICO
LDH normal Lesão abdominal completamente ressecada Massa abdominal única < 10 cm	LDH elevado Lesão abdominal > 10 cm Lesão abdominal não ressecada completamente

Fonte: NCCN, 2017.

• **Tratamento:**

Quadro 16: Tratamento do Linfoma de Células T Periférico.

LINHA	TRATAMENTO
Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • ALCL, ALK positivo: <ul style="list-style-type: none"> • CHOP-21; • CHOEP. • Outros histopatológicos (ALCL, ALK negativo, PTCL, NOS, EATL, MEITL): <ul style="list-style-type: none"> • CHOEP; • CHOP-14; • CHOP-21; • EPOCH dose ajustada. • Regimes alternativos: <ul style="list-style-type: none"> • CHOP seguido por IVE (ifosfamida, etoposídeo, epirrubicina); • HyperCVAD.
Consolidação de Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar consolidação com TMO autólogo; • Pacientes com ALCL, ALK positivo e IPI baixo em remissão não necessitam de transplante de consolidação.
Terapia de Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • PTCL, NOS, EATL e MEITL: <ul style="list-style-type: none"> • com intenção de transplante – preferir os agentes únicos (belinostatate, brentuximabe, pralatrexate, romidepsina) aos regimes combinados (DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE); • sem intenção de transplante – preferir agentes únicos (belinostatate, brentuximabe, pralatrexate, romidepsina); • regimes alternativos: bendamustina, gencitabina, lenalidomida, GVD. • AITL <ul style="list-style-type: none"> • com intenção de transplante – preferir os agentes únicos (belinostatate, brentuximabe, romidepsina) aos regimes combinados (DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE); • sem intenção de transplante – preferir agentes únicos (belinostatate, brentuximabe, pralatrexate, romidepsina); • regimes alternativos: alentuzumabe, bendamustina, bortezomibe, gencitabina, lenalidomida, pralatrexate, radioterapia.

continua...

continuação

LINHA	TRATAMENTO
Terapia de Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> ALCL <ul style="list-style-type: none"> com intenção de transplante – preferir agentes únicos (belinostate, brentuximabe, pralatrexate, romidepsina) aos regimes combinados (DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE); sem intenção de transplante – preferir agentes únicos (belinostate, brentuximabe, pralatrexate, romidepsina); regimes alternativos: alentuzumabe, bendamustina, bortezomibe, gencitabina, lenalidomida, pralatrexate, radioterapia.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

8. PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS

Quadro 17: Protocolos quimioterápicos.

PROTOCOLO	ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO
Bendamustina + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; Dias 1 e 2: bendamustina 90 mg/m² IV em 30-60 minutos; Repetir a cada quatro semanas por seis ciclos.
Bendamustina + ou - Obinutuzumabe	<ul style="list-style-type: none"> Dias 1 e 2: bendamustina 90 mg/m² IV em 30-60 minutos; Obinutuzumabe: <ul style="list-style-type: none"> Ciclo 1 – dias 1, 8 e 15: 1.000 mg IV; Ciclos 2-6 – dia 1: 1.000 mg IV; Repetir a cada quatro semanas por seis ciclos.
CHOP + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV + ciclofosfamida 750 mg/m² IV + doxorubicina 50 mg/m² IV + vincristina 1,4 mg/m² IV (máximo 2 mg); Dias 1-5: prednisona 100 mg/m² VO; Repetir a cada três semanas por 6 a 8 ciclos.
CHOP + Obinutuzumabe	<ul style="list-style-type: none"> Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV + ciclofosfamida 750 mg/m² IV + doxorubicina 50 mg/m² IV + vincristina 1,4 mg/m² IV (máximo 2 mg); Dias 1-5: prednisona 100 mg/m² VO; Obinutuzumabe: <ul style="list-style-type: none"> Ciclo 1 – dias 1, 8 e 15: 1.000 mg IV; Ciclos 2-6 – dia 1: 1.000 mg IV; Repetir a cada três semanas por 6 a 8 ciclos.
CVP + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV + ciclofosfamida 750 mg/m² IV + doxorubicina 50 mg/m² IV + vincristina 1,4 mg/m² IV (máximo 2 mg); Dias 1-5: prednisona 100 mg/m² VO; Repetir a cada três semanas por 6 a 8 ciclos.

continua...

continuação

PROTOCOLO	ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO
CVP + ou - Obinutuzumabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV + ciclofosfamida 750 mg/m² IV + doxorubicina 50 mg/m² IV + vincristina 1,4 mg/m² IV (máximo 2 mg); • Dias 1-5: prednisona 100 mg/m² VO; • Obinutuzumabe: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclo 1 – dias 1, 8 e 15: 1.000 mg IV; • Ciclos 2-6 – dia 1: 1.000 mg IV; • Repetir a cada três semanas por 6 a 8 ciclos.
Lenalidomida + Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1-21: lenalidomida 20 mg VO; • Ciclo 1: <ul style="list-style-type: none"> • Dias 1, 8, 15, e 22: rituximabe 375 mg/m² IV; • Ciclos 4, 6, 8 e 10: <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir a cada 28 dias por 12 ciclos.
Idelalisibe	<ul style="list-style-type: none"> • Idelalisibe 150 mg VO duas vezes ao dia.
Fludarabina + Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1-5: fludarabina 25 mg/m²; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir a cada 28 dias por seis ciclos.
Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV durante cada ciclo de QT por até oito infusões.
Ibrutinibe	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinibe 560 mg VO por dia; • Repetir até progressão ou toxicidade inaceitável.
RFND	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1, 8, 15, e 22 (indução): rituximabe 375 mg/m² IV; • Dias 1-3: fludarabina 25 mg/m² IV + mitoxantrona 10 mg/m² IV nos ciclos 2-5; • Dias 1-5: dexametasona 20 g/m² IV ou VO; • Repetir a cada 28 dias por cinco ciclos.
VR-CAP	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1, 4, 8 e 11: bortezomibe 1,3 mg/m²; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV + ciclofosfamida 750 mg/m² IV + doxorubicina 50 mg/m² IV; • Dias 1-5: prednisona 100 mg/m² VO.
Hyper CVAD + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclos 1, 3, 5, e 7 – Hyper CVAD; <ul style="list-style-type: none"> • Dias 1-3: ciclofosfamida 300 mg/m² IV a cada 12 horas por seis doses + mesna 600 mg/m² IV em infusão contínua; • Dias 4 e 11: vincristina 2 mg IV; • Dia 4: doxorubicina 50 mg/m² IV; • Dias 1-4 e dias 11-14: dexametasona 40 mg IV; • Dias 1 e 11 (somente ciclos 1 e 3): rituximabe 375 mg/m² IV; • Ciclos 2, 4, 6, 8 – alta dose de MTX e citarabina; <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: MTX 1 g/m² IV em 24 horas; • Dias 2 e 3: citarabina 3 g/m² IV a cada 12 horas por quatro doses; • Dias 2 e 8 (Ciclos 2 e 4): rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir a cada três semanas, por oito ciclos.

continua...

PROTOCOLO	ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO
CALGB 10002	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclo 1: <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: tripla terapia intratecal; • Dias 1-5: ciclofosfamida 200 mg/m² IV; • Dias 1-7: prednisona 60 mg/m² VO; • Ciclos 2 (iniciar no dia 8), 4, e 6: <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: tripla terapia intratecal; • Dias 1-5: ifosfamida 800 mg/m² IV + dexametasona 10 mg/m² IV; • Dia 1: metotrexato 1,5 g/m² IV (com resgate com ácido folínico) + vincristina 2 mg IV; • Dias 4 e 5: citarabina 1 g/m² IV + etoposídeo 80 mg/m² IV; • Dia 8: rituximabe 50 mg/m² IV no ciclo 2, e 375 mg/m² IV nos ciclos 4 e 6; • Dias 10 e 12 (somente no ciclo 2): rituximabe 375 mg/m² IV; • Ciclos 3, 5, e 7: <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: tripla terapia intratecal; • Dias 1-5: ciclofosfamida 200 mg/m² IV + dexametasona 10 mg/m² IV; • Dia 1: metotrexato 1,5 g/m² IV + vincristina 2 mg IV; • Dias 4 e 5: doxorrubicina 25 mg/m² IV; • Dia 8: rituximabe 375 mg/m² IV; • Alternar os ciclos a cada 21 dias.
DHAP + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1-4: cisplatina 100 mg/m² IV em infusão de 24 horas + citarabina 2 g/m² em dois pulsos a cada 12 horas IV + dexametasona 40 mg VO ou IV ± rituximabe 375 mg/m² IV antes do DHAP; • Repetir em 3-4 semanas por 6-10 ciclos.
ICE + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1-3: etoposídeo 100 mg/m² IV em <i>bolus</i>; • Dia 2: carboplatina AUC 5 mg/min/ml (dose máxima 800 mg) IV em <i>bolus</i> + ifosfamida manipulada com mesna na dose de 5 g/m² em infusão contínua por 24 horas; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir em 3-4 semanas por 6-10 ciclos.
R-DA-EPOCH	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 2-4: doxorrubicina 15 mg/m² via em infusão contínua IV + etoposídeo 65 mg/m² via em infusão contínua IV + vincristina 0,5 mg via em infusão contínua IV; • Dia 5: ciclofosfamida 750 mg/m² IV; • Dias 1-14: prednisona 60 mg/m² VO; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir a cada 21 dias por 4-6 ciclos.
R-mini-CHOP	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Dia 1: ciclofosfamida 400 mg/m² IV + doxorrubicina 25 mg/m² IV + vincristina 1 mg IV; • Dias 1-5: prednisona 40 mg/m² VO; • Repetir a cada três semanas por seis ciclos.

continua...

continuação

PROTOCOLO	ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO
CEPP/ PEPC	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1 e 8: ciclofosfamida 600 mg/m² IV; • Dia 1: etoposídeo IV 70 mg/m² IV; • Dias 2 e 3: etoposídeo 140 mg/m² VO; • Dias 1-10: procarbazona 60 mg/m² VO + prednisona 60 mg/m² VO; • Repetir a cada 28 dias até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.
CEOP	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: ciclofosfamida 750 mg/m² IV, vincristina 1,4 mg/m² IV e epirrubicina 60 mg/m² IV; • Dias 1-5: prednisona 100 mg/dia VO; • Repetir a cada três semanas por, pelo menos, seis ciclos.
GDP + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1 e 8: gencitabina 1.000 mg/m² IV; • Dias 1-4: dexametasona 40 mg IV; • Dias 1-3: cisplatina 25 mg/m² IV ou carboplatina AUC 5 mg/min/ml no dia 1; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir a cada 21 dias por 2-6 ciclos (máximo de quatro ciclos se usar carboplatina).
GEMOX + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1 e 8: gencitabina 1.200 mg/m² IV em infusão de 30 minutos; • Dia 2: oxaliplatina 120 mg/m² IV em infusão de 2 horas; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir a cada 21 dias por seis ciclos.
RGCVP	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV + ciclofosfamida 750 mg/m² IV + vincristina 1,4 mg/m² (dose máxima: 2 mg) IV; • Dias 1 e 8: gencitabina 750-1.000 mg/m² IV; • Dias 1-5: prednisolona 100 mg VO por dia; • Dia 9: filgrastina 300 mcg SC; • Repetir a cada três semanas por seis ciclos.
ESHAP + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1-4: etoposídeo 40-60mg/m²; • Dias 1-5: metilprednisolona 250-500 mg IV; • Dia 5: citarabina 2 g/m² IV em 2-3 horas; • Dias 1-4: cisplatina 25 mg/m² IV em infusão contínua em 24 horas; • Dia 1 ou 5: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir a cada 3-4 semanas por três ciclos.
MINE + ou - Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: mitoxantrona 8 mg/m² IV; • Dias 1-3: ifosfamida 2 g/m² IV + mesna IV + etoposídeo 100 mg/m² IV; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir o ciclo a cada quatro semanas por dois ciclos.

continua...

continuação

PROTOCOLO	ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO
R-CODOX-M / R-IVAC	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: ciclofosfamida 800 mg/m² IV + doxorubicina 40 mg/m² IV; • Dias 2-5: ciclofosfamida 200 mg/m²/dia IV; • Dias 1 e 3: citarabina 70 mg intratecal; • Dias 1 e 8: vincristina 1,5 mg/m² IV; • Dia 10: metotrexato 1.200 mg/m² IV em 1 hora; depois, 240 mg/m²/hora em infusão contínua IV pelas 23 horas seguintes; • Dia 11: leucovorin 192 mg/m² IV 36 horas após o início do MTX, seguido por leucovorin 12 mg/m² IV a cada 6 horas até nível sérico do MTX <5 x10⁻⁸ M; • Dia 13: G-CSF 5 µg/kg SC iniciando 24 horas após início do leucovorin; • Dia 15: metotrexato 12 mg intratecal; • Dia 16: leucovorin 15 mg VO iniciado 24 horas após MTX intratecal; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Alternar os ciclos com: <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: citarabina 2 g/m² IV a cada 12 horas por quatro doses; • Dias 1-5: etoposídeo 60 mg/m² IV + ifosfamida 1.500 mg/m² IV, mesna 360 mg/m²; • Dia 5: metotrexato 12 mg intratecal; • Dia 6: leucovorin 15 mg VO 24 horas após MTX intratecal; • Dia 7: G-CSF 5 µg/kg SC diariamente; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir por quatro ciclos, alternando entre os regimes CODOX-M e IVAC.
R-CODOX-M	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 1: ciclofosfamida 800 mg/m² IV + doxorubicina 40 mg/m² IV; • Dias 2-5: ciclofosfamida 200 mg/m²/dia IV; • Dias 1 e 3: citarabina 70 mg intratecal; • Dias 1 e 8: vincristina 1,5 mg/m² IV; • Dia 10: metotrexato 1.200 mg/m² IV em 1 hora; depois, 240 mg/m²/hora em infusão contínua IV pelas 23 horas seguintes; • Dia 11: leucovorin 192 mg/m² IV 36 horas após o início do MTX, seguido por leucovorin 12 mg/m² IV a cada 6 horas até o nível sérico do MTX <5 x10⁻⁸ M; • Dia 13: G-CSF 5 µg/kg SC iniciando 24 horas após início do leucovorin; • Dia 15: metotrexato 12 mg intratecal; • Dia 16: leucovorin 15 mg VO iniciado 24 horas após MTX intratecal; • Dia 1: rituximabe 375 mg/m² IV; • Repetir o ciclo a cada 21 dias por três ciclos.
CHOEP	<ul style="list-style-type: none"> • Dias 1-4: etoposídeo 50 mg/m²/dia em infusão contínua IV + doxorubicina 10 mg/m²/dia em infusão contínua IV + vincristina 0,4 mg/m²/dia em infusão contínua IV; • Dias 1-5: prednisona 60 mg/m² VO diariamente; • Dia 5: ciclofosfamida 750 mg/m² IV em 15 minutos; • Repetir o ciclo a cada três semanas por 6-8 ciclos.

continua...

continuação

PROTOCOLO	ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO
Brentuximabe	<ul style="list-style-type: none"> Brentuximabe vedotina 1,8 mg/kg IV a cada 30 minutos, a cada três semanas. Repetir até o máximo de 16 ciclos, progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Belinostate	<ul style="list-style-type: none"> Dias 1-5: belinostate 1.000 mg/m² IV em 30 minutos; Repetir a cada três semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Pralatrexato	<ul style="list-style-type: none"> Dia 1: pralatrexato 30 mg/m²/semana por seis semanas, seguido por uma semana de pausa; Repetir a cada sete semanas até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.
Romidepsina	<ul style="list-style-type: none"> Dias 1, 8 e 15: romidepsina 14 mg/m² IV em infusão de 4 horas; Repetir a cada 28 dias por até seis ciclos.
Alentuzumabe	<ul style="list-style-type: none"> Dia 1: alentuzumabe 3 mg IV; Dia 3: alentuzumabe 10 mg IV, seguido por 30 mg IV três vezes por semana; Repetir a cada semana por, no máximo, 12 semanas.
Bortezomibe	<ul style="list-style-type: none"> Dias 1,4, 8 e 11: bortezomibe 1,3 mg/m² IV, seguido por uma semana de pausa. Repetir a cada 21 dias por seis ciclos.
Gencitabina	<ul style="list-style-type: none"> Dias 1, 8 e 15: gencitabina 1.200 mg/m² IV; Repetir a cada 28 dias por três ciclos.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.



REFERÊNCIAS

American Cancer Society [homepage na internet]. Disponível em: <https://www.cancer.org>.

American Society of Hematology [homepage na internet]. Disponível em: <http://www.hematology.org>.

Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2011;22:1859-1864.

Bartlett N, Sharman J, Oki Y, et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-Hodgkin lymphomas: interim results in patients with DLBCL and other B-cell lymphomas [abstract]. *Blood*. 2013;122; Abstract:848.

Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990;76:1293-1298.

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116: 2040-2045.

Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood*. 2001;97:101-106.

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64:907-916.

Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004;101:1835-1842.

Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381:1817-1826.

Czuczman M, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004;22:4711-4716.

Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. A prospective study of dose-adjusted EPOCH with rituximab in adult patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma: a regimen with high efficacy and low toxicity. 10th International Conference on Malignant Lymphomas – Abstracts. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 4):iv83-iv84.

Dunleavy K, Wayne A, Little R, et al. The addition of rituximab to dose-adjusted EPOCH with HAART suspension is highly effective and tolerable in AIDS-related lymphoma (ARL) and allows the delivery of abbreviated chemotherapy. Poster presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2005; Atlanta, GA. *Blood*. 2005;106:Abstract 930.

