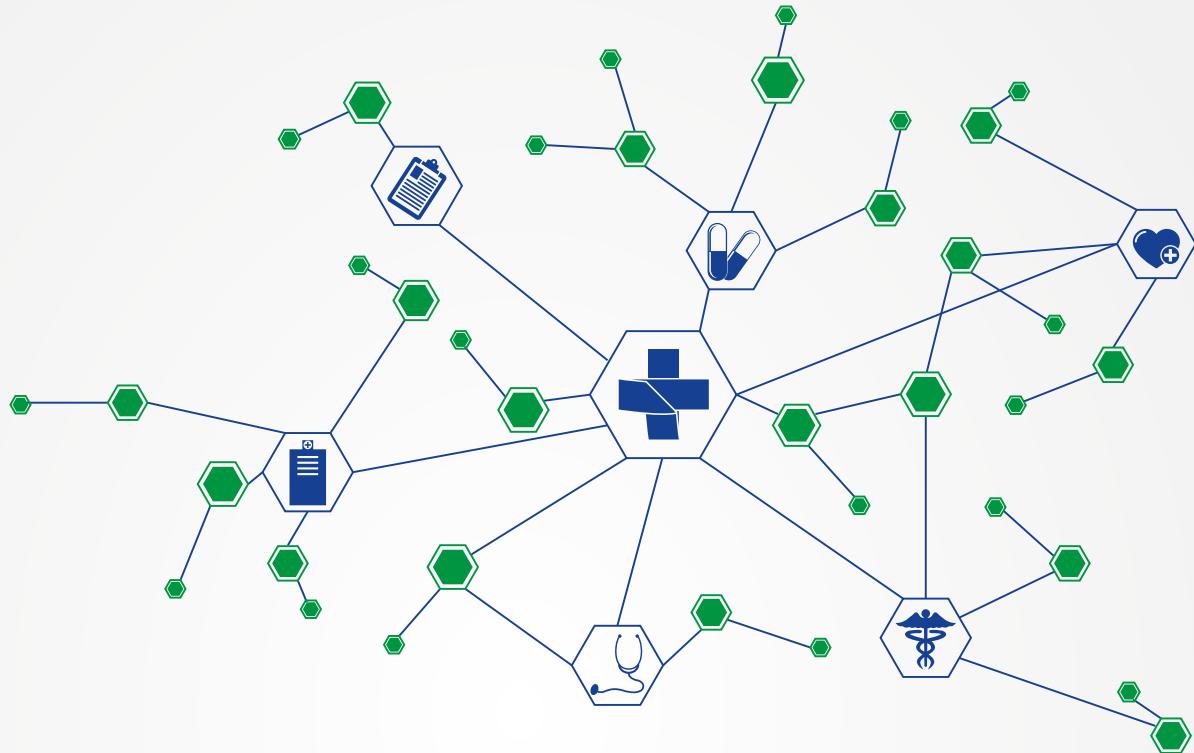


Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA



Recomenda-se verificar se há retificação ou atualização de protocolos e diretrizes incluídos neste volume em:

<http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>

2014 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2014 – 10.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 9º andar.
Brasília - DF - CEP: 70058-900
Tel.: (61) 3315-2626
Fax: (61) 3225-0054
Site: www.saude.gov.br/sas
E-mail: gabsas@saude.gov.br

Suporte técnico, operacional e financeiro, no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento

Institucional do Sistema Único de Saúde – PROADI-SUS: HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

R. João Julião, 331 – Bela Vista
São Paulo - SP
Tel.: (11) 3549.1000
Site: www.haoc.com.br

Editores:

Maria Inez Pordeus Gadelha
Sandro José Martins
Paulo Dornelles Picon

Equipe da Coordenação Executiva:

Alessandra Moura Martins
Alexandre Forte Lombardi
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Cleusa Ramos Enck
Débora Benchimol Ferreira
Giovana de Souza Bonetti
Indara Carmanin Saccilotto
Izolda Machado Ribeiro
Karine Medeiros Amaral

Normalização de pré-textuais:

Editora MS

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.

Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

356 p. : il.

ISBN 978-85-334-2206-3

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes diagnósticas. 3. Diretrizes terapêuticas. I. Título.