El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007;18:1363-1368.

Emmanouilides C, Lill M, Telatar M, et al. Mitoxantrone/ifosfamide/etoposide salvage regimen with rituximab for in vivo purging in patients with relapsed lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2002;3:111-116.

Fan Y, Huang ZY, Luo LH, Yu HF. Efficacy of GDP regimen on relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a report of 24 cases. *Ai Zhong*. 2008;27(11):1222-1225.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23:4117-4126.

Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:282-287.

Fowler N, Davis R, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1311-1318.

Garcia-Suarez J, Banas H, Arribas I, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab is an effective regimen in patients with poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective observational study. *Br J Haematol.* 2006;126:276-285.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:4184-4190.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:4184-4190.

Gopal A, Press O, Pagel J. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase ii study by the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC). *Leuk Lymphoma.* 2010;51:1523-1529.

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:1523-1529.

Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:177-181.

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol.* 2000;18:3633-3642.

Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin's lymphoma: updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients [abstract]. *Blood.* 2010;116:Abstract 594.

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:4261-4267.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725-3732.

Hou Y, Wang H, Ba Y. Rituximab, gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed or aggressive B-cell lymphoma. *Med Oncol*. 2012;29:2409-2416.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol*. 2004;15:511-516.

Joyce RM, Regan M, Ottaway J, et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). *Ann Oncol*. 2003; 14 (suppl 1): i21-i27.

Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004;103:3684-3688.

Lacasce A, Howard O, Li S, et al. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:761-767.

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-132.

Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105:1417-1423.

Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4579-4586.

Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*. 2008;93: 1829-1836.

Martin P, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50803 (Alliance): a phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 2014;32:Abstract 8521.

Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica*. 2002;87:822-827.

Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903.

Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adults Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002;13:1264-1274.

Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2006;24:593-600.

Mocchia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. Presented at 51st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7, 2009; New Orleans, LA. *Blood.* 2009;114: Abstract 408.

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:1977-1983.

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5156-5164.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas, v.1.2017. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell Lymphomas, v.1.2017. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:2103-2109.

Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:460-468.

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9:105-116.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-391.

Purroy N, Lopez A, Vallespi T, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA Group [Abstract]. *Blood.* 2009; 114: Abstract 2701.

Rigacci L, Nassi L, Puccioni M, et al. Rituximab and chlorambucil as first-line treatment for low-grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol.* 2007;86:565-568.

Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Efficacy and toxicity of rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or Burkitt-like leukemia/lymphoma: Cancer and Leukemia Group B (Calgb) study 10002. Presented at American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 4-7, 2010; Orlando, FL. *Blood.* 2010;116:Abstract 858.

Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203-1210.

Salles GA, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet.* 2011;377:42-51.

Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma: first results from an international phase II clinical trial [abstract]. *Blood.* 2010;116:Abstract 593.

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; Sep 1;104(5):1258-65.

Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP {+/-} R for eight cycles to CHOP {+/-} R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol.* 2011;29:8001.

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-like lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106:1569-1580.

Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma and mature B-cell acute lymphocytic leukemia (ALL). Poster presented at American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, CA. *Blood.* 2008;112:Abstract 1929.

Vacirca J, Tabbara I, Acs P, Shumaker G. Bendamustine + rituximab as treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [abstract]. *Blood.* 2010;116: Abstract 2806.

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988;71:117-122.

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP – an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12:1169-1176.

Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2013.

Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13:1285-1289.

Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4952-4957.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol*. 2008;26:2717-2724.

Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99:2685-2693.

Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*. 2012;97: 758-765.

Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22:1622-1627.

World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (editors). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed., v.2. IARC Publications, 2017.

Yan L, Yimamu M, Wang X, et al. Addition of rituximab to a CEOP regimen improved the outcome in the treatment of non-germinal center immunophenotype diffuse large B cell lymphoma cells with high Bcl-2 expression. *Int J Hematol*. 2014;99:79-86.

Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:2174-2180.

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14:5-10.



PARTE III: MIELOMA MÚLTIPLO

Elaboração: Carla Maria Duarte – Cap Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

- Anemia;
- Dor e/ou fraturas ósseas, com ou sem hipercalcemia;
- Insuficiência renal.

2. EXAMES COMPLEMENTARES PARA DIAGNÓSTICO

2.1. LABORATORIAIS

2.1.1. SANGUE PERIFÉRICO

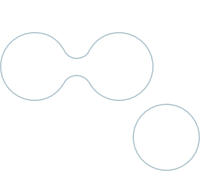
- hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- bioquímica: ácido úrico, cálcio, LDH, 2-microglobulina, Coombs direto, provas de função renal e hepática, relação entre dosagem de albumina x globulina, proteína C reativa, VHS, eletroforese de proteínas, imunoeletroforese de proteínas, dosagem sérica de imunoglobulinas e quantitativas de cadeia leve (*kappa* e *lambda*);
- coagulograma;
- sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV.

2.1.2. URINA

- urina de 24 h: *clearance* de creatinina;
- proteinúria: dosagem com eletroforese de proteínas;
- imunoeletroforese de proteínas;
- dosagem de cadeia leve.

2.1.3. MEDULA ÓSSEA

- mielograma;
- imunofenotipagem;



- exame citogenético – citogenética clássica e molecular, através de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH);
- biópsia de medula óssea – exame histopatológico;

2.2. OUTROS

- Radiografia total do esqueleto (ossos chatos e longos devem ter avaliação em duas incidências);
- Tomografia Computadorizada (TC) de pescoço, tórax, abdome e pelve ou ressonância magnética (RNM) de coluna e pelve devem ser sempre consideradas ao diagnóstico; a RNM é obrigatória quando há sinais de compressão medular ou diante de suspeita de plasmocitoma ósseo solitário;
- A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) deve ser considerada, pois possui maior sensibilidade na detecção de lesões ósseas e extraósseas;
- Ecocardiograma uni e bidimensional com *Doppler* colorido.
- Estudos recentes demonstram que a ressonância magnética e as tomografias, quando comparadas ao estudo radiológico tradicional, são superiores na detecção de lesões ósseas, o que pode modificar o estadiamento e impactar o tratamento mais precoce (Dimopoulos, 2015; Hillengass et al., 2014).

3. CLASSIFICAÇÃO

3.1. GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (MGUS)

- Proteína M sérica < 3 g/L;
- Plasmocitose medular clonal < 10%;
- Ausência de evidência de outra doença proliferativa B;
- Ausência de evidência de comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - insuficiência renal – clearance de creatinina (Cl Cr) < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl;
 - cálcio sérico elevado (> 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade ou cálcio > 11 mg/dl);

- anemia – hemoglobina (hb) > 2 g/dl abaixo do limite inferior da normalidade ou hb < 10 g/dl;
- lesões ósseas (uma ou mais lesões líticas em estudo radiológico do esqueleto, TC ou PET-CT) – critérios CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas);
- outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (mais de dois episódios em 12 meses).

3.2. MIELOMA SMOLDERING (ASSINTOMÁTICO)

- Proteína M sérica \geq 3 g/L ou proteína monoclonal na urina de 24 h > 500 mg;
- Plasmocitose medular clonal entre 10 e 60 %;
- Ausência de evidência de comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - insuficiência renal (Cl Cr < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl);
 - cálcio sérico elevado (> 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade ou cálcio > 11 mg/dl);
 - anemia (hb > 2 g/dl abaixo do limite inferior da normalidade ou hb < 10 g/dl);
 - lesões ósseas (uma ou mais lesões líticas em estudo radiológico do esqueleto, TC ou PET-CT) – CRAB;
 - outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (mais de dois episódios em 12 meses).

3.3. MIELOMA ATIVO (SINTOMÁTICO)

- Proteína M sérica e/ou urinária;
- Plasmocitose medular clonal > 10% ou plasmocitoma ósseo ou extramedular provado por biópsia e um ou mais dos eventos definidores de mieloma:
 - comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - insuficiência renal (Cl Cr < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl);
 - cálcio sérico elevado (> 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade ou cálcio > 11 mg/dl);
 - anemia (hb > 2 g/dl abaixo do limite inferior da normalidade ou hb < 10 g/dl);

- lesões ósseas (uma ou mais lesões líticas em estudo radiológico do esqueleto, TC ou PET-CT) – CRAB;
- outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (mais de dois episódios em 12 meses);
ou
- um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidade:
 - plasmocitose medular clonal > 60%;
 - relação da proteína de cadeia leve afetada *versus* não afetada > 100; ou
 - mais de uma lesão focal em RNM.

3.4. MIELOMA NÃO SECRETOR

- Ausência de proteína M sérica e/ou urinária (não detectada por exame de imunoeletróforese);
- Plasmocitose medular $\geq 10\%$ ou plasmocitoma;
- Presença de comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - insuficiência renal (Cl Cr < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl);
 - cálcio sérico elevado (> 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade ou cálcio > 11 mg/dl);
 - anemia (hb > 2 g/dl abaixo do limite inferior da normalidade ou hb < 10 g/dl);
 - lesões ósseas (uma ou mais lesões líticas em estudo radiológico do esqueleto, TC ou PET-CT) – CRAB;
 - outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (mais de dois episódios em 12 meses).

3.5. PLASMOCITOMA ÓSSEO SOLITÁRIO

- Ausência de proteína M sérica e/ou urinária (não detectada por exame de imunoeletróforese):
 - um pequeno componente monoclonal pode estar presente em 23 a 73% dos casos;
- Área única de destruição óssea por plasmócitos clonais;
- Medula óssea (mielograma + exame histopatológico) sem evidências de infiltração por plasmócitos clonais patológicos;

- Inventário ósseo normal (RNM de coluna e pelve normais, se realizada);
- Ausência de comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - insuficiência renal (Cl Cr < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl);
 - cálcio sérico elevado (> 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade ou cálcio > 11 mg/dl);
 - anemia (hb > 2 g/dl abaixo do limite inferior da normalidade ou hb < 10 g/dl);
 - lesões ósseas (uma ou mais lesões líticas em estudo radiológico do esqueleto, TC ou PET-CT) – CRAB;
 - outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (mais de dois episódios em 12 meses).

3.6. PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR

- Ausência de proteína M sérica e/ou urinária:
 - em 20%, um pequeno componente monoclonal pode ser detectado;
- Tumor extramedular por plasmócitos clonais;
- Medula óssea (mielograma + exame histopatológico) sem evidências de infiltração por plasmócitos clonais patológicos;
- Inventário ósseo normal (RNM de coluna e pelve normais, se realizada);
- Ausência de comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - comprometimento de tecido ou órgão alvo:
 - insuficiência renal (Cl Cr < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl);
 - cálcio sérico elevado (> 1 mg\dl acima do limte superior da normalidade ou cálcio > 11 mg/dl);
 - anemia (hb > 2 g/dl abaixo do limite inferior da normalidade ou hb < 10g/dl);
 - lesões ósseas (uma ou mais lesões líticas em estudo radiológico do esqueleto, TC ou PET-CT) – CRAB;
 - outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (mais de dois episódios em 12 meses).

3.7. LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

- Plasmocitose clonal em sangue periférico > 2.000/UI em número absoluto ou > 20% na contagem diferencial de leucócitos.

4. ESTADIAMENTO

São duas as principais classificações: o Sistema Durie-Salmon e o *International Staging System* (ISS – Sistema de Estadiamento Internacional), conforme mostra o quadro 1, a seguir.

Quadro 1: Estadiamento do mieloma múltiplo.

ESTÁGIO	DURIE-SALMON	ISS
I	Presença de todos os seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • hb > 10 g/dl; • cálcio sérico normal ou ≤ 12 mg/dl • radiografia de esqueleto normal ou plasmocitoma solitário; • IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl; • proteinúria de Bence Jones < 4 g / 24 h. 	Albumina ≥ 3,5 g/dl e β2-microglobulina < 3,5 mg/L.
II	Não se enquadra nos estágios I e III.	Não se enquadra nos estágios I e III.
III	Presença de um ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • hb < 8,5 g/dl; • cálcio sérico > 12 mg/dl; • lesões líticas; • IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl; • proteinúria de Bence Jones > 12 g / 24 h. 	β2-microglobulina ≥ 5,5mg/L.
Critérios de Subclassificação A – Creatinina sérica < 2,0 mg/dl; B – Creatinina sérica ≥ 2,0 mg/dl.		

Fonte: NCCN, 2018.

5. ÍNDICE PROGNÓSTICO

5.1. FATORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Incluem tanto o estadiamento Durie-Salmon como o ISS. Alguns trabalhos têm mostrado a PET-CT como fator prognóstico isolado.

O índice de proliferação de plasmócitos também deve ser observado dentro da estratificação

de risco. Índices > 3% sugerem doença de alto risco.

Historicamente, a presença de insuficiência renal no diagnóstico tem sempre sido associada a um pior prognóstico do mieloma múltiplo (MM). Porém, a introdução de novos agentes, como imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e inibidores de proteasoma (bortezomibe, carfilzomibe), por apresentarem significativo impacto na sobrevida, parece minimizar o pior prognóstico para esse grupo de pacientes.

5.2. FATORES CITOGENÉTICOS

O papel das alterações cromossômicas encontradas nos portadores de mieloma múltiplo vem crescendo nos últimos anos.

Considera-se como doença de alto risco a evidência da presença de: hipodiploidia ou del(13) por citogenética ou FISH, t(4;14), T(4;16), mutações do cromossomo 1, del(1p32), del(1p22) e ~1q21 e del(17p) por FISH.

5.3. CONSENSO DO INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP

De acordo com o consenso, os principais marcadores adequados para definição de risco em mieloma são o ISS e o FISH para t(4;14), del(17p) e +1q21.

São considerados pacientes de alto risco os que apresentam ISS II ou III e t(4;14) ou del(17p), e de risco baixo os que têm menos de 55 anos com ISS I ou II e sem t(4;14), del(17p) ou +1q21.

Essas estratificações podem contribuir para diferenciar os pacientes que obtêm maior benefício com tratamentos mais prolongados como manutenção, em meio ao variado arsenal terapêutico disponível.

6. TRATAMENTO

6.1. MIELOMA MÚLTIPLO ASSINTOMÁTICO DE ALTO RISCO

Pacientes que apresentam pelo menos um dos seguintes fatores devem ser tratados conforme o grupo de pacientes sintomáticos:

- relação cadeia leve livre alterado/não alterado > 100;
- presença de mais de 60% de plasmócitos na medula óssea; e/ou
- presença de uma ou mais lesões ósseas na RNM.

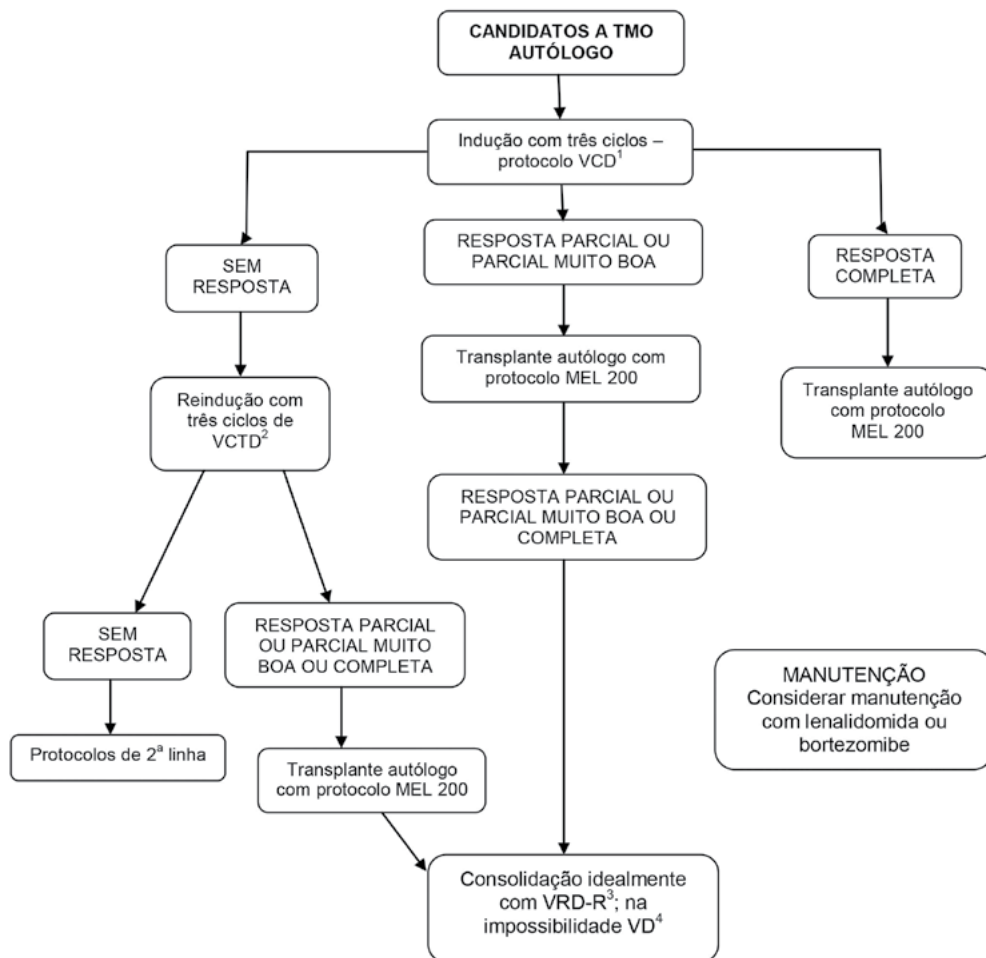
6.2. MIELOMA MÚLTIPLO SINTOMÁTICO

6.2.1. PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA (TAMO)

- *Performance Status* (PS) alto e/ou < 70 anos.

Fluxograma 1: Candidatos a transplante autólogo de medula óssea.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2018.



Legenda:

1. Bortezomibe (Velcade®) 1,3 mg/m² IV D1, D4, D8, D11; dexametasona 40 mg/dia VO D1-D4 e D9-D12; e ciclofosfamida 900 mg/m² IV D1. Os ciclos são repetidos a cada 21 dias, no total de três ciclos.
2. Bortezomibe (Velcade®) 1,3 mg/m² IV D1, D4, D8, D11; dexametasona 40 mg/dia VO D1-D4 e D9-D12; ciclofosfamida 900 mg/m² IV D1; e talidomida 50 mg-100 mg/dia.
3. Bortezomibe (Velcade®) 1,3 mg/m² IV D1, D4, D8, D11; dexametasona 40 mg/dia VO D1, D8 e D14; lenalidomida (Revlimid®) 25 mg/dia VO D1-D14. Ciclos a cada 21 dias, no total de dois ciclos. A manutenção deve ser iniciada após o término dos ciclos com lenalidomida (Revlimid®) 10 mg-15 mg/dia VO por um ano.
4. Bortezomibe (Velcade®) 1,3 mg/m² IV D1, D4, D8, D11; dexametasona 40 mg/dia VO D1-D4 e D9-D12. Ciclos a cada 21 dias, no total de três ciclos.

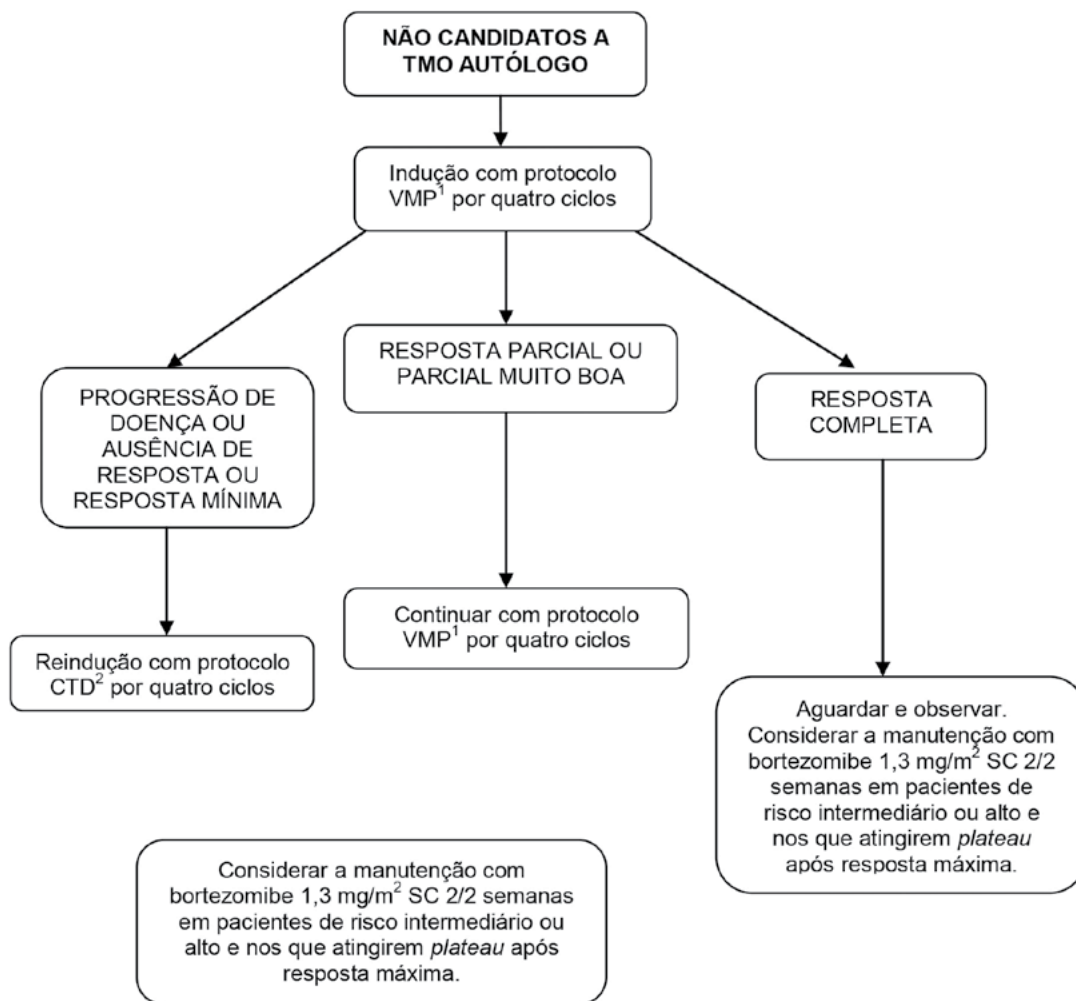
6.2.2. PACIENTES NÃO CANDIDATOS A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA (TAMO)

- PS baixo e/ou > 70 anos.

Fluxograma 2: Não candidatos a transplante autólogo de medula óssea.

Fonte: Adaptado de NCCN, 2018.

Legenda:



1. Bortezomibe (Velcade®) 1,3 mg/m² IV, D1, D4, D8 e D11 (nos dois primeiros ciclos) e bortezomibe (Velcade®) 1,5 mg/m² IV, D1, D8, D15 e D22 (nos ciclos restantes) + melfalan 9 mg/m² VO do D1 ao D4 + prednisona 60 mg/m² VO do D1 ao D4, com ciclos a cada 35 dias.
2. Ciclofosfamida 500 mg VO, D1, D8 e D15 + talidomida VO 100 mg/dia + dexametasona 40 mg/semana VO. Ciclos a cada 28 dias.

6.3. MANUTENÇÃO

O uso de manutenção em mieloma múltiplo não apresenta resultados definitivos, já tendo

sido utilizados dexametasona, interferon e talidomida no passado.

6.3.1. APÓS TMO

Manutenção com lenalidomida (10=15 mg VO continuamente ou por 21 dias a cada 28 dias quando ocorrerem citopenias) por, pelo menos, dois anos ou até progressão para indivíduos com ISS intermediário ou alto, ou para aqueles com outro fator de risco após o TMO (que apresentaram > RPMB).

6.3.2. EM NÃO CANDIDATOS A TMO

A manutenção pode ser considerada com o uso de lenalidomida ou bortezomibe em pacientes portadores de risco intermediário ou alto após atingirem sua resposta máxima (*plateau*).

6.4. PLASMOCITOMA SOLITÁRIO

Radioterapia (RT) local envolvendo o tumor demarcado por RNM com margem de 2 cm e dose de 40 Gy. Pacientes que não respondem à RT devem ser tratados conforme indicações para indivíduos com mieloma sintomático.

6.5. SEGUNDO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA SEQUENCIAL

Devido à grande ampliação do arsenal terapêutico para pacientes portadores de mieloma múltiplo, a prática do segundo transplante autólogo vem sendo gradativamente abandonada nos centros de referência. Porém, ainda é uma possibilidade a ser avaliada individualmente, dependendo da resposta clínica ao primeiro transplante e, principalmente, da quantidade de células-tronco do paciente coletadas e armazenadas previamente.

O segundo transplante autólogo de medula óssea em sequência (realizado até seis meses após o primeiro) pode estar indicado somente para pacientes que, após o primeiro transplante, não obtiveram resposta completa ou resposta parcial muito boa; seu uso, porém, vem sendo amplamente discutido na atualidade.

6.6. DOENÇA RECAÍDA

São várias as possibilidades de protocolos descritos para doença recaída. Busca-se utilizar agentes sem exposição prévia, apesar de que as combinações podem levar a resposta, independentemente de refratariedade prévia.

A escolha deve ser baseada individualmente, de acordo com as condições clínicas (PS), o estadiamento de doença, a programação do tratamento (inclusão ou não de um TMO) e a linha de tratamento atual para o paciente. Podem ser citados:

- **CVD** – ciclofosfamida 500 mg (dose fixa) VO no D1, no D8 e no D15 + bortezomibe (Velcade) 1,3 mg/m² IV no D1, no D4, no D8 e no D11 + dexametasona 40 mg VO no D1 e no

D2 – ciclos repetidos a cada três semanas, no máximo por nove ciclos;

- **VDD** – bortezomibe (Velcade) 1,3 mg/m² IV no D1, no D4, no D8 e no D11 + dexametasona 40 mg VO do D1 ao D4 + doxorrubicina peguilada 30 mg/m² IV no D4 – ciclos repetidos a cada 21 dias; o protocolo consiste em seis ciclos totais;
- **VMPT** – bortezomibe (Velcade) 1,3 mg/m² IV no D1, no D4, no D15 e no D22 + melfalan 6 mg VO do D1 ao D5 + prednisona 60 mg/m² VO do D1 ao D5 + talidomida 50 mg VO do D1 ao D35. Os ciclos são repetidos a cada 35 dias. Este protocolo não deve ser utilizado com pacientes para os quais um segundo transplante está sendo considerado;
- **Kd** – carfilzomibe 20 mg/m² EV no D1 e no D2, seguido de 27 mg/m² EV no D8, no D9, no D15 e no D16, e dexametasona 40 mg/dia VO no D1, no D8, no D15 e no D22;
- **TD** – talidomida 100-200 mg/dia VO continuamente;
- **Daratumumabe:**
 - pode ser usado em monoterapia: 16 mg/m² uma vez por semana nas semanas de 1 a 8; 16 mg/m² a cada duas semanas nas semanas de 9 a 24; e 16 mg/m² a cada quatro semanas a partir da 25^a semana até a progressão;
 - ou pode ser usado em combinação com outros agentes – associação com bortezomibe e dexametasona: 16 mg/m² uma vez por semana nas semanas de 1 a 9; 16 mg/m² a cada três semanas nas semanas de 10 a 24; e 16 mg/m² a cada quatro semanas a partir da 25^a semana até a progressão.

A combinação de lenalidomida (Revlimid) com outras drogas (dexametasona, carfilzomibe, bortezomibe, daratumumabe) para tratamento na indução, na intensificação, na manutenção e na recaída de pacientes com mieloma vem sendo alvo de vários estudos, alguns com resultados bastante satisfatórios e com menos efeitos colaterais. Porém, o uso dessa droga ainda não se encontra liberada no Brasil.

Devido à grande ampliação do arsenal terapêutico para pacientes portadores de mieloma múltiplo, a prática do segundo transplante autólogo vem sendo gradativamente abandonada nos centros de referência. Porém, ainda é uma possibilidade a ser avaliada individualmente, dependendo da resposta clínica ao primeiro transplante e, principalmente, da quantidade de células-tronco do paciente coletadas e armazenadas previamente.

6.7. TERAPIA ADJUVANTE

Opções de bifosfonatos:

- pamidronato 90 mg IV a cada 28 dias (2 horas de infusão); ou
- ácido zoledrônico 4 mg IV a cada 28 dias (20 minutos de infusão); ou
- clodronato 1.500 mg IV a cada 28 dias (2 horas de infusão).

7. CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Segundo o *International Myeloma Working Group*, os critérios de resposta ao tratamento do mieloma múltiplo são:

- **Resposta Completa (RC):** imunofixação sérica e urinária negativa, $\leq 5\%$ plasmócitos na medula óssea e desaparecimento de qualquer plasmocitoma extraósseo;
- **Resposta Completa Rigorosa (rCR):** as mesmas definições para RC, acompanhadas de relação $kappa/lambda$ normal e ausência de plasmocitose clonal na medula óssea (MO) por imuno-histoquímica ou imunofluorescência;
- **Resposta Parcial Muito Boa (RPMB):** proteína monoclonal detectável por imunofixação, mas não por eletroforese, ou mais de 90% de redução da proteína M sérica e da proteína M urinária < 100 mg / 24 h;
- **Resposta Parcial (RP):** redução $\geq 50\%$ da proteína M sérica e redução $\geq 90\%$ da proteína M urinária (24 h) ou < 200 mg / 24 h;
- **Doença em Progressão (DP):**
 - aumento $\geq 25\%$ dos níveis séricos (o aumento absoluto de 0,5 dl) ou na urina (o aumento absoluto de 0,5 dl deve ser ≥ 200 mg / 24 h);
 - desenvolvimento de novas ou aumento das lesões ósseas ou de partes moles; ou
 - desenvolvimento de hipercalcemia ($> 11,5$ mg/dl) atribuída somente ao mieloma.
- **Doença Estável:** não apresenta nenhum dos critérios de RC, rCR, RPMB, RP ou DP.
- **Recaída Clínica:** requer pelo menos um dos seguintes itens:
 - indicadores diretos de aumento da doença e/ou disfunção orgânica;
 - desenvolvimento de novos plasmocitomas ou lesões líticas;
 - aumento dos plasmocitomas ou das lesões líticas existentes;
 - hipercalcemia;
 - decréscimo da hemoglobina ≥ 2 g/dl;

- aumento da creatinina sérica em 2 mg/dl ou mais;
- para pacientes que atingiram resposta completa, também considerar:
 - reaparecimento da proteína M na urina ou no sangue por imunofixação;
 - aumento em mais de 5% dos plasmócitos na medula óssea.



REFERÊNCIAS

Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):657-64.

Hillengass J, Weber MA, Kilk K, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2014 Jan;28(1):174-8.

Moreau P, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 28(suppl 4):v52-v61;2017.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Multiple Myeloma v.3; 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Swerdlow SH, Campo E, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC, 2017.



PARTE IV: LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Elaboração: Leonardo Gomes Teixeira Leite – Cap Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

- Síndrome hemorrágica e/ou infecciosa e/ou anêmica;
- Pancitopenia ou leucocitose;
- Linfadenomegalias;
- Hepatomegalia e/ou esplenomegalia;
- *Performance Status*.

2. EXAMES COMPLEMENTARES

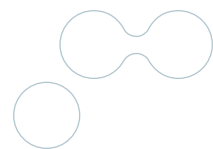
2.1. LABORATORIAIS

2.1.1. SANGUE PERIFÉRICO

- hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- ácido úrico, cálcio, fósforo, sódio, potássio, LDH, coagulograma;
- bioquímica com provas de função renal e hepática;
- sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV;
- imunofenotipagem de sangue periférico;
- HLA classe I e II de alta resolução;
- PCR para BCL/ABL.

2.1.2. MEDULA ÓSSEA

- citologia/mielograma;
- citoquímica;
- imunofenotipagem;
- citogenética convencional (3-5 ml de medula em liquemine);



- FISH para detecção de 17p- e 11q-;
- biópsia de medula óssea.

2.2. OUTROS

- Radiografia de tórax;
- Tomografia computadorizada pescoço, tórax, abdome e pelve;
- Ecocardiograma.

3. CLASSIFICAÇÃO

- Leucemia Linfoide Aguda (LLA) T;
- Leucemia Linfoide Aguda B – presença de:
 - t(9;22)(q34;q11.2), (BCR-ABL1);
 - t(v;11q23, (rearranjo MML1);
 - t(12;21)(p13;q22) (TEL-AML1/ETV6-RUNX10);
 - t(5;14)(q31;q32) (IL3-IgH);
 - t(1;19)(q23;p13.30) (E2A-PBX1/TCF3-PBX1);
 - hipoploidia;
 - hiperploidia.

4. PROGNÓSTICO

4.1. FAVORÁVEL

- Hiperploidia;
- Hipoploidia.

4.2. DESFAVORÁVEL

- t(9;22);
- t(4;11);
- del 7;
- Trissomia 8.

4.3. AUSÊNCIA DE ESTUDOS MOLECULARES

Na ausência de estudos moleculares, considerar os fatores descritos a seguir.

4.3.1. RISCO PADRÃO

- LLA-T: quantidade de blastos variável, idade < 35 anos, citogenética normal ou t(10;14), tempo para resposta completa (TRC) < 4 semanas;
- LLA-B: blastos < 30.000/mm³, idade < 35 anos, cromossomo *philadelphia* negativo (Ph-), TRC < 4 semanas.

4.3.2. RISCO INTERMEDIÁRIO

- LLA-T: quantidade de blastos variável, idade > 35 anos e < 55 anos, citogenética normal, TRC < 4 semanas;
- LLA-B: quantidade de blastos entre 30.000/mm³ e 100.000/mm³, idade < 35 anos, citogenética t(8;4), TRC < 4 semanas;
- LLA-B: quantidade de blastos entre 30.000/mm³ e 100.000/mm³, idade < 35 anos, citogenética aneuploide e Ph-, TRC < 4 semanas.

4.3.3. RISCO DESFAVORÁVEL

- Qualquer LLA-B: blastos > 100.000/mm³ e/ou idade > 60 anos e/ou citogenética Ph+ e/ou TRC > 4 semanas;
- Qualquer LLA-T: idade > 60 anos e/ou TRC > 4 semanas.

5. TRATAMENTO

5.1. MEDIDAS GERAIS

- Medidas gerais: anti-helmínticos, alopurinol, hidratação vigorosa (3 litros/m²);
- A alcalinização da urina (bicarbonato 4 meq/kg/dia) é questionável. Não é recomendada a utilização de alcalinização da urina de rotina devido à falta de evidência que comprove seu benefício, além do risco de precipitação de cristais de fosfato de cálcio. Somente é sugerida em pacientes com acidose metabólica comprovada. O uso rotineiro é recomendado como forma de profilaxia: bactrim profilático 800/160 mg duas vezes ao dia às segundas, quartas e sextas durante todo o tratamento até dois meses após o término da manutenção;
- Avaliação pela Odontologia.