CDU 614

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2014/0712

Títulos para indexação:

Em inglês: Clinical Practice Guidelines in Oncology

Em espanhol: Guías de Práctica Clínica en Oncología

APRESENTAÇÃO

Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde, sempre objetivando a qualificação do Sistema Único de Saúde (SUS), disponibiliza este volume de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, completando o ciclo de dois triênios, desde 2009, no âmbito dos Projetos de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde – PROADI-SUS.

Este é mais um resultado do trabalho articulado das áreas técnicas da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), do Ministério da Saúde, e da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Graças a esse trabalho e as parcerias com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, núcleos universitários e sociedade civil foi possível a elaboração de novos protocolos e diretrizes que apoiam a assistência oncológica.

Este volume reafirma o compromisso do Ministério da Saúde com a qualidade técnica e científica das condutas diagnósticas, terapêuticas e de cuidados assistenciais que se disponibilizam no SUS.

Que esta edição venha para somar na consolidação do reconhecimento que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas têm tido entre usuários, profissionais da saúde, gestores do SUS, agentes públicos e privados da assistência à saúde e operadores do direito.

6

APRESENTAÇÃO

Secretaria de Atenção à Saúde

A equipe da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS tem a satisfação de publicar “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia” com objetivo de contribuir para a qualificação do cuidado dos pacientes oncológicos.

Na elaboração destas Diretrizes adotam-se os mesmos critérios e passos que garantam eficácia, segurança, efetividade e reproduzibilidade dos procedimentos de diagnóstico e tratamento de um determinado tipo de câncer.

Os critérios são internacionalmente estabelecidos e utilizados para a avaliação dos estudos derivados da pesquisa clínica (avaliação de tecnologias em saúde – ATS), com vistas à sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Em oncologia, recomenda-se a adoção de diretrizes terapêuticas, que apontam o que é válido técnico-cientificamente, para orientar condutas e protocolos institucionais.

Em função da grande variedade de situações tumorais e clínicas em que se podem encontrar os pacientes com um determinado tipo de câncer e a disponibilidade de múltiplas escolhas terapêuticas para uma mesma situação tumoral, na maioria dos casos, torna-se impróprio, se não indevido, estabelecer protocolos em oncologia, reiterando a importância das diretrizes terapêuticas.

A assistência oncológica no SUS, por esses mesmos motivos, inclui um conjunto de ações que extrapolam a assistência farmacêutica; seu financiamento inclui-se no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC), com resarcimento mediante produção de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos).

Importante ressaltar três pontos que fizeram esse processo avançar: primeiro, a participação de vários setores, internos e externos ao Ministério da Saúde, em um trabalho harmonioso e produtivo; segundo, a expansão da cultura da utilização de evidências científicas para balizar decisões de incorporação, desincorporação ou ampliação de uso de tecnologias; e, terceiro, pela disseminação do uso de protocolos e diretrizes nas diversas secretarias do Ministério da Saúde, tidos como estratégicos para as adequadas oferta e gestão de ações e serviços de saúde disponibilizados para os usuários do SUS.

A SAS agradece a todos os nominados neste volume que contribuíram, e continuam a contribuir, com o trabalho de elaboração e atualização dos protocolos e diretrizes em oncologia, demonstrando o quanto todos nos imbuímos no objetivo maior de melhorar o acesso e a qualificar os processos assistenciais do SUS.

APRESENTAÇÃO

Hospital Alemão Oswaldo Cruz

O Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), desde sua fundação, em 1897, sustenta a vocação para cuidar das pessoas, sempre aliando acolhimento, precisão e excelência assistencial. A base desse cuidado é o atendimento integral à cadeia da saúde, que engloba educação, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação, com foco nas áreas circulatórias, digestivas, osteomusculares, oncológicas e atenção ao idoso.

A atuação de seu corpo clínico e assistencial contribuiu para que o Hospital recebesse as chancelas de certificações no âmbito internacional como a *Joint Commission International – JCI* (2009 / 2012), *TEMOS – Quality in Medical Care Worldwide* (2007 / 2009 / 2013) e *Surgical Review Corporation - SRC* (2009).

A trajetória da Instituição é orientada pelo tripé da sustentabilidade – obtenção de resultados financeiros somados a benefícios sociais e ambientais. Com esse direcionamento, o HAOC, ao zelar pela qualidade da assistência, alcança eficiência do seu sistema de gestão e garante que os seus resultados coexistam com ações para promover o desenvolvimento da sociedade.