5.2. INDUÇÃO / CONSOLIDAÇÃO / MANUTENÇÃO

5.2.1. HYPER CVAD / MTX-HYDAC

- Total de oito ciclos de terapia em alta dose seguidos de manutenção:
 - Ciclos ímpares (1, 3, 5, 7):
 - ciclofosfamida 300 mg/m² IV em 2 h, de 12/12 h, do D1 ao D3 totalizando seis doses;
 - mesna 600 mg/m² IV em infusão contínua do D1 ao D3, iniciar 1 h antes da primeira dose e até 12 h após a última dose da ciclofosfamida;
 - vincristina 2 mg IV no D4 e no D11;
 - doxorubicina 50 mg/m² IV no D4; e
 - dexametasona 40 mg IV ou VO do D1 ao D4 e do D11 ao D14.
 - Ciclos pares (2, 4, 6, 8):
 - metotrexato (MTX) 200 mg/m² IV em 2 h, seguidos por 800 mg/m² IV infusão contínua em 24 h no D1;
 - leucovorin 25 mg/m² IV 6/6 h, iniciar 24 h após o término do MTX; total de oito doses;
 - citarabina 3 mg/m² IV em 2 h, de 12/12 h, quatro doses no D2 e no D3;
 - metilprednisolona 50 mg IV 12/12 h, do D1 ao D3.
- G-CSF 300 mcg SC, iniciando 24 h após o término de cada ciclo, até a recuperação medular.
- A profilaxia do Sistema Nervoso Central é realizada com metotrexato 12,5 mg e citarabina 100 mg no D2. Em caso de infiltração do SNC, a quimioterapia é realizada duas vezes por semana até negatificação do líquido, seguido de profilaxia conforme descrita.
- A manutenção não é realizada para LLA madura (tipo-Burkitt) e Ph+. Todas as outras devem seguir o esquema POMP:
 - 6-mercaptopurina 50 mg VO três vezes dia;
 - metotrexato 20 mg/m² VO semanalmente;
 - vincristina 2 mg IV uma vez ao mês; e
 - prednisona 200 mg/dia VO por cinco dias junto com vincristina (VCR).

- Um estudo do grupo do *MD Anderson Cancer Center* acrescentou rituximabe 375 mg/m² IV ao protocolo nos D1 e D11 dos ciclos 1 e 3, e nos D1 e D8 dos ciclos pares nos pacientes CD20+. Os resultados indicaram ganho de sobrevida na comparação com dados históricos (NCCN, 2017). Em pacientes Ph+, acrescentar ao protocolo dasatinibe 100 mg/dia VO continuamente durante os oito ciclos, seguido de transplante alogênico em primeira remissão.

5.2.2. ADIÇÃO DE ANTI CD 20 AOS PROTOCOLOS DE INDUÇÃO

Recentemente, foi publicado um estudo de fase III do *Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia* (GRAALL, em português: Grupo de Pesquisa em Leucemia Linfóide Aguda em Adultos), o qual indicou que a adição do anti-CD20 rituximabe na dose de 375 mg/m² melhorou a sobrevida livre de eventos, tornando-se a terapia padrão em pacientes de 18 a 59 anos, cujo percentual de CD20 nos blastos deve ser maior ou igual a 20% (Maury et al., 2016).

5.3. RECAÍDA

Pacientes devem ser reinduzidos com o protocolo FLAG/IDA (ver a *Parte V – Leucemia Mieloide Aguda*).

Novos agentes foram recentemente aprovados para doença recaída em qualquer cenário, inclusive pós-transplante alogênico. É o caso do anticorpo biespecífico blinatumomabe, que é realizado em ciclos de seis semanas. São dois ciclos de indução; em cada ciclo, é realizada a infusão venosa contínua de blinatumomabe: 9 mcg/dia na primeira semana do ciclo 1, e 24 mcg/dia nas semanas 2 a 4. Não há tratamento nas duas semanas seguintes.

Os pacientes que, ao término da indução, atingirem resposta com < 5% blastos na medula seguirão para a fase de consolidação por até três ciclos, seguidos de manutenção por até 12 meses.

5.4. TRANSPLANTE ALOGÊNICO

O transplante de medula óssea (TMO) alogênico aparentado é recomendado na primeira remissão completa para todos os pacientes adultos com menos de 40 anos, independente da categoria de risco.

O TMO alogênico não aparentado é recomendado na primeira remissão completa para pacientes de alto risco e com menos de 40 anos sem doador aparentado. Todos os pacientes em segunda remissão devem ser encaminhados ao transplante alogênico.

REFERÊNCIAS

Hoelzer D, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 27(suppl 5):v69-v82;2016.

Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. for GRAALL. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375:1044-1053. [acesso em 21 mar 2018]. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1605085>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia, v.5, 2017. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Swerdlow SH, Campo E, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC, 2017.



PARTE V: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Elaboração: Leonardo Gomes Teixeira Leite – Cap Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

- Síndrome hemorrágica e/ou infecciosa e/ou anêmica;
- Pancitopenia, leucocitose;
- Hepatomegalia e/ou esplenomegalia;
- *Performance Status*.

2. EXAMES COMPLEMENTARES

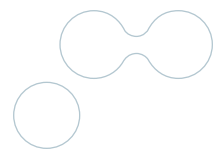
2.1. LABORATORIAIS

2.1.1. SANGUE PERIFÉRICO

- hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- ácido úrico, cálcio, fósforo, sódio, potássio, LDH, coagulograma, fibrinogênio;
- bioquímica com provas de função renal e hepática;
- sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV;
- imunofenotipagem de sangue periférico;
- HLA classe I e II de alta resolução;
- PCR para BCL/ABL ou PML-RARA para promielocítica.

2.1.2. MEDULA ÓSSEA

- citologia/mielograma;
- citoquímica;
- imunofenotipagem;
- citogenética convencional (3-5 ml de medula em liquemine);
- biologia molecular para PML-RARA, FLT3, CBPMA1 e NPM1;
- biópsia de medula óssea.



2.2. OUTROS

- Radiografia de tórax;
- Ecocardiograma;
- Tomografia de crânio e punção lombar em casos selecionados.

3. CLASSIFICAÇÃO

3.1. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

3.1.1. LMA COM ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS RECORRENTES

- LMA com t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1;
- LMA com inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11;
- Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA) com t(15;17)(q22;q12); PML-RARA; outras translocações envolvendo RARA devem ser relatadas conforme segue:
 - por exemplo, LMA com t(11;17)(q23;q12); ZBTB16-RARA; LMA com t(11;17)(q13;q12); NUP214-RARA; AML com t(5;17)(q35;q12); NPM1-RARA; ou LMA com STAT5B-RARA (este com cromossomo 17 normal pela citogenética convencional);
- LMA com t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL; outras translocações envolvendo MLL devem ser relatadas conforme segue:
 - por exemplo, LMA com t(6;11)(q27;q23); MLLT4-MLL; LMA com t(11;19)(q23;p13.3); MLLMLL1; LMA com t(11;19)(q23;p13.1); MLL-ELL; LMA com t(10;11)(p12;q23); MLLT10-MLL;
- LMA com t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214;
- LMA com inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1;
- LMA (megacarioblástico) com t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1;
- entidade provisória: LMA com mutação NPM1;
- entidade provisória: LMA com mutação CEBPA.

3.1.2. LMA COM ALTERAÇÕES RELACIONADAS À MIELODISPLASIA

Mais de 20% de blastos no sangue ou medula e qualquer um dos seguintes:

- história prévia de mielodisplasia ou síndrome mielodisplásica / mieloproliferativa (SMD);
- anormalidade citogenética relacionada à SMD;

- displasia multilinhagem;
- ausência de terapia citotóxica para doença não relacionada e anormalidades citogenéticas citadas anteriormente;
- anormalidades citogenéticas suficientes para diagnosticar LMA relacionadas a alterações mielodisplásicas:
 - cariótipo complexo (definido como três ou mais anormalidades cromossômicas).
 - alterações não balanceadas: del(7q); del(5q); i(17q) ou t(17p); del(13q); del(11q); del(12p) ou t(12p); del(9q); idic(X)(q13);
 - alterações balanceadas: t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).

3.2. NEOPLASIA MIELOIDE RELACIONADA À TERAPIA

Agentes citotóxicos implicados nas neoplasias hematológicas relacionadas às terapias: agentes alquilantes, radiação ionizante e inibidores da topoisomerase II, entre outros.

3.3. LMA NÃO ESPECIFICADA EM OUTRA PARTE (NOS)

- LMA com diferenciação mínima (M0);
- LMA sem maturação (M1);
- LMA com maturação (M2);
- Leucemia mielomonocítica aguda (M4);
- Leucemia monocítica aguda (M5);
- Leucemia eritroide aguda (M6):
 - leucemia eritroide pura;
 - eritroleucemia, eritroide/mieloide;
- Leucemia megacarioblástica aguda (M7);
- Leucemia basofílica aguda;
- Panmielose aguda com mielofibrose (sinônimos: mielofibrose aguda, mieloesclerose aguda).

3.4. SARCOMA MIELOIDE

São sinônimos: tumor mielóide extramedular, sarcoma granulocítico, cloroma.

3.5. PROLIFERAÇÃO MIELOIDE RELACIONADA À SÍNDROME DE DOWN

- Mielopoiese transitória anormal;
- Leucemia mielóide associada à Síndrome de Down.

3.6. NEOPLASIA PLASMOCITOIDE DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

3.7. LEUCEMIAS AGUDAS DE LINHAGENS AMBÍGUAS

- Leucemia aguda indiferenciada;
- Leucemia aguda de fenótipo misto com t(9;22)(q34;q11.2);
 - BCR-ABL1–positiva pode ser classificada como de fenótipo misto, mas deve ser tratada como leucemia linfoblástica BCR-ABL1–positiva;
- Leucemia aguda de fenótipo misto com t(v;11q23); rearranjo MLL;
- Leucemia aguda de fenótipo misto, B/mieloide, NOS;
- Leucemia aguda de fenótipo misto, T/mieloide, NOS;
- Entidade provisória: leucemia/linfoma linfoblástico de células *natural killer* (NK).

Para diagnosticar a LMA é necessário contagem de blastos de 20%, à exceção de LMA com anormalidades citogenéticas recorrentes t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16) e alguns casos de eritroleucemia.

4. PROGNÓSTICO

4.1. FAVORÁVEL

- t(15;17), inv(16), t(16,16), t(8,21);
- Pacientes com translocação (15;17) são subdivididos em três grupos, de acordo com a possibilidade de recaída:
 - risco baixo: leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$ e plaquetas $>40 \times 10^9/L$;
 - risco intermediário: leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$ e plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$;
 - risco alto: leucócitos $> 10 \times 10^9/L$.

4.2. INTERMEDIÁRIO

- Cariótipo normal, t(9;11), del(7q), del(9q), del(11q), del(20q), -Y, +8, +11, +13, +21.

4.3. DESFAVORÁVEL

- Idade maior que 60 anos, inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(6;11), anormalidades do 11q-, -5/-5q, -7 e cariótipo complexo.
- A presença da mutação molecular FLT3 implica prognóstico reservado.

5. TRATAMENTO

5.1. MEDIDAS GERAIS

- Medidas gerais: anti-helmínticos, alopurinol, hidratação vigorosa (3 litros/m²);
- A alcalinização da urina (bicarbonato 4 meq/kg/dia) é questionável. Não é recomendada a utilização de alcalinização da urina de rotina devido à falta de evidência que comprove seu benefício, além do risco de precipitação de cristais de fosfato de cálcio. Somente é sugerida em pacientes com acidose metabólica comprovada. O uso rotineiro é recomendado como forma de profilaxia: bactrim profilático 800/160 mg duas vezes ao dia às segundas, quartas e sextas durante todo o tratamento até dois meses após o término da manutenção;
- Avaliação pela Odontologia.

5.2. LEUCEMIA NÃO PROMIELOCÍTICA

5.2.1. INDUÇÃO / CONSOLIDAÇÃO / MANUTENÇÃO

- Pacientes com menos de 60 anos e sem comorbidades:
 - O protocolo "7+3" / HyDAC consiste em citarabina 100 a 200 mg/m² IV em infusão contínua por sete dias associado a daunorrubicina 60 mg/m² ou idarrubicina 10-12 mg/m² IV ou mitoxantrone 10-12 mg/m² IV por três dias seguidos. Nenhum outro protocolo mostrou-se melhor (Estey e Döhner, 2006).
 - O tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico, pois o atraso implica em piora do prognóstico (Sekeris et al., 2009).
 - Deve ser realizada avaliação medular 14 dias após o início do tratamento. Caso a medula óssea ainda contenha blastos, o paciente deve ser reinduzido com esquema "5+2". Caso apresente aplasia, deve-se aguardar a recuperação medular.
 - Recentemente, foi aprovado nos Estados Unidos o inibidor de FLT3 midostaurin, que melhora a sobrevida livre de eventos no grupo de pacientes de pior prognóstico.
 - A consolidação deve ser iniciada, após a recuperação medular, com citarabina 3 g/m² IV 12/12 h no D1, no D3 e no D5, no total de quatro ciclos.
 - Pacientes com mau prognóstico devem ser encaminhados para transplante alogênico de medula óssea em primeira remissão caso possuam doador aparentado ou inscrito no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME).

- A manutenção não mostrou benefícios e só está indicada em ensaios clínicos.
- Vale ressaltar que a idade cronológica parece não ser um fator de risco isolado, mas a presença ou não de comorbidades, sim.
- Pacientes com mais de 60 anos e/ou com comorbidades:
 - A idade, *per se*, não deve ser um fator que contraindique a terapia intensa. Deve ser avaliada a presença de comorbidades juntamente com as alterações citogenéticas. Apesar disso, sabe-se que pacientes idosos têm maior probabilidade de morte relacionada ao tratamento, assim como a doença quimiorresistente.
 - Para pacientes sem comorbidades, com bom *performance status* (ECOG 0/1) e sem alterações citogenéticas adversas, deve-se realizar o protocolo “7+3” com doses de daunorrubicina 60-90 mg/m² seguidas de intensificação com HyDAC.
 - Para pacientes que não se enquadram nessas condições, pode-se utilizar alguns protocolos paliativos, como:
 - citarabina 100 mg/dia SC por cinco dias a cada 28 dias até progressão (Tilly et al., 1990); ou
 - decitabina 20 mg/m² IV por cinco dias a cada 28-35 dias até progressão (Cashen et al., 2010); ou
 - decitabina 20 mg/m² IV por 10 dias a cada 28 dias até progressão; ou
 - azacitidina 75 mg/m²/dia SC por sete dias a cada 28 dias até progressão (Fenaux, 2010); ou
 - hidroxiureia 1.500 mg VO 2x dia até leucometria < 10.000 células/mm³, seguida de azacitidina 75 mg/m²/dia SC por sete dias e gentuzumabe ozogamicina 8 mg/m² IV em 2 h no D8, por dois ciclos;
 - Realizar biópsia de medula óssea (BMO) no D14. Se a medula apresentar > 5% de blastos, o paciente deve ser reinduzido com o mesmo protocolo. Pacientes refratários devem mudar de protocolo.

5.2.2. RECAÍDA

- Protocolo IDA-FLAG: idarrubicina 12 mg/m²/dia do D2 ao D4, fludarabina 30 mg/m²/dia do D1 ao D4, citarabina 2.000 mg/m²/dia do D1 ao D4, G-CSF 10 µg/kg/dia do D1 até o número de granulócitos atingir contagem > 1,0 x 10⁹/l.
- Pacientes em segunda remissão devem ser encaminhados para transplante alogênico de medula óssea caso tenham doador compatível. Caso negativo, encaminhar para transplante autólogo.

- Um protocolo alternativo consiste em decitabina 20 mg/m² IV do D1 ao D5, associada a gentuzumabe ozogamicina 8 mg/m² IV em 2 h no D6, no D9 e no D12.

5.3. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA

5.3.1. INDUÇÃO / CONSOLIDAÇÃO / MANUTENÇÃO

O tratamento deve ser iniciado imediatamente após a suspeita clínica, uma vez que a coagulopatia é a maior causa de morte precoce nesses doentes.

Caso o paciente apresente leucometria menor que 10.000 células/mm³, deve-se iniciar com ácido all-trans-retinoico (ATRA) 45 mg/m²/dia VO dividido em duas administrações por quatro dias de idarrubicina 10-12mg/m² IV no D2, no D4, no D6 e no D8.

Se a leucometria estiver maior que 10.000 células/mm³, deve-se iniciar as duas medicações simultaneamente para evitar síndrome de diferenciação. O ATRA deve ser mantido até remissão hematológica completa.

Pacientes em remissão completa e definidos como risco baixo devem seguir para consolidação de três cursos mensais: idarrubicina 5 mg/m²/dia IV do D1 ao D4 (curso nº 1); mitoxantrone 10 mg/m²/dia IV do D1 ao D5 (curso nº 2); e idarrubicina 12 mg/m²/dia no D1 (curso nº 3). Todos os cursos devem ser acompanhados de ATRA 45 mg/m²/dia por 15 dias.

Pacientes em remissão completa e definidos como risco intermediário devem seguir para consolidação de três cursos mensais: idarrubicina 7 mg/m²/dia IV do D1 ao D4 (curso nº 1); mitoxantrone 10 mg/m²/dia IV do D1 ao D5 (curso nº 2); e idarrubicina 12 mg/m²/dia no D1 e no D2 (curso nº 3). Todos os cursos devem ser acompanhados de ATRA 45 mg/m²/dia por 15 dias.