Resultante do posicionamento estratégico em desenvolver a educação e a pesquisa na área da saúde, foi criado no ano de 2006 o Instituto de Ciências que evoluiu, em 2010, para o atual Instituto de Educação em Ciências em Saúde (IECS). Em setembro de 2013, teve início a Escola Técnica de Educação em Saúde, autorizada pela Secretaria de Educação do Estado de São Paulo. No dia 11 de setembro de 2014, o Ministério da Educação credenciou a Faculdade de Educação e Ciências da Saúde do HAOC. Com estas estruturas, o HAOC busca a consecução de seus objetivos na área da educação e pesquisa, promovendo atividades de capacitação e formação profissionais presenciais e à distância, através de seus Programas de Educação Continuada, Graduação e Pós-Graduação Lato Sensu. As atividades de pesquisa e de avaliação de tecnologias são realizadas pelas Unidades de Pesquisa em Saúde (UPS) e de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do IECS.

SUSTENTABILIDADE SOCIAL

Em 2008, ao lado de outras cinco entidades privadas, o HAOC foi habilitado pelo Ministério da Saúde como “Hospital de Excelência”. Criado esse vínculo formal com o poder público, em novembro de 2008, foi assinado o Termo de Ajuste para o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (SUS), na condição de Entidade Beneficente de Assistência Social, para o triênio 2009-2011. Em dezembro de 2011, novo termo de ajuste foi assinado para o triênio 2012-2014, totalizando neste período de 2009 a 2014 a execução de 32 projetos de apoio ao desenvolvimento institucional do SUS.

O projeto de “Elaboração, Revisão e Implementação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas”, parte integrante deste Programa neste período de 2009-2014, é desenvolvido pelo HAOC e visa, conforme as prioridades definidas pelo Ministério da Saúde (MS), à qualificação da assistência e à orientação da organização dos fluxos, otimizando o uso de recursos em correspondência ao quadro epidemiológico, assim como uso racional dos medicamentos de alto custo. Neste triênio (2012-2014) parte dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, assim como as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas foram desenvolvidos especificamente para Doenças Oncológicas.

Neste novo livro, em volume especial para Doenças Oncológicas, o HAOC reafirma a importância do relacionamento com o Ministério da Saúde, com agradecimento particular à Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), cujo comprometimento foi fundamental para o sucesso e andamento do Projeto.

Por fim, a instituição acredita que, com o apoio aos projetos acordados com o Ministério da Saúde, sua contribuição torna-se mais efetiva para o desenvolvimento do Sistema Único de Saúde.

10

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia

APRESENTAÇÃO

Os Editores

A oncologia é uma das especialidades médicas mais relevantes pelo enfrentamento diário do clássico dilema da luta entre a vida e a morte. Médico e paciente assumem riscos maiores de comum acordo, na busca por algum benefício de um novo tratamento, mesmo que este seja de resultado pequeno. A especialidade é uma das mais carentes de ensaios clínicos de grande porte, muitas vezes pela raridade da condição clínica outras vezes pela gravidade dela, que impõe a necessidade de respostas rápidas, ou pela presença de múltiplas comorbidades ou de diferentes estágios da evolução e dos tratamentos da neoplasia. Assim, novas estratégias de tratamento recebem atenção especial (“fast track”) de agências reguladoras ou dos próprios profissionais da saúde, que permanecem, porém, sempre à espera de um novo tratamento ou método preventivo.

O risco desta situação é a incorporação precoce e acrítica de tecnologias não seguras ou pouco eficazes e efetivas. Esta tem sido uma das grandes preocupações da comunidade científica internacional, em especial das instituições responsáveis pela elaboração de políticas públicas. A conversão da melhor evidência científica em prática clínica é um desafio internacional em todas as áreas da medicina e toma proporções ainda maiores na oncologia pelos motivos acima expostos e pelo grande impacto financeiro dos novos tratamentos ou intervenções, em especial a chamada terapia biológica.

Ao aceitar o desafio de desenvolver protocolos clínicos ou diretrizes diagnósticas e terapêuticas em oncologia, o Ministério da Saúde faz um esforço enorme na direção da criação de políticas públicas baseada nas melhores evidências científicas. Aliada à dimensão continental do nosso país e a decisão de estabelecer normas ou protocolar intervenções sabidamente eficazes e efetivas e que tenham sido incorporadas pelo SUS e, portanto, com financiamento assegurado por esse Ministério, este desafio toma proporções únicas no mundo. Nas diretrizes, optou-se por textos abrangentes, em que a prevenção, detecção, redução de risco, tratamento ativo ou paliativo pudesse ser abordado de acordo com a necessidade e com a neoplasia maligna em foco.

A partir da sua criação, em 2011, e implantação, em 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) passou a ter vital importância no processo de elaboração dos PCDT.

Os textos dos protocolos e diretrizes são criados por especialistas nas áreas específicas da oncologia, com a assessoria direta de internistas com experiência em Medicina Baseada em Evidências, cirurgiões, radioterapeutas, oncologistas clínicos e uma equipe de farmacêuticos, todos externos ao Ministério da Saúde.

Uma das principais estratégias para a obtenção de consenso interno, a partir das primeiras versões dos protocolos e diretrizes propostos pelos grupos elaboradores é a manutenção de um grupo técnico multisectorial e multiprofissional desse Ministério (GT/MS), formado por profissionais de várias áreas da saúde, representantes do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) – ligados à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) –; do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET) e do Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência - da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS); e por membros da Equipe da Coordenação Técnica e Executiva (CTE) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), parceiro do Ministério da Saúde no âmbito dos “Projetos para o Desenvolvimento Institucional do SUS”.

O GT/MS tem a liderança executiva de médica da Assessoria Técnica da SAS/MS e conta com a consultoria técnica de dois médicos com experiência na criação de protocolos e diretrizes, um deles ligado à CTE/HAOC, sendo a edição das versões de todos os textos, pré-consultas públicas, uma responsabilidade conjunta. A CTE/HAOC age proativamente na formação dos grupos elaboradores, no repasse a eles das normas editoriais publicadas e no auxílio contínuo nos processos de busca da literatura, de estabelecimento de padrões de qualidade e de relevância dos estudos encontrados, bem como na interpretação técnica das evidências científicas disponíveis. A CTE/HAOC encarrega-se da organização e estruturação do trabalho e dos contratos com os grupos elaboradores dos protocolos e diretrizes. Nesses contratos, ficam claramente expressos a declaração de conflitos de interesses de todos os

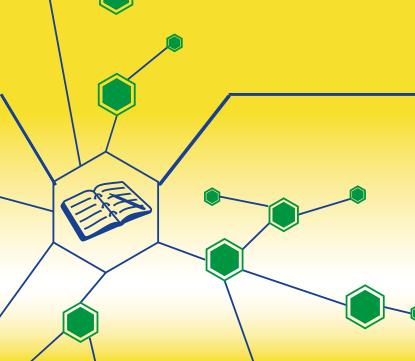
autores e os acordos de confidencialidade para preservação de todos os envolvidos e dos textos até a publicação em livro. Tais acordos visam a preservar os consultores e o Ministério da Saúde em esferas tão relevantes como sigilo e independência intelectual, fatores indispensáveis para a validade e fidedignidade das recomendações técnicas.

Todos os grupos elaboradores são compostos por médicos especialistas nos respectivos assuntos. A revisão da literatura é realizada por médicos especialistas ou por médicos internistas com treinamento em Epidemiologia e conhecimento de Medicina Baseada em Evidências. As buscas são realizadas de maneira estruturada, ou seja, pela revisão ampla nas bases Medline (a maior base de dados disponível), no Embase e Cochrane. Optou-se pelo processo ágil da revisão estruturada com definição de desfechos clínicos relevantes estabelecidos pelos médicos especialistas. Além disso, são enfatizadas a busca e a leitura de ensaios clínicos randomizados (ECR) metodologicamente bem planejados e conduzidos, com desfechos relevantes para os pacientes. ECR com desfechos intermediários (laboratoriais) são frequentemente excluídos da leitura crítica. Todas as revisões sistemáticas (RS) encontradas são incluídas na análise, exceto as inconclusivas ou as que tratam de intervenções ou desfechos irrelevantes. Somente por vezes, uma busca ampla da literatura é realizada, e o caráter de restrição à inclusão dos artigos utilizado baseia-se na experiência dos autores.