Pacientes de risco alto com menos de 60 anos devem seguir para consolidação de três cursos mensais: idarrubicina 5 mg/m²/dia IV do D1 ao D4 e citarabina 1.000 mg/m²/dia IV do D1 ao D4 (curso nº 1); mitoxantrone 10 mg/m²/dia IV do D1 ao D5 (curso nº 2); e idarrubicina 12 mg/m²/dia no D1 e citarabina 150 mg/m²/dia IV do D1 ao D4 (curso nº 3). Todos os cursos devem ser acompanhados de ATRA 45 mg/m²/dia por 15 dias (Sanz et al., 2010).

A manutenção consiste em 6-mercaptopurina 90 mg/m²/dia VO, metotrexato 15 mg/m²/semana VO, e ATRA 45 mg/m²/dia VO por 15 dias a cada três meses por dois anos.

Uma nova combinação de medicamentos tem sido usada para pacientes de risco baixo/intermediário (leucometria < 10.000/mm³): trióxido de arsênio 0,15 mg/kg/dia EV associado a ácido all-trans-retinoico (ATRA) 45 mg/m²/dia VO, dividido em duas administrações. O protocolo consiste em indução, sendo a combinação realizada até resposta hematológica, seguida de quatro consolidações da seguinte forma: ácido all-trans-retinoico (ATRA) 45 mg/m²/dia VO dividido em duas administrações por 15 dias a cada duas semanas, associado a trióxido de arsênio 0,15 mg/kg/dia EV de 2^a a 6^a feira por quatro semanas, descansando nas quatro semanas seguintes. Total de quatro ciclos de trióxido de arsênio e sete ciclos de ácido all-trans-retinoico (ATRA).

5.3.2. MONITORIZAÇÃO

Pacientes devem ser submetidos a novo mielograma e biópsia de medula óssea após a recuperação medular da fase de indução com estudo citogenético e molecular. Em caso de resultado negativo, esses pacientes podem ser acompanhados com RT-PCR no sangue periférico durante o restante do tratamento a cada três meses. Caso o resultado ainda se mantenha positivo no primeiro mielograma, um segundo mielograma ao fim da consolidação deve ser realizado. Durante a fase de manutenção, os pacientes devem ser acompanhados com RT-PCR a cada três a seis meses.

5.3.3. RECAÍDA

Nesse caso, utilizar trióxido de arsênio 0,15 mg/kg/dia EV de 2ª a 5ª feira até segunda remissão completa. Não exceder 60 doses. Ao final do tratamento, avaliar PCR negativo e encaminhar para transplante autólogo. Se PCR mantiver positivo, encaminhar para transplante alogênico.

5.3.4. SÍNDROME DE MATURAÇÃO OU SÍNDROME DO ATRA

Consiste em febre, dispneia, infiltrado pulmonar, derrame pleural e/ou pericárdico, ganho de peso. Uma vez identificado, iniciar dexametasona 10 mg IV 12/12 h por, no mínimo, três dias. Avaliar retirada do ATRA.



REFERÊNCIAS

Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):556-61.

Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368: 1894-1907.

Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:562-569.

Fey MF, et al. Acute Myeloblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24(suppl 6):vi138-vi143.

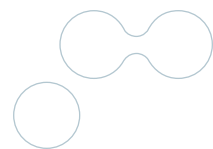
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Acute Myeloblastic Leukemia, v.3, 2017. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, et al. PETHEMA and HOVON Groups. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*, 2010 115:5137-5146.

Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*, 2009, 113:28-36.

Swerdlow SH, Campo E, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC, 2017.

Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990; 8:272–279.



PARTE VI: LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA

Elaboração: Glaucia Aparecida Pires Guasti – Maj Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

- Síndrome hemorrágica e/ou infecciosa e/ou anêmica;
- Leucocitose com linfocitose;
- Presença de sintomas B;
- Hepatomegalia e/ou esplenomegalia;
- *Performance Status*.

2. EXAMES COMPLEMENTARES

2.1. LABORATORIAIS

2.1.1. SANGUE PERIFÉRICO

- hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- ácido úrico, cálcio, LDH, coagulograma, 2-microglobulina, Coombs direto;
- bioquímica com provas de função renal e hepática;
- sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV;
- dosagem de imunoglobulinas IgG, IgA, IgM, cadeias leves;
- imunoeletroforese de proteínas;
- imunofenotipagem de sangue periférico.

2.1.2. MEDULA ÓSSEA

- citologia/mielograma;
- imunofenotipagem (se possível, detecção do marcador ZAP-70);
- citogenética convencional (3-5 ml de medula em liquemine);
- FISH para detecção de 17p- e 11q-;
- biópsia de medula óssea.

2.2. OUTROS

- Tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve.

3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

- Linfocitose absoluta em sangue periférico $> 5.000/L$;
- Linfócitos maduros com menos de 55% de prolinfócitos;
- CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, baixa densidade de imunoglobulinas de superfície.

4. ESTADIAMENTO

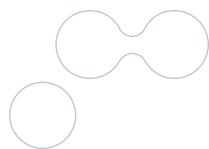
4.1. SISTEMA RAI MODIFICADO

- Risco baixo: linfocitose isolada (sangue periférico $> 5.000/mm^3$ e medula óssea $> 30\%$);
- Risco intermediário: linfocitose e linfadenomegalia e/ou esplenomegalia e/ou hepatomegalia;
- Risco alto: linfocitose e anemia ($hb < 11 g/dl$) e/ou plaquetopenia ($< 100.000/mm^3$).

4.2. SISTEMA BINET

Neste sistema, são consideradas cinco áreas: cervical, axilar, inguinal, fígado e baço. Devem ser excluídas outras causas de anemia ou plaquetopenia.

- Estádio A:
 - $hb \geq 10 g/dL$;
 - plaquetas $\geq 100.000/mm^3$;
 - menos de três áreas acometidas;
- Estádio B:
 - $hb \geq 10 g/dL$;
 - plaquetas $\geq 100.000/mm^3$;
 - três ou mais áreas acometidas;
- Estádio C:
 - $hb < 10 g/dL$ ou plaquetas $< 100.000/mm^3$.



4.3. OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS

4.3.1. STATUS DA MUTAÇÃO DO GENE DA IMUNOGLOBULINA (SEQUENCIAMENTO DNA)

- Favorável: > 2% mutado;
- Desfavorável: < 2% mutado.

4.3.2. ZAP-70

Sua presença está associada ao status não mutado do gene da imunoglobulina.

- Favorável: ZAP-70 negativo;
- Desfavorável: ZAP-70 positivo.

4.3.3. CD38 (CITOMETRIA DE FLUXO > 30%)

- Favorável: negativo (<30%);
- Desfavorável: positivo (>30%).

4.3.4. CITOGENÉTICA (FISH)

- Favorável: del (13q) isolada;
- Neutro: normal / +12;
- Desfavorável: t(11q/v), del (11q), del (17p).

5. TRATAMENTO

5.1. RISCO BAIXO E INTERMEDIÁRIO COM DOENÇA ASSINTOMÁTICA

Observação com acompanhamento clínico mensal/bimestral.

5.2. RISCO BAIXO E INTERMEDIÁRIO COM DOENÇA SINTOMÁTICA OU ALTO RISCO

Os pacientes devem ser avaliados de acordo com o *performance status* e as comorbidades, e não somente pela idade. Utiliza-se a *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS – Escala de Comorbidades Cumulativas).

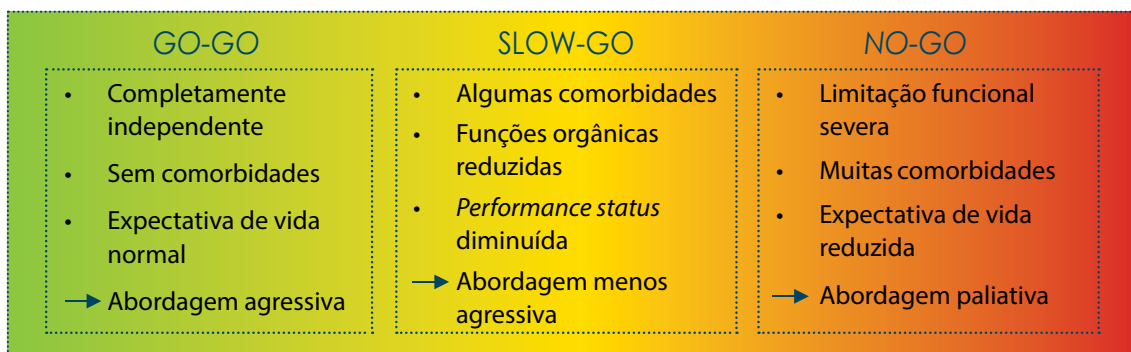
Quadro 1: Escala de Comorbidades Cumulativas (CIRS).

ESCALA DE COMORBIDADES CUMULATIVAS (CIRS)		
Sistema / órgão	Em caso de doença/disfunção presente, especificar:	Escore
Coração		
Pressão arterial		
Vascular		
Respiratório		
Otorrinolaringológico		
Gastrointestinal superior		
Gastrointestinal inferior		
Fígado		
Renal		
Genitourinário		
Musculoesquelético		
Endócrino / Metabólico		
Neurológico		
Psiquiátrico		
Escore total		

Fonte: Baseado em Linn et al., 1968.

Os pacientes são classificados de acordo com os dados da figura a seguir:

Figura 1: Classificação CIRS.



Fonte: Adaptado de Linn et al., 1968 e Parmelee et al., 1995.

5.2.1. PACIENTES QUE TOLERAM ANÁLOGOS DA PURINA (CIRS ≤ 6) – FIT

- FCR – fludarabina 25 mg/m²/dia IV do D1 ao D3, ciclofosfamida 250 mg/m²/dia IV do D1 ao D3 e rituximabe 375 mg/m² IV no D1 no 1º ciclo e 500 mg/m² IV no D1 nos ciclos 2 a 6. Repetir a cada 28 dias, no total de seis ciclos.

5.2.2. PACIENTES QUE NÃO TOLERAM ANÁLOGOS DA PURINA (CIRS \geq 7) – UNFIT

- Clorambucil 10 mg/m²/dia VO por sete dias e rituximabe 375 mg/m² IV no D1 no 1º ciclo e 500 mg/m² IV no D1 nos ciclos 2 a 6. Repetir a cada 28 dias, no total de seis ciclos;
- Clorambucil 0,4 a 0,7 mg/kg VO dose única ou dividido em quatro dias com ou sem prednisona 40 mg a 80 mg/dia VO. Repetir a cada 28 dias; ou
- Metilprednisolona 1 g IV do D1 ao D3 com rituximabe 375 mg/m² IV no D1, no D8, no D15 e no D22, a cada 28 dias por três ciclos;
- Obinutuzumabe 100 mg IV no D1 seguido de 900 mg no D2 e 1.000 mg no D8 e no D15 no 1º ciclo. Nos ciclos 2 a 6, utilizar 1.000 mg no D1 associado a clorambucil 0,5 mg/kg no D1 e no D15 a cada 28 dias.

A bendamustina tem sido utilizada com bastante eficácia nesses pacientes, obtendo respostas superiores ao clorambucil, associada ou não ao rituximabe. Porém, é um medicamento ainda não liberado para uso no Brasil.

5.3. TERAPIA DE RESGATE

5.3.1. RECAÍDA MAIOR QUE 1-2 ANOS – FIT

Poderá ser repetido o esquema anterior.

5.3.2. RECAÍDA MENOR QUE 1-2 ANOS

- CFAR – ciclofosfamida 250 mg/m²/dia IV do D3 ao D5, fludarabina 25 mg/m²/dia IV do D3 ao D5, alentuzumabe 30 mg SC no D1, no D3 e no D5, rituximabe 375-500 mg/m² IV no D2. Repetir a cada 28 dias, no total de seis ciclos;
- FluCam – fludarabina 30 mg/m² IV do D1 ao D3 e alentuzumabe 30 mg SC do D1 ao D3. Repetir a cada 28 dias por seis ciclos;
- Metilprednisolona 1 g IV do D1 ao D3 com rituximabe 375 mg/m² IV no D1, no D8, no D15 e no D22, a cada 28 dias por três ciclos;
- Ibrutinibe 420 mg uso diário contínuo;
- Protocolos como CHOP-R, HyperCVAD-R e EPOCH-R também podem ser utilizados na recaída;
- Pacientes que tenham condições clínicas e doador compatível devem ser avaliados por um centro de transplante na primeira recaída;
- Pacientes que tenham del (17p) devem ser encaminhados para transplante alogênico em caso de primeira remissão.

6. CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Os critérios de resposta são estabelecidos de acordo com os critérios do *National Cancer Institute Working Group* (NCIWG) e devem ser avaliados dois meses após o término de tratamento.

6.1. RESPOSTA COMPLETA

- Contagem de linfócitos (sangue periférico) $< 4.000/\text{mm}^3$;
- Desaparecimento de doença palpável e sinais constitucionais ausentes;
- Neutrófilos $> 1.500/\text{mm}^3$;
- Plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$;
- Hb $> 11 \text{ g/dl}$;
- Aspirado de medula $< 30\%$ de linfócitos.

6.2. RESPOSTA PARCIAL

- Redução da contagem de linfócitos (sangue periférico): 50% da contagem inicial;
- Redução de doença palpável $> 50\%$;
- Melhora em $> 50\%$ dos valores hematimétricos iniciais.

6.3. DOENÇA EM PROGRESSÃO

- Aumento da contagem de linfócitos (sangue periférico) $> 50\%$ do valor inicial e/ou aumento $> 50\%$ de doença palpável e/ou transformação para histologia mais agressiva e/ou citopenia atribuída à doença.

6.4. DOENÇA ESTÁVEL

Pacientes que não preenchem nenhum dos critérios anteriores.

6.5. DOENÇA REFRATÁRIA

Pacientes que apresentam progressão da doença nos seis primeiros meses após o término do tratamento.

6.6. RECAÍDA

Pacientes que apresentam progressão de doença após os seis primeiros meses depois do término do tratamento.

6.7. DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA

A Doença Residual Mínima (DRM), obtida por citometria de fluxo 4-cores, tem se mostrado um importante marcador de resposta e sobrevida livre de progressão.



REFERÊNCIAS

Eichhorst B, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia in Adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 26(suppl 5):v78-v84;2015.

Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative Illness Rating Scale. J Am Geriatr Soc. 1968 May;16(5):622-6.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Chronic Lymphocytic Leukemia, v.2, 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc. 1995 Feb;43(2):130-7.

Swerdlow SH, Campo E, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC, 2017.



PARTE VII: LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Elaboração: Cecília Emerick Mendes Vaz – 2º Ten Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

- Leucocitose com presença de toda a linhagem mieloide;
- Hepatoesplenomegalia;
- *Performance Status*.

2. EXAMES COMPLEMENTARES

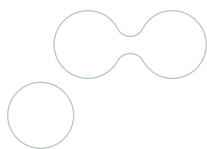
2.1. LABORATORIAIS

2.1.1. SANGUE PERIFÉRICO

- hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- ácido úrico, cálcio, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, LDH, triglicerídeos;
- fosfatase alcalina de neutrófilos;
- estudo de HLA do paciente e de irmãos consanguíneos;
- RT-PCR qualitativo para BCR-ABL.

2.1.2. MEDULA ÓSSEA

- citologia/mielograma;
- citogenética convencional;
- FISH em caso de citogenética sem mitose;
- biópsia de medula óssea;
- interromper hidroxiureia pelo menos cinco dias antes da coleta para citogenética.



3. CRITÉRIO PROGNÓSTICO

Calcular o Índice de Sokal (Sokal et al, 1984).

Há uma calculadora online disponível no seguinte endereço na Internet:
<http://www.icsg.unibo.it/rrcalc.asp>.

4. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Presença de:

- cromossomo *Philadelphia* (Cr Ph) t(9;22)(q34;q11); ou
- BCR-ABL.

5. DEFINIÇÃO DE FASES

5.1. FASE CRÔNICA

Ausência de critérios para fase acelerada e blástica.

5.2. FASE ACELERADA

Pelo menos um dos seguintes critérios:

- blastos SP ou MO 15 a 29%;
- basófilos SP \geq 20%;
- contagem de blastos e promielócitos \geq 30%;
- plaquetas \leq 100.000 (não pelo tratamento);
- progressivo aumento do baço e leucometria;
- evolução clonal.

5.3. FASE BLÁSTICA

Pelo menos um dos critérios a seguir:

- blastos \geq 30% SP ou MO;
- proliferação extramedular.

6. TRATAMENTO NA FASE CRÔNICA

Segundo Baccarani et al. (2013), após a confirmação diagnóstica, iniciar imatinibe 400 mg/dia VO, nilotinibe 300 mg 2x ao dia ou dasatinibe 100 mg/dia por tempo indeterminado.

Antes, iniciar citorredução até a leucometria chegar a $15.000/\text{mm}^3$ com hidroxiureia 15 a 40 mg/kg/dia VO em 2 a 3 tomadas, alopurinol 300-600 mg/dia VO, hidratação oral.

No caso de pacientes hiperleucocitários, avaliar internação: hidratação venosa e leucaférese em casos de sinais de leucostase.