Os textos apresentados pelos elaboradores são inicialmente enviados para o GT/MS. Lidos previamente, são discutidos em detalhes nas reuniões periódicas do GT/MS, ocasiões em que são feitas verificações técnicas ou propostas adequações às formas de funcionamento e de financiamento do SUS. Todas as sugestões voltam aos grupos elaboradores para nova revisão, que resulta na primeira versão do protocolo ou das diretrizes. As situações de discordância são resolvidas com a participação de todos os envolvidos, sempre mantendo o foco no interesse maior, que é o bem público, de se adotar no SUS a melhor prática assistencial e os mais qualificados e seguros métodos diagnósticos e terapêuticos. Em algumas situações, o texto é reapresentado ao GT/MS e novas sugestões retornam ao grupo elaborador. Neste caso, é a partir de, pelo menos, uma segunda versão que a Assessoria Técnica da SAS/MS edita e formata a minuta das consultas públicas ou das portarias a serem encaminhadas para publicação, pela SAS/MS, no Diário Oficial da União.

Quando publicados em consulta pública, os protocolos e diretrizes passam para uma segunda etapa. As sugestões de usuários, médicos, empresas farmacêuticas e entidades representativas de classes profissionais e de pacientes, independentemente de sua forma de entrada no Ministério da Saúde, são encaminhadas para avaliação pelos grupos elaboradores. Sugestões validadas e referendadas por estudos científicos com adequação metodológica para avaliação de eficácia e segurança são incorporadas aos textos postos à consulta. Quando se trata de nova tecnologia, um parecer técnico-científico é solicitado ao grupo elaborador do protocolo ou diretrizes, para submissão à CONITEC. Esta Comissão avalia a relevância, a pertinência, a análise econômica e o impacto financeiro da incorporação da tecnologia em pauta: se recomendada pela CONITEC e aprovada pelo Secretário de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde, fica inserida no novo texto do protocolo ou diretrizes, com ou sem a necessidade de criação de procedimento específico.

Assim, os protocolos e diretrizes em oncologia publicados em portarias da SAS resultam de um extenso trabalho técnico de pessoas e instituições e da própria sociedade brasileira. Durante este árduo processo, manifestações de satisfação de todos os envolvidos em sua elaboração e de usuários finais – pacientes e profissionais da saúde e do direito – puderam ser testemunhadas, comprovando que a solidez e fidedignidade técnicas dos protocolos e diretrizes têm impacto positivo nas políticas públicas de saúde.



SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

Ministério da Saúde	5
Secretaria de Atenção à Saúde	7
Hospital Alemão Oswaldo Cruz	9
Os Editores	11

ESTRUTURA E MONTAGEM	15
-----------------------------	-----------

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÉUTICAS

Carcinoma diferenciado da tireoide	19
Leucemia mieloide crônica do adulto	39
Linfoma difuso de grandes células B no adulto	69
Linfoma folicular	79
Tratamento da leucemia mieloide crônica de criança e adolescente com mesilato de imatinibe	103
Tumor do estroma gastrointestinal (GIST)	111

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS

Adenocarcinoma de estômago	131
Câncer cerebral no adulto	143
Carcinoma colorretal	151
Carcinoma de fígado no adulto	163
Carcinoma de pulmão	171
Leucemia mieloide aguda de crianças e adolescentes	183
Leucemia mieloide aguda do adulto	201
Melanoma maligno cutâneo	211
Neoplasia maligna epitelial de ovário	229
Tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de criança e adolescente com mesilato de imatinibe	243
Tratamento da leucemia linfoblástica Ph+ de adulto com mesilato de imatinibe	253

CONSULTAS PÚBLICAS

Carcinoma de células renais	265
Carcinoma de esôfago	281
Carcinoma de mama	293
Mieloma múltiplo	321

EDITORES E EQUIPE TÉCNICA	351
----------------------------------	------------

GRUPO TÉCNICO	352
----------------------	------------

CONSULTORES	353
--------------------	------------

ESTRUTURA E MONTAGEM DOS PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA

Os Editores

A estrutura do livro é composta dos textos de **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia** e de **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia**. Cada um deles segue uma padronização de formato que é explicada a seguir.

Opta-se por Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), quando há possibilidade de se estabelecer critérios, parâmetros e padrões. Na impossibilidade, pela multiplicidade de opções, adotam-se Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para orientar o que é válido e não válido técnico-cientificamente e, com isso, orientar condutas e protocolos institucionais. Em ambos os casos, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade do que se protocola ou orienta.

Os textos foram publicados no Diário Oficial da União. Alguma variação entre eles decorre das particularidades de cada neoplasia maligna.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Descreve detalhadamente a estratégia de busca utilizada na revisão de literatura, citando as bases de dados consultadas (Pubmed/Medline, Embase e Cochrane, entre outras), palavras-chave, período no tempo e limites de busca (se utilizados), tipos e número de estudos identificados, critérios de inclusão dos estudos. Somente por vezes, uma busca ampla da literatura é realizada, e o caráter de restrição à inclusão dos artigos utilizado baseia-se na experiência dos autores.

Todo PCDT e DDT que indicar a incorporação de novas tecnologias deverá ser elaborado considerando-se, primordialmente, ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas e, quando não houver, a melhor evidência disponível. Sempre acompanhada de uma análise da qualidade dos estudos mencionados.

2 INTRODUÇÃO

Corresponde à conceituação da situação clínica a ser tratada, com a revisão de sua definição e epidemiologia, potenciais complicações e morbi-mortalidade associada à doença. Dados epidemiológicos nacionais podem ser obtidos no site do Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde. Quando pertinente, abordam-se aspectos relevantes da prevenção e fatores de risco buscando informações do INCA.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

Utiliza a classificação da doença ou condição segundo a CID-10.

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Apresenta as formas e critérios de diagnóstico para a doença, subdivididos em diagnóstico por imagem, clínico, cirúrgico e laboratorial, quando necessário.

Descreve as categorias de estadiamento ou graduação histológica no texto, se definidoras para tratamento. Se não, remete aos critérios TNM, disponível em <http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>. O termo estadiamento pode ser substituído por Classificação, dependendo das características da neoplasia.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Presente somente nos protocolos e nas diretrizes com indicação terapêutica específica de algum antineoplásico, corresponde aos critérios a serem preenchidos pelos pacientes para serem incluídos e excluídos no tratamento. Estes critérios podem ser clínicos ou incluir exames laboratoriais e de imagem.

6 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Discute-se o embasamento científico das opções de tratamento (cirurgia, radioterapia e tratamento farmacológico) para todos os estádios da doença em questão e as evidências que as embasam. Sempre que indicados, relata ou cita os tratamentos não farmacológicos (mudanças de hábitos, dieta, exercícios físicos, psicoterapia e fototerapia, entre outros).

7 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO/SEGUIMENTO

7.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Descreve de forma precisa quando e como monitorizar a resposta terapêutica durante o tratamento (marcadores de eficácia, exames de imagem).

7.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Menciona os critérios de interrupção e de mudança de esquema terapêutico. Devem ser inseridos efeitos adversos significativos que possam influenciar na morbi-mortalidade e orientar uma mudança de opção terapêutica ou mudança de dose.

8 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Relata as formas de acompanhamento após o tratamento, descrevendo a necessidade e periodicidade de exames laboratoriais e de imagem, bem como de avaliações clínicas.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