6.1. OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Quadro 1: Tratamento na fase crônica.

MOMENTO	REAÇÃO ÓTIMA	ALERTAS	FALHA
No diagnóstico	Não se aplica.	Risco elevado no Índice Sokal ou alterações cromossômicas adicionais de relevo nas células com o cromossomo <i>Philadelphia</i> (Cr Ph).	Não se aplica.
Em três meses	BCR-ABL $\leq 10\%$ no exame de PCR e/ou células com Cr Ph $\leq 35\%$ em exame citogenético.	BCR-ABL $> 10\%$ no exame de PCR e/ou células com Cr Ph 36-95% em exame citogenético.	Nenhuma reação hematológica completa e/ou células com Cr Ph $> 95\%$ em exame citogenético.
Em seis meses	BCR-ABL $< 1\%$ no exame de PCR e/ou ausência de células com Cr Ph em exame citogenético.	BCR-ABL 1-10% no exame de PCR e/ou células com Cr Ph entre 1-35% em exame citogenético.	BCR-ABL $> 10\%$ no exame do PCR e/ou células com Cr Ph $> 35\%$ em exame citogenético.
Em 12 meses	BCR-ABL $\leq 0,1\%$ no exame de PCR.	BCR-ABL 0,1-1% no exame de PCR.	BCR-ABL $> 1\%$ no exame de PCR e/ou pelo menos uma célula com Cr Ph em exame citogenético.
Depois de 12 meses, a qualquer momento durante o tratamento	BCR-ABL $\leq 0,1\%$ no exame de PCR.	Alterações cromossômicas adicionais de relevo em células que não têm Cr Ph (por ex.: anomalias no cromossomo 7, sem alterações nos cromossomos 9 e 22).	<ul style="list-style-type: none"> Perda da reação hematológica completa, resposta citogenética completa ou Resposta Molecular Maior (RMM); Mutações; Alterações cromossômicas adicionais de relevo em células com Cr Ph.

Fonte: Baccarani et al., 2013.

6.2. CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Quadro 2: Critérios de resposta.

	REMISSÃO	EXAMES
Resposta Hematológica Completa	<ul style="list-style-type: none"> Contagem das plaquetas < 450.000 / μL; Glóbulos brancos < 10.000 / μL; Sangue diferencial sem quaisquer granulócitos imaturos e < 5% de basófilos. Baço não palpável. 	<p>Exame de sangue no diagnóstico. Em seguida, de 15 em 15 dias até alcançar e confirmar a resposta hematológica completa.</p> <p>Exame pelo menos de 3 em 3 meses, ou conforme solicitado.</p>
Resposta Citogenética	<ul style="list-style-type: none"> Sem resposta Mínima Menor Parcial Completa 	<ul style="list-style-type: none"> > 95% de células com cromossomo <i>Philadelphia</i> (Cr Ph); 66-95% de células com Cr Ph; 36-65% de células com Cr Ph; 1-35% de células com Cr Ph; não há células com Cr Ph (em, pelo menos, 20 células). <p>Exame citogenético da medula óssea (MO): no diagnóstico, 3, 6 e 12 meses depois, até atingir e confirmar resposta citogenética completa.</p> <p>Depois de 12 meses, se atingir Resposta Molecular Maior (RMM) em exames moleculares, efetuar exames citogenéticos da MO (apenas se não estiverem disponíveis os exames moleculares normalizados).</p> <p>No caso de sinais de alerta, repetir todos os exames citogenéticos e moleculares pelo menos mensalmente.</p> <p>Para falhas no tratamento ou progressão para as fases acelerada ou blástica, devem ser efetuados exames citogenéticos da MO, ensaios moleculares (PCR) e análises mutacionais.</p>
Resposta Molecular Maior (RMM) Resposta Molecular Profunda RM Indetectável	<ul style="list-style-type: none"> $\leq 0,1\%$ BCR-ABL na Escala Internacional (EI). Doença detectável com < 0,01% BCR-ABL (EI) ou doença não detectável com > 10.000 cópias do gene ABL na amostra. Doença detectável com < 0,0032% BCR-ABL (EI) ou doença não detectável com > 32.000 cópias do gene ABL na amostra. O exame de RCP não detecta quaisquer dos genes BCR-ABL no sangue. 	<p>Exame molecular (PCR) a cada três meses até atingir e confirmar a RMM.</p> <p>Seguidamente, de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses.</p>

continua...

continuação

REMISSÃO		EXAMES
Análise de Mutação	Não se detecta a presença de mutações.	Recomendado: Análise Mutacional por Sequenciação de Sanger (técnica para detectar mutações) apenas nos casos de progressão, falha ou alerta.

Fonte: Bacarani et al., 2013.

6.3. ACOMPANHAMENTO

- Hemograma com leucometria específica a cada 15 dias até o controle hematológico e, depois, a cada dois meses;
- TGO, TGP, GGT – pelo menos a cada dois meses;
- Estudo citogenético a cada seis meses até resposta citogenética completa (RCC) e, depois, a cada 12 a 18 meses a fim de monitorar a evolução clonal;
- Estudo molecular por PCR quantitativo a cada três meses; após documentação de resposta molecular, realizar maior estudo de citogenética a cada 12 meses.

6.4. CRITÉRIOS E MANEJO DE TROCA DE INIBIDOR DE TIROSINA-QUINASE

- Falha ou perda de resposta hematológica, citogenética e/ou molecular, respeitando os critérios de acompanhamento – resposta subótima.
- Pesquisar existência de mutação (em especial T315I).

Quadro 3: Manejo do tratamento na fase crônica.

LINHA	PACIENTE	TRATAMENTO
Primeira linha	Todos	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinibe 400 mg 1x/dia, nilotinibe 300 mg 2x/dia ou dasatinibe 100 mg 1x/dia; • A determinação do tipo de HLA dos pacientes e irmãos deve ser efetuada, apenas, no caso de alertas (risco elevado, alterações cromossômicas adicionais de relevo em células com o cromossomo <i>Philadelphia</i>).
Segunda linha	Pacientes que apresentem toxicidade e intolerância	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pacientes intolerantes</u>: mudar para qualquer um dos inibidores de tirosina-quinase aprovados para a primeira linha na dose corrente;

continua...

continuação

LINHA	PACIENTE	TRATAMENTO
Segunda linha <ul style="list-style-type: none"> após imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe 	Pacientes que apresentem toxicidade e intolerância	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes resistentes: uma dose mais elevada (imatinibe 400 mg 2x/dia; nilotinibe 400 mg 2x/dia; dasatinibe 40 mg 2x/dia ou 140 mg 1x/dia): <ul style="list-style-type: none"> considerar mutações potenciais, efeitos secundários de tratamentos anteriores e doenças secundárias que possam ser preocupantes; é preferível uma mudança de medicação do que um aumento na dose de imatinibe.
Segunda linha <ul style="list-style-type: none"> após imatinibe 	Pacientes com falha no tratamento	<ul style="list-style-type: none"> Dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe (500 mg 1x/dia) ou ponatinibe (45 mg 1x/dia); Determinar o tipo de HLA dos pacientes e irmãos.
Segunda linha <ul style="list-style-type: none"> após nilotinibe 	Pacientes com falha no tratamento	<ul style="list-style-type: none"> Dasatinibe, bosutinibe ou ponatinibe; Determinar o tipo de HLA dos pacientes e irmãos. Ponderar o transplante de células estaminais.
Segunda linha <ul style="list-style-type: none"> após dasatinibe 	Pacientes com falha no tratamento	<ul style="list-style-type: none"> Nilotinibe, bosutinibe ou ponatinibe; Determinar o tipo de HLA dos doentes e irmãos. Ponderar o transplante de células estaminais.
Terceira linha <ul style="list-style-type: none"> após dois inibidores de tirosina-quinase 	Pacientes com falha na reação e/ou intolerância a dois inibidores da tirosina-quinase. Todos os pacientes habilitados.	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer um dos inibidores da tirosina-quinase restantes; Pode ser recomendado o transplante de células estaminais, se for praticável.
Qualquer linha	Pacientes com a mutação T315I	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinibe; Determinar o tipo de HLA dos pacientes e irmãos. Ponderar o transplante de células estaminais.

Fonte: Bacarani et al., 2013.

6.5. MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS

6.5.1. INTOLERÂNCIA AO MEDICAMENTO

- náuseas – sintomáticos: beber com copo cheio de água; tomar antes de dormir ou após uma refeição leve;

- *rash* cutâneo – se leve, avaliar anti-histamínico e corticoide. Não interromper o imatinibe. Se grave, suspender o imatinibe e tratar como reação alérgica;
- diarreia – antiespasmódicos.

6.5.2. RETENÇÃO DE LÍQUIDOS

- diminuir o volume de líquidos ingeridos;
- uso de diuréticos: hidroclorotiazida, furosemida.

6.5.3. EVOLUÇÃO PARA NEUTROPENIA

- uso do GCSF 1 a 3 vezes por semana se neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$; evitar redução e mesmo suspensão do imatinibe.

6.5.4. EVOLUÇÃO PARA ANEMIA

- eritropoetina 8.000U a 24.000U SC por semana se hemoglobina $< 10\text{g/dl}$; evitar redução e mesmo suspensão do imatinibe.

6.5.5. EVOLUÇÃO PARA TROMBOCITOPENIA

- tentar não suspender; abaixo de $50.000/\text{mm}^3$, suspender e reavaliar em 15 dias;
- tentar manter a dose; caso não seja possível, suspender e reavaliar semanalmente com hemograma (Schiffer, 2007).

6.5.6. PACIENTES INTOLERANTES OU QUE NÃO RESPONDAM AO IMATINIBE

- avaliar, junto com o paciente, a possibilidade de realizar transplante de medula óssea (TMO) alogênico, caso haja doador, o mais precocemente possível (Druker et al., 2006; Baccarani et al., 2013);
- avaliar fatores de risco (FR) para transplante ou iniciar nilotinibe (Kantarjian et al., 2007) ou dasatinibe 70 mg VO 12/12h ou 100 mg dose única, sendo este último esquema para pacientes que apresentaram reações adversas (Hochhaus et al., 2007).

6.5.7. FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO DOADOR

- HLA idêntico = 0;
- HLA compatível não relacionado = 1.

6.5.8. FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO ESTÁGIO DA DOENÇA

- primeira fase crônica = 0;
- fase acelerada = 1;
- fase blástica ou $>$ primeira fase crônica = 2.

6.5.9. FATORES DE RISCO RELACIONADOS À IDADE

- < 20 anos = 0;
- 20 a 40 anos = 1;
- > 40 anos = 2.

6.5.10. FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO SEXO

- combinação do sexo completa = 0;
- receptor masculino e doador feminino = 1.

6.5.11. FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO TEMPO DO DIAGNÓSTICO ATÉ O TRANSPLANTE

- < 12 meses = 0;
- > 12 meses = 1.
- os resultados em cinco anos são os seguintes:

Quadro 4: Fatores de risco em cinco anos.

FATOR DE RISCO (FR)	SOBREVIDA LIVRE DE LEUCEMIA	MORTALIDADE PELO TRANSPLANTE
FR 0	60%	20%
FR 1	60%	23%
FR 2	47%	31%
FR 3	37%	46%
FR 4	35%	51%
FR 5	19%	71%
FR 6 a 7	16%	73%

Fonte: Bacarani, et al., 2013.

7. TRATAMENTO NAS FASES ACELERADA E BLÁSTICA

Quadro 5: Tratamento da leucemia mieloide crônica – fases acelerada e blástica.

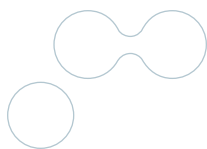
FASE ACELERADA E FASE BLÁSTICA	PACIENTE	TRATAMENTO
Recentemente diagnosticadas	Nunca utilizou um inibidor BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinibe 400 mg 2x/dia, desatinibe 70 mg 2x/dia ou 140 mg 1x/dia; • Transplante de células estaminais para todos os pacientes da fase blástica e para os pacientes da fase acelerada que não obtiveram uma resposta ótima; • A quimioterapia poderá ser necessária antes do transplante das células estaminais.
Progressão da Fase Crônica	Já fez uso de um inibidor BCR-ABL e progrediu	<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer um dos inibidores da tirosina-quinase não usados antes da progressão (ponatinibe, no caso da mutação T315I), com ou sem quimioterapia ao mesmo tempo, seguido de um transplante de células elegíveis; • No caso da fase blástica não controlada e resistente, não se recomenda o transplante alogênico de células estaminais. Para esses pacientes, pode ser mais apropriada a quimioterapia e/ou cuidados paliativos.

Fonte: Bacarani et al., 2013.



REFERÊNCIAS

Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al.; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):6041-51.



Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84

Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, et al.; IRIS Investigators. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.

Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:3207-13.

Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007 110:3540-3546.

Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):258-65.

Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984 Apr;63(4):789-99.



PARTE VIII: SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Elaboração: Fábio Natário Tostes Alvim – 2º Ten Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

- Síndrome hemorrágica e/ou infecciosa e/ou anêmica;
- Pancitopenia;
- Hepatomegalia e/ou esplenomegalia;
- *Performance Status*.

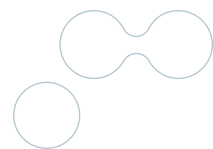
2. EXAMES COMPLEMENTARES

2.1. LABORATORIAIS – SANGUE PERIFÉRICO

- Hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- Ácido úrico, vitamina B12, ácido fólico, LDH, bioquímica com provas de função renal e hepática, eritropoetina, ferritina, TIBIC, saturação de transferrina;
- Sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV;
- HLA se paciente menor que 55 anos
- Imunofenotipagem para HPN em caso de pancitopenia ou medula hipoplásica.

2.2. LABORATORIAIS – MEDULA ÓSSEA

- Citologia/mielograma;
- Imunofenotipagem;
- Citogenética convencional (3-5 ml de medula em liquemine);
- Pesquisa de del 5q e, para casos de leucemia mielomonocítica crônica, de t(5;12);
- Biópsia de medula óssea.



3. CRITÉRIO DIAGNÓSTICO

- Sangue periférico e medula óssea:
 - sinais de diseritropoiese: restos nucleares, macrovalócitos, hemácias nucleadas, sideroblastos em anel, vacuolização;
 - sinais de disgranulocitopoiese: leucócitos pequenos, hipolobulação nuclear, hipersegmentação irregular, hipogranulação, anéis de Auer, grânulos de pseudo Chediak-Higashi;
 - sinais de dismegacariocitopoiese: micromegacariócitos, hipolobulação nuclear.

4. CLASSIFICAÇÃO

4.1. CLASSIFICAÇÃO FAB

Quadro 1: Classificação Franco-Americano-Britânica (FAB) das Síndromes Mielodisplásicas.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS		SANGUE PERIFÉRICO	MEDULA ÓSSEA
Anemia Refratária	AR	< 1% blastos	< 5 % blastos
Anemia Refratária com sideroblastos em anel	ARS	< 1% blastos	< 5 % blastos e > 15% sideroblastos
Anemia Refratária com excessos de blastos	AREB	< 5 % blastos	5% a 20% blastos
Anemia Refratária em transformação	AREB-T	> 5% blastos	20% a 30% blastos
Leucemia Mielomonocítica Crônica	LMMC	> 1.000 monoc/mm ³	---
Leucemia Mieloide Aguda	LMA	---	> 30% blastos

Fonte: NCCN, 2018.

4.2. CLASSIFICAÇÃO OMS

Quadro 2: Classificação das Síndromes Mielodisplásicas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS	SANGUE PERIFÉRICO	MEDULA ÓSSEA
Anemia Refratária: <ul style="list-style-type: none"> • sem sideroblastos • com sideroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • anemia / sem blastos • anemia / sem blastos 	<ul style="list-style-type: none"> • displasia eritroide / < 5% blastos • AR + >15% sideroblastos
Citopenia Refratária com displasia multilinhagem: <ul style="list-style-type: none"> • sem sideroblastos • com sideroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • bi ou pancitopenia • bi ou pancitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> • displasia > 10% duas ou mais linhagens • CRDM + > 15% sideroblastos

continua...

continuação

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS	SANGUE PERIFÉRICO	MEDULA ÓSSEA
Anemia Refratária com excesso de blastos - 1	sem anel de Auer e < 5% blastos	sem anel de Auer e 5-9% blastos
Anemia Refratária com excesso de blastos - 2	com anel de Auer ou 5-19% blastos	com anel de Auer ou 10-20% blastos
Síndrome 5q-	anemia < 5% blastos	megacariócitos normais ou aumentados
Síndrome Mielodisplásica não classificável	citopenias sem blastos	displasia granulócitos ou mega; < 5% blastos

Fonte: NCCN, 2018.

5. ÍNDICES PROGNÓSTICOS

5.1. SISTEMA DE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (IPSS)

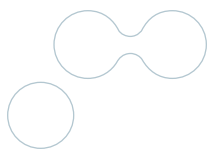
O IPSS foi recentemente discutido e revisado no Simpósio Internacional de Síndromes Mielodisplásicas em maio de 2011, quando foi abordado o impacto das alterações citogenéticas, consideradas tão importantes quanto o percentual de blastos no índice prognóstico. A definição de citopenias também foi revisada, sendo seus valores alterados.

Quadro 3: Índice prognóstico do IPSS.

	ESCORE 0	ESCORE 0,5	ESCORE 1,0	ESCORE 1,5	ESCORE 2,0
Citopenia	normal ou uma	mais que uma	---	---	---
Citogenética/ Cariótipo	normal, 5q-, 20q-, Y-	outras alterações	anomalia do 7 ou três ou mais alterações		---
porcentagem de mieloblastos	< 5%	5% a 10%	---	11% a 20%	21% a 30%

Fonte: NCCN, 2018.

- Classificação de risco:
 - Baixo: escore 0;
 - INT-1: escore 0,5-1,0;
 - INT-2: escore 1,5-2,0;
 - Alto: escore > 2,5.



5.2. SISTEMA DE PROGNÓSTICO BASEADO NA CLASSIFICAÇÃO OMS (WPSS)

O WPSS foi recentemente revisado por Malcovati et al. (2011), que sugerem que a hemoglobina < 9 g/dl em homens e < 8 g/dl em mulheres tem o mesmo impacto no escore prognóstico que a dependência transfusional.

Quadro 4: Prognóstico WPSS.

	ESCORE 0	ESCORE 1	ESCORE 2	ESCORE 3
Classificação OMS	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRSM-SA	AREB - 1	AREB - 2
Cariótipo	Bom	Intermediário	Ruim	---
Transfusão	Não	Regular	---	---

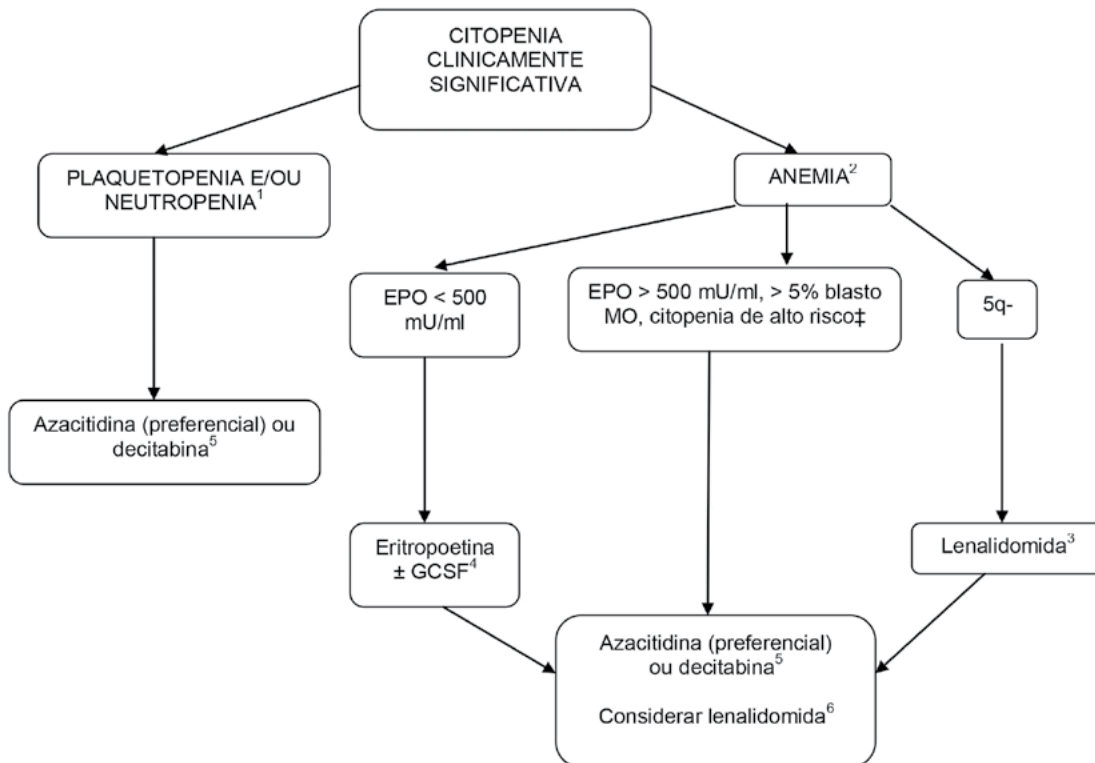
Fonte: NCCN, 2018.

- Classificação de risco:
 - Muito Baixo: escore 0;
 - Baixo: escore 1;
 - Intermediário: escore 2;
 - Alto: escore 3.

6. TRATAMENTO

- Risco baixo e intermediário-1 (IPSS) ou risco muito baixo, baixo e intermediário (WPSS) com citopenia assintomática:
 - observação com acompanhamento clínico mensal/bimestral.
- Risco baixo e intermediário-1 (IPSS) ou risco muito baixo, baixo e intermediário (WPSS) com citopenia sintomática:
 - caso o paciente tenha menos de 60 anos e medula óssea hipocelular, HLA DR-15, cariótipo normal e < 5% blastos na medula óssea ou positividade para HPN, considerar terapia imunossupressora com globulina antitimócito (ATG) 40 mg/kg/dia IV por quatro dias, associada ou não a ciclosporina 12-15 mg/kg/dia VO.

Fluxograma 1: Tratamento para citopenia sintomática.



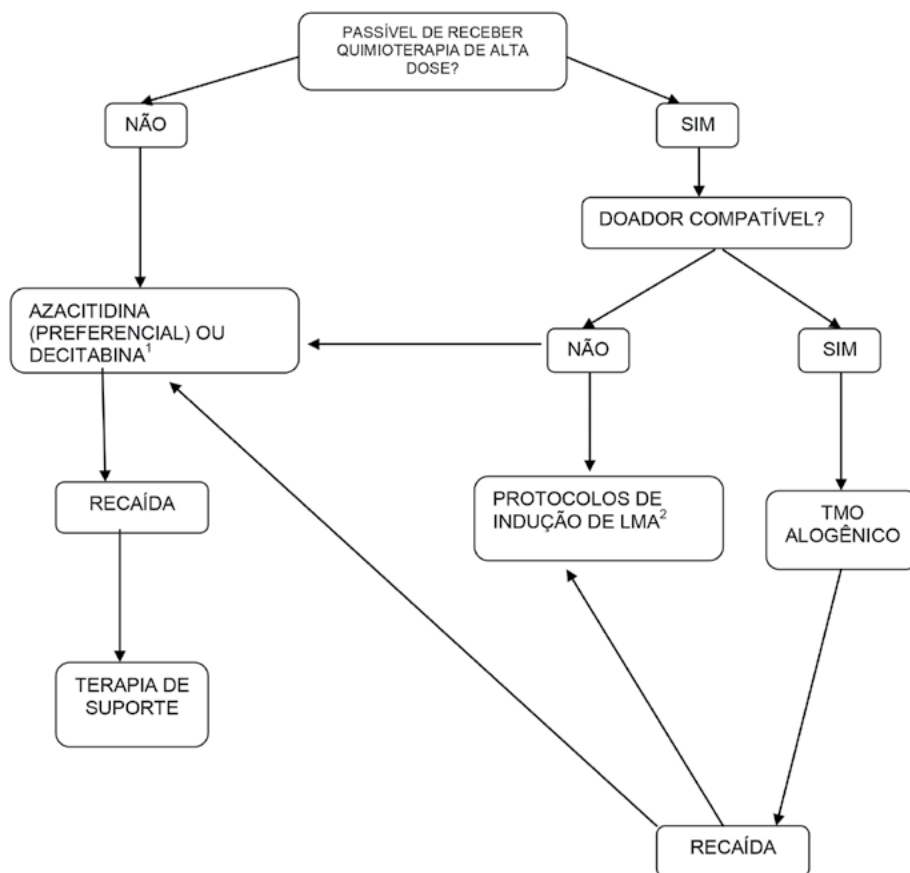
Fonte: Baseado em NCCN, 2018.

Legenda:

1. Definido como plaquetas < 50.000 células/mm³, neutrófilos < 1 x 10⁹/L;
2. Definido como hemoglobina 10 g/dl;
3. Lenalidomida 10 mg/dia VO por 21 dias a cada quatro semanas ou talidomida 100 a 400 mg/dia VO;
4. Eritropoetina 40.000UI a 60.000UI SC uma a três vezes por semana, associada ou não ao GCSF SC 300 mcg/dia. A resposta ao esquema deve compreender um aumento de 1,5 g/dl ou diminuição da necessidade transfusional entre quatro e oito semanas. Pacientes que responderam devem ter a dose diminuída para a menor possível.
5. Azacitidina 75 mg/m² SC por sete dias a cada 28 dias. Como este esquema necessita do fim de semana para a administração da droga, nosso serviço utiliza o esquema 5-2-2 com azacitidina 75 mg/m² SC por cinco dias, dois dias sem administração da droga, e azacitidina 75 mg/m² SC por dois dias, ou decitabina 20 mg/m² IV por cinco dias consecutivos a cada 28 dias. A melhor resposta poderá ser atingida com até seis ciclos no caso da azacitidina e com até quatro ciclos no caso da decitabina. Ambas as drogas são eficazes no tratamento, mas, preferencialmente, recomenda-se a azacitidina, tendo em vista que os estudos com essa droga demonstram aumento da sobrevida global, diferentemente dos estudos com decitabina.
6. Um estudo de fase II com lenalidomida 10 mg/dia VO por 21 dias a cada quatro semanas mostrou resposta no grupo de pacientes que não apresentavam del 5q-, com diminuição da dependência transfusional (NCCN, 2018).

- Risco intermediário-2 (IPSS) ou risco alto e muito alto (WPSS):
 - tipagem de doadores e encaminhamento para centro de transplante. Caso não haja doadores compatíveis, inscrição do paciente no REREME.

Fluxograma 2: Tratamento para pacientes com risco intermediário, alto e muito alto.



Fonte: Baseado em NCCN, 2018.

Legenda:

1. Azacitidina 75 mg/m² SC por sete dias a cada 28 dias. Como este esquema necessita do fim de semana para administração da droga, nosso serviço utiliza o esquema 5-2-2 com azacitidina 75 mg/m² SC por cinco dias, dois dias sem administração da droga, e azacitidina 75 mg/m² SC por dois dias, ou decitabina 20 mg/m² IV por cinco dias consecutivos a cada 28 dias. A melhor resposta poderá ser atingida com até seis ciclos no caso da azacitidina e com quatro ciclos no caso da decitabina. Ambas as drogas são eficazes no tratamento, mas, preferencialmente, recomenda-se a azacitidina, tendo em vista que os estudos com essa droga demonstram aumento da sobrevida global, diferentemente dos estudos com decitabina.
2. Somente em casos nos quais não será possível realizar tratamento com hipometilantes.

7. TERAPIAS DE SUPORTE

7.1. TRANSFUSÕES

- Deve-se utilizar filtro de leucócitos ou realizar transfusões leucorreduzidas.
- Utilizar concentrados de hemácias para pacientes com anemia sintomática e plaquetas para pacientes com sangramento ativo.
- Componentes com citomegalovírus (CMV) negativo devem ser utilizados preferencialmente em pacientes candidatos a transplante alogênico.

7.2. TERAPIA QUELANTE DE FERRO

Pacientes elegíveis à terapia quelante devem apresentar os seguintes critérios:

- Critério I: pacientes com expectativa de vida maior que um ano (pacientes com IPSS baixo ou int-1 e pacientes com int-2 e alto risco que responderam à terapia instituída);
- Critério II:
 - a) pacientes com ferritina sérica maior que 1.000 µg/L;
 - b) pacientes que receberam um total de 20-25 unidades de concentrados de hemácias;
 - c) pacientes cuja necessidade transfusional aumentou, por exemplo, mais de duas unidades por mês;
 - d) pacientes com sinais de lesão de órgão alvo por sobrecarga de ferro;
- Critério III: pacientes que recebem transfusões, mas não atendem aos critérios I e II, e são candidatos à terapia curativa, como transplante alogênico de medula.

Para início da terapia, os pacientes devem atender ao critério I associado aos critérios II (a, b, c ou d) ou III.

Deve ser iniciado deferasirox 20 mg/kg/dia VO. A dose deve ser arredondada para comportar comprimidos exatos (125 mg, 250 mg ou 500 mg). Antes do início, deve ser solicitada bioquímica renal, hepática, avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica. Deve ser realizada monitorização mensal dos níveis de ureia, creatinina, TGO, TGP e ferritina. Se a ferritina estiver menor que 500 µg/L, suspender a medicação.

A dose pode ser ajustada a cada três a seis meses, aumentando-a ou diminuindo-a em 10 mg/kg/dia. Doses acima de 40 mg/kg/dia não são recomendadas.

REFERÊNCIAS

Fenaux P, et al. Myelodysplastic Syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 25(suppl 3):iii57-iii69; 2014.

Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011 Oct;96(10):1433-40.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Myelodysplastic Syndromes, v.1, 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Swerdlow SH, Campo E, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC, 2017.



PARTE IX: MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Elaboração: Fábio Natário Tostes Alvim – 2º Ten Med (HCE)

1. QUADRO CLÍNICO

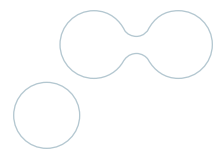
A mielofibrose é uma doença clonal mieloproliferativa com fibrose reacional da medula óssea, hematopoiese extramedular e expressão anormal de citocinas determinando (Tefferi, 2014; Arber et al., 2016; NCCN, 2018):

- hepatomegalia e/ou esplenomegalia;
- pancitopenia ou citopenias isoladas;
- caquexia, prurido, trombozes, sangramentos e sintomas constitucionais.

2. EXAMES COMPLEMENTARES

2.1. LABORATORIAIS – SANGUE PERIFÉRICO

- Hemograma (com leucometria específica + contagem de plaquetas);
- Ácido úrico, vitamina B12 (normalmente elevada), ácido fólico, LDH, bioquímica com provas de função renal e hepática, eritropoetina, ferritina, TIBIC, saturação de transferrina;
- Sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV;
- HLA se paciente com menos de 55 anos;
- Imunofenotipagem para HPN em caso de pancitopenia ou medula hipoplásica;
- PCR para BCR-ABL qualitativo;
- PCR para pesquisa da mutação JAK2 V617F; caso negativo, pesquisar MPL, CALR e JAK2 mutado no éxon 12;
- Avaliação do sangue periférico – leucoeritroblastose;
- Em caso de procedimento cirúrgico: TAP, PTTa, dosagem de Fator de Von Willebrand, atividade de cofator de ristocetina.



2.2. LABORATORIAIS – MEDULA ÓSSEA

- Citologia/Mielograma;
- Imunofenotipagem;
- Citogenética convencional (3-5 ml de medula em heparina);
- Biópsia de medula óssea – coloração para reticulina.

3. CRITÉRIO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico requer a presença dos três critérios maiores e de, pelo menos, um dos critérios menores (Tefferi, 2014; Arber et al., 2016; NCCN, 2018).

3.1. CLASSIFICAÇÃO DA MIELOFIBROSE

- MF-0: reticulina linear dispersa, sem cruzamentos correspondentes à medula óssea normal;
- MF-1: rede solta de reticulina, com muitas interseções, especialmente nas áreas perivasculares;
- MF2: aumento difuso e denso na reticulina, com interseções extensas, ocasionalmente com feixes focais de fibras grossas, principalmente consistente com colágeno e/ou osteoesclerose;
- MF-3: aumento denso na reticulina, com interseções extensas, e feixes grossos de fibras grossas consistentes com colágeno, geralmente associado à osteoesclerose.

3.2. MIELOFIBROSE PRIMÁRIA – FASE PRÉ-FIBRÓTICA (OU PRECOCE)

3.2.1. CRITÉRIOS MAIORES

- presença de proliferação megacariocítica e atipia (pequenos a grandes megacariócitos com relação núcleo/citoplasma aberrante e hipercromáticos, núcleos convolutos e formando *clusters*), normalmente acompanhada de aumento corrigido pela idade da celularidade da medula óssea, proliferação de granulócitos e, frequentemente, diminuição de eritropoiese, sem fibrose reticulínica maior que grau 1 (ver *item 3.1*);
- não preencher os critérios da OMS de policitemia vera, leucemia mieloide aguda BCR-ABL1 positivo (requer ausência do rearranjo BCR-ABL1), síndrome mielodisplásica ou outra doença mieloide;
- presença da mutação JAK2 V617F, MPL, CALR, ou outro marcador clonal, na ausência de fibrose reticular secundária a outras comorbidades (doenças autoimunes, metástase, leucemia de células pilosas, etc.).

3.2.2. CRITÉRIOS MENORES

No mínimo, um dos itens a seguir, confirmado em duas ocasiões:

- leucocitose maior ou igual $11 \times 10^9/L$;
- aumento do LDH;
- anemia não atribuída a outra condição de comorbidades;
- esplenomegalia palpável.

3.3. MIELOFIBROSE PRIMÁRIA CLÁSSICA

3.3.1. CRITÉRIOS MAIORES

- presença de proliferação megacariocítica e atipia, acompanhada de fibrose e/ou reticulina grau 2 e 3 (ver *item 3.1*);
- não preencher os critérios da OMS de policitemia vera, leucemia mieloide aguda BCR-ABL1 positivo (requer ausência do rearranjo BCR-ABL1), síndrome mielodisplásica ou outra doença mieloide;
- presença da mutação JAK2 V617F, MPL, CALR, ou outro marcador clonal, na ausência de fibrose reticular secundária a outras comorbidades (doenças autoimunes, metástase, leucemia de células pilosas, etc.).

3.3.2. CRITÉRIOS MENORES

No mínimo, um dos itens a seguir, confirmado em duas ocasiões:

- leucocitose maior ou igual $11 \times 10^9/L$;
- aumento do LDH;
- anemia não atribuída a outra condição de comorbidades;
- esplenomegalia palpável;
- leucoeritroblastose.

4. ÍNDICES PROGNÓSTICOS

O *International Prognostic Scoring System* (IPSS) foi criado em 2009 para a realização de diagnóstico; posteriormente, foram desenvolvidos índices dinâmicos (*Dynamic International Prognostic Scoring System* – DIPSS) utilizando as mesmas variáveis, as quais poderiam ser aplicadas a qualquer momento no curso da doença.

Com a descoberta de fatores de risco independentes (como necessidade transfusional, contagem plaquetária e cariótipo desfavorável), foi elaborado o DIPSS-Plus, que incorporou esses fatores (Mesa e Stein, 2017; Mesa et al., 2003).

O DIPSS-Plus é preferido para estratificação de risco na mielofibrose; contudo, o IPSS deve ser utilizado no diagnóstico (Tefferi, 2014; Mesa e Stein, 2017).

Quadro 1: Índice prognóstico IPSS.

DIAGNÓSTICO		
Variáveis	Pontos	
	0	1
Sintomas constitucionais	SIM	NÃO
Idade	≤ 65	> 65
Contagem de leucócitos (x 10 ⁹ / L)	≤ 25	> 25
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10	< 10
Contagem de blastos na periferia (%)	< 1	> 1
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO		
Grupo de Risco	Pontos	
Baixo	0	
Intermediário 1	1	
Intermediário 2	2	
Alto	≥ 3	

Fonte: Tefferi, 2014.

Quadro 2: Índice prognóstico DIPSS.

DIAGNÓSTICO			
Variáveis	Pontos		
	0	1	2
Idade	≤ 65	> 65	
Contagem de leucócitos (x 10 ⁹ / L)	≤ 25	> 25	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		< 10
Contagem de blastos na periferia (%)	< 1	≥ 1	
Sintomas constitucionais	NÃO	SIM	
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO			
Grupo de Risco	Pontos		
Baixo	0		
Intermediário 1	1 ou 2		
Intermediário 2	3 ou 4		
Alto	5 ou 6		

Fonte: Tefferi, 2014.

Quadro 3: Índice prognóstico DIPSS-plus.

VARIÁVEL PROGNÓSTICO	PONTOS
DPISS baixo risco	0
DIPSS intermediário 1	1
DPISS intermediário 2	2
DIPSS alto risco	3
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	1
Necessidade transfusional	1
Cariótipo desfavorável	1
GRUPO DE RISCO	PONTOS
Baixo	0
Intermediário 1	1
Intermediário 2	2 ou 3
Alto	4 a 6

Fonte: Tefferi, 2014.

Alterações citogenéticas (como del 20q, del 13 e trissomia do 9) conferem bom prognóstico à doença. Já alterações complexas sozinhas ou duas anormalidades (que incluem +8, -7/7q-, inv(3), -5/5q-, 12p- ou o rearranjo 11q23) conferem prognóstico desfavorável, assim como CALR/ASXL1⁺, independentemente de doença de alto risco (Tefferi, 2014).

5. TRATAMENTO

5.1. TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA

O transplante está recomendado para pacientes com menos de 55 anos com doença de alto risco (intermediário 2 e alto risco), devendo-se considerar a morbimortalidade do transplante (NCCN, 2018).

5.2. INIBIDORES DE JAK2

Auxiliam na redução de sintomas constitucionais, na diminuição da esplenomegalia e, possivelmente, na melhora da sobrevida global de pacientes respondedores. A resposta não está relacionada à presença da mutação JAK2. A retirada do medicamento deve ser progressiva. Em caso de quantidades de plaquetas menores que 50x10⁹/L, recomenda-se parar com o medicamento (Cervantes, 2014; NCCN, 2018).

A dose inicial recomendada do ruxolitinibe depende da contagem plaquetária do paciente:

- $50 \times 10^9/L$ até $100 \times 10^9/L \Rightarrow$ 5 mg duas vezes ao dia;
- $100 \times 10^9/L$ até $200 \times 10^9/L \Rightarrow$ 15 mg duas vezes ao dia;
- maior que $200 \times 10^9/L \Rightarrow$ 20 mg duas vezes ao dia.

5.3. HIDROXIUREIA

A dose inicial recomendada é de 500 mg VO. Deve-se avaliar a presença de citopenias. A presença da mutação JAK2 parece conferir à doença uma melhor resposta à hidroxiureia (Cervantes, 2014; Mesa e Stein, 2017).

5.4. TALIDOMIDA ASSOCIADA A PREDNISONA

Consiste em talidomida 50 mg/dia VO, associada a prednisona 0,5 mg/kg/dia VO no primeiro mês, seguido de 0,25 mg/kg/dia no segundo mês e 0,125 mg/kg/dia no terceiro mês. Após o terceiro mês, os pacientes que responderam seguem com manutenção de talidomida (Mesa et al, 2003).

5.5. LENALIDOMIDA ASSOCIADA A PREDNISONA

Consiste em lenalidomida 10 mg/dia VO (5 mg/dia para pacientes com plaquetas em quantidades menores que $100 \times 10^9/L$) por 21 dias a cada 28 dias, associada a prednisona 30 mg/dia no primeiro mês, seguido de 15 mg/dia no segundo mês e 15 mg/dias alternados no terceiro mês. Após o terceiro mês, os pacientes que responderam seguem com manutenção de lenalidomida (Quintás-Cardama et al., 2009).

5.6. ESPLENECTOMIA

Como está associada a altas taxas de mortalidade, é indicada somente para pacientes que: apresentem sintomas esplênicos importantes e refratários; tenham anemia com alta dependência transfusional e refratária às terapias; não apresentem comorbidades ou coagulopatias descompensadas; tenham sido previamente tratados, sem sucesso, com pelo menos um protocolo; apresentem bom *performance status*; e tenham expectativa de vida maior que um ano (Mesa, 2009).

5.7. IRRADIAÇÃO ESPLÊNICA

Apresenta efeitos transitórios que podem levar à mielossupressão. É indicada para pacientes não elegíveis para esplenectomia e refratários a inibidores de JAK2. Não é um tratamento indicado de rotina (Elliot et al., 1998).

5.8. OUTRAS TERAPIAS

Corticoides podem ser usados como paliativo no controle da anemia com dose inicial de 30 mg/dia, diminuindo para 15-20 mg/dia em poucas semanas.

Andrógenos (danazol 600 mg/dia) podem trazer benefícios na correção da trombocitopenia. Durante seu uso, deve-se atentar para os níveis de enzimas hepáticas, corrigindo a dose até 200 mg/dia; recomenda-se a realização anual de ultrassonografia de fígado na pesquisa de lesão tumoral. Em pacientes do sexo masculino recomenda-se monitoramento do antígeno prostático (Tefferi, 2014).

Alternativas para controle de esplenomegalia refratária à hidroxiureia: interferon alfa, bussulfano, melfalano, cladribina (Cervantes, 2014; Mesa e Stein, 2017).

6. TERAPIA DE SUPORTE

6.1. ERITROPOETINA

A eritropoetina recombinante humana (Epo), ou darbapoetina- α , é usualmente indicada quando os níveis de eritropoetina sérica se encontram <125 mU/mL.

Iniciar com Epo 20.000 U por semana ou darbapoetina 150 μ g por semana, podendo dobrar a dose se não houver resposta em quatro semanas. Caso haja falha de resposta com três meses, suspender o tratamento (Cervantes, 2014; NCCN, 2018).

6.2. TRANFUSÕES

Deve-se utilizar filtro de leucócitos ou realizar transfusões leucorreduzidas.

Utilizar concentrados de hemácias para pacientes com anemia sintomática e plaquetas para pacientes com sangramento ativo.

Componentes CMV negativos devem ser utilizados preferencialmente em pacientes candidatos a transplante alogênico.

6.3. TERAPIA QUELANTE DE FERRO

O papel da quelação do ferro é incerto; entretanto, a terapia deve ser considerada para pacientes elegíveis ao transplante, para os que receberam mais de 20 transfusões de sangue e/ou ferritina > 2.500 ng/ml, e para pacientes com risco baixo ou intermediário 1 (Mittelman et al., 2008).

Iniciar com deferasirox 20 mg/kg/dia VO. A dose deve ser arredondada para comportar comprimidos exatos (125 mg, 250 mg ou 500 mg). Antes do início, deve ser solicitada bioquímica

renal e hepática, além de avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica. Realizar monitorização mensal dos níveis de ureia, creatinina, TGO, TGP e ferritina. Se a ferritina estiver menor que 500 µg/L, suspender a medicação.

A dose pode ser ajustada a cada três a seis meses, aumentando ou diminuindo a dose em 10 mg/kg/dia. Doses acima de 40 mg/kg/dia não são recomendadas.



REFERÊNCIAS

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.

Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014 Oct 23;124(17):2635-42.

Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1998, 103:505-511.

Mesa RA, How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5394-400.

Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia *Blood* 2003 101:2534-2541.

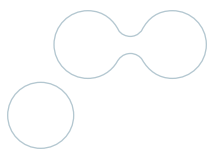
Mesa RA, Stein BL. Chronic myeloid leukemia and myeloproliferative neoplasms (chapter 16). In: *The American Society of Hematology Self-Assessment Program (ASH-SAP), Textbook - Sixth Edition, 2017* [acesso em 22 mar 2018]. Disponível em: <http://www.hematology.org/ashsap>.

Mittelman M, Lugassy G, Merkel D, Tamary H, Sarid N, et al. Iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes: consensus conference guidelines. IMAJ 2008; 10: May: 374-376.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Myelofibrosis, v.2, 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org>.

Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T, et al. Lenalidomide plus Prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with Myelofibrosis, J Clin Oncol. 2009 Oct 1; 27(28): 4760-4766.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014 Sep;89(9):915-25.





CUIDADOS PALIATIVOS

Elaboração: Caroline Barros Pizzani – 2º Ten Med (HGeC)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Cuidados paliativos são ações voltadas para os pacientes e seus familiares visando à melhoria da qualidade de vida através da prevenção, do alívio de sintomas e do suporte psíquico-espiritual e social de acordo com as necessidades individuais.

Essas ações devem se iniciar a partir do diagnóstico, ou o mais precocemente possível, e devem ocorrer concomitantemente ao tratamento voltado à doença de base. A abordagem inicial pode ser iniciada pelo médico, mas deve ser complementada por uma equipe multidisciplinar envolvendo enfermagem, nutrição, psicologia, fisioterapia, odontologia e fonoaudiologia, entre outras especialidades, conforme a necessidade de cada paciente e seus familiares.

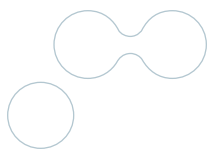
2. DOR

A dor é um fenômeno físico de percepção desconfortável que apresenta repercussões emocionais, sociais e espirituais.

O paciente deve ser encorajado a participar ativamente do planejamento da terapia adequada, que deve levar em conta:

- a avaliação de possíveis causas e tipo de dor (por exemplo: nociceptiva, visceral, neuropática), radiação, padrão temporal, fatores de alívio e agravamento;
- o uso de analgésicos, sua eficácia e tolerabilidade;
- a graduação da dor em uma escala numérica (por exemplo: 0-10) ou visual, o que permite avaliar o seu impacto na vida cotidiana do paciente. Visando ao planejamento terapêutico, pode-se caracterizar a dor em três categorias: leve, moderada e severa.

Sempre se deve dar preferência ao tratamento por via oral. O uso de opioides deve ser considerado para dores de moderadas a severas ou refratárias a analgésicos simples. Analgésicos adjuvantes podem ser usados de forma concomitante visando reduzir a dose de opioides necessária para o controle da dor.



Em casos de dores crônicas, deve-se incentivar o uso “pelo relógio”, ou seja, usar as medicações em determinados intervalos visando à prevenção da dor. Medicações de resgate podem ser utilizadas em associação ao uso “pelo relógio”.

A ocorrência de constipação relacionada ao tratamento com opioides deve ser prevista, sendo necessário adicionar ao tratamento medicações laxativas.

No caso de dor óssea, o uso de bifosfonatos auxilia no controle da dor, assim como o uso de anti-inflamatórios não esteroides. Para a dor óssea refratária, deve-se considerar a possibilidade de radioterapia antiálgica.

Quando há características de dor neuropática, é recomendado o uso de antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e neurolépticos em baixas doses. Entre as medicações empregadas nesse contexto estão: amitriptilina, imipramina, nortriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, topiramato e clorpromazina.

3. SEDAÇÃO

A sedação paliativa é uma medida de último recurso para tratar sintomas graves ou refratários nos cuidados de fim de vida durante o tratamento de uma doença incurável. Tem como objetivo reduzir o nível de consciência através da administração de sedativos em um ambiente controlado. Pode ser iniciada de forma intermitente e leve, mas, se os sintomas não forem controlados, pode-se aprofundar a sedação.

Midazolam pode ser prescrito para sedação, pois apresenta rápido início de ação e curta meia-vida. São alternativas: levomepromazina, clorpromazina, fenobarbital e propofol.

A sedação pode ser associada a uma medicação analgésica, como a morfina. Deve-se acompanhar o início da administração e a ajustar a dose conforme a resposta clínica.

Caso se identifique que o óbito é iminente, não há necessidade de verificar sinais vitais ou dextro de rotina. A administração de nutrição ou hidratação via sonda apresenta opiniões conflitantes na prática clínica e pode ser individualizada a cada caso.

4. NUTRIÇÃO

Pacientes diagnosticados com câncer devem ser avaliados quanto ao seu risco nutricional e encaminhados ao nutricionista precocemente quando necessário. Essa avaliação deve considerar ingestão alimentar, perda recente de peso e índice de massa corpórea (IMC). Esses pacientes frequentemente apresentam ingestão inadequada de nutrientes, o que pode significar que o paciente deixou de se alimentar por mais de uma semana ou que a ingestão calórica representa menos de 60% da energia necessária por mais de uma ou duas semanas.

As causas da redução da ingesta nutricional são multifatoriais, podendo ter relação com anorexia, xerostomia, constipação, diarreia, obstrução intestinal, entre outros fatores. A síndrome inflamatória em que muitos pacientes com câncer se encontram contribui para um catabolismo proteico que leva à caquexia. A redução da massa magra é uma marca da caquexia oncológica, que tem repercussão no físico do paciente e na tolerância ao tratamento.

O acompanhamento nutricional tem como objetivos otimizar a ingesta calórica e reduzir os desequilíbrios metabólicos, devendo incluir orientações e, conforme o caso, a prescrição de suplementos alimentares.

Quadro 1: Orientações para otimizar a nutrição do paciente.

Orientações Gerais	<ul style="list-style-type: none"> • Fazer pequenas refeições várias vezes ao longo do dia; • Utilizar suplementos para evitar deficiências e perda de peso; • Fazer as refeições em um ambiente agradável e calmo, mastigando bem os alimentos.
Anorexia	<ul style="list-style-type: none"> • Modificar a textura dos alimentos, tentando os pastosos e líquidos: vitaminas batidas com leite e frutas ou sucos. Acrescentar <i>sorbet</i> ou iogurte; • Usar suplementos; • Aumentar a quantidade de calorias e proteínas dos alimentos preferidos. Por exemplo: utilizar óleo de coco nas preparações doces, acrescentar azeite de oliva nas preparações salgadas depois de prontas.
Xerostomia	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquidos em pequenas quantidades várias vezes ao dia; • Experimentar acrescentar molhos e caldos nas refeições; • Bochechar chá de camomila concentrado gelado durante o dia; • Avaliar a necessidade de saliva artificial.
Náuseas e Vômitos	<ul style="list-style-type: none"> • Fracionar as refeições ao longo do dia; • Evitar líquidos durante as refeições; • Evitar alimentos fritos ou muito gordurosos; • Abster-se de bebidas alcoólicas, cafeína ou condimentos muito fortes; • Não deitar logo após as refeições; • Evitar sentir o cheiro dos alimentos durante o preparo.

continua...

continuação

<p>Alterações de Paladar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar alimentos muito quentes ou muito gelados; • Tentar usar talheres de plástico; • Enxaguar a boca antes das refeições ou fazer bochecho com chá de camomila; • Usar mais temperos naturais, como manjeriço, orégano, alecrim e hortelã.
<p>Mucosite, Estomatite</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar alimentos muito ácidos, secos, duros ou picantes; • Preferir alimentos mais macios e pastosos, como: flans, pudins, gelatinas, sorvetes, purês, sopas, cremes, mingaus, etc.; • Usar glutamina para fazer bochechos pode ser útil.
<p>Diarreia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar os alimentos mais laxativos, como: cereais integrais, laranja, mamão, ameixa seca, abacate, leite integral, queijos, etc.; • Procurar beber água ou soro caseiro para não desidratar; • Consumir alimentos como maçã, pera, banana-maçã, goiaba, limão, melancia, maracujá; • Fazer preparações como maisena, creme de arroz e arrozina; • Utilizar suplementos com fibras solúveis.
<p>Constipação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a ingestão de água e líquidos durante o dia; • Aumentar o consumo de frutas e verduras (em caso de dieta para imunodeprimido, somente cozidas); • Dar preferência a frutas como laranja com bagaço, mamão, ameixa seca ou abacate; • Utilizar suplementos com fibras insolúveis e solúveis.

Fonte: Setor de Nutrição do Hospital Geral de Curitiba (HGEC).

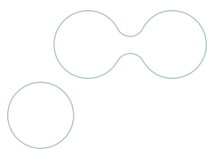
REFERÊNCIAS

Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, et al. ESPEN Guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 2017, v. 36; p.11-48.

Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. *Manual de Oncologia Clínica do Brasil*. São Paulo: Dendrix; 2013; p. 638-648. Disponível em: <https://mocbrasil.com/>.

Cherny NI. ESMO Clinical Practice Guidelines for Management of Refractory Symptoms at the End of Life and the Use of Palliative Sedation. *Ann Oncol* 2014, v. 25, p.143-152.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Guidelines: Adult Cancer Pain*, 2017. [acesso em 10 jan 2018]. Disponível em: <https://www.nccn.org/>.





Fontes usadas nesta obra: Century Gothic e Myriad Pro.
Impressão: papel Couché 250 g/m² (capa) e Couché 115 g/m² (miolo).
Ano de publicação: 2018
Hospital Central do Exército (HCE)

Hospital Central do Exército
Rua Francisco Manuel, 126 – Triagem
CEP: 20911-270 – Rio de Janeiro – RJ
comsoc@hce.eb.mil.br – www.hce.eb.mil.br