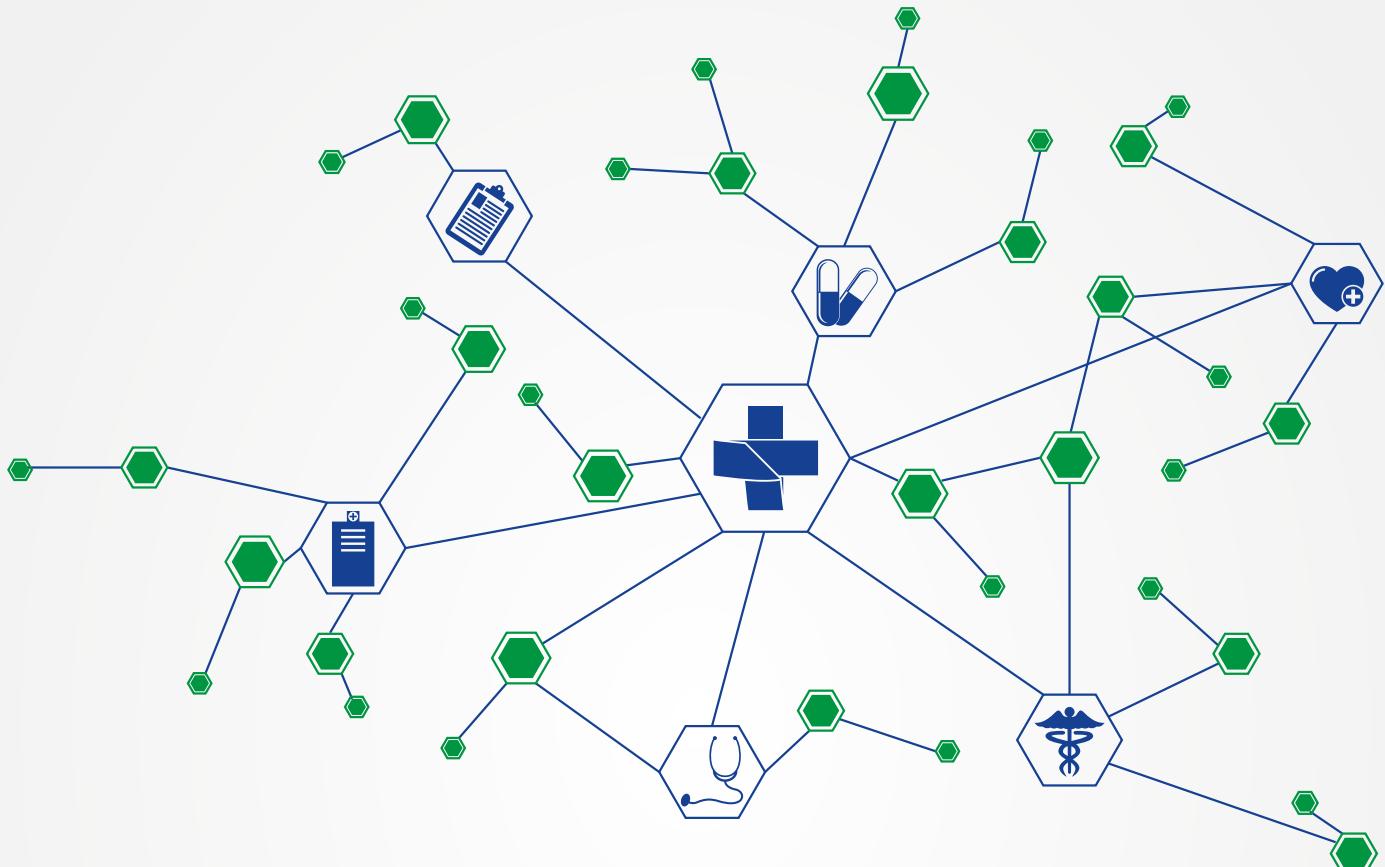
Esclarece ao gestor do SUS quais os passos administrativos que devem ser seguidos especificamente para cada doença, se houver alguma particularidade. Informa sobre como se dá o fornecimento de antineoplásicos e os respectivos procedimentos quimioterápicos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Presente somente nos protocolos, refere-se à necessidade de informação ao paciente ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados aos tratamentos preconizados nos protocolos e nas diretrizes com indicação terapêutica específica de algum antineoplásico.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

São numeradas e listadas segundo a ordem de aparecimento no texto, sendo identificadas por algarismos arábicos.



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE

Portaria SAS/MS nº 7, de 03 de janeiro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a elaboração deste Protocolo foram realizadas buscas, em 08/02/2013, nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e sistema Cochrane, sem restrição de data de publicação.

Na base Medline/Pubmed foram utilizados os unitermos thyroid cancer, radioiodine therapy in thyroid cancer, EBRT in thyroid cancer, ultrasound in thyroid nodule. A busca foi limitada a humanos e artigos na língua inglesa. Não houve restrição de data. Esta busca resultou em 350 artigos que foram revisados.

Os mesmos unitermos foram utilizados para pesquisa na base de dados Embase e não foram encontrados artigos adicionais com esta estratégia. Foi também acessada a base de dados da Crochane, na qual não foi encontrada nenhuma revisão sistemática.

Foram excluídos estudos similares, com delineamento inadequado do desfecho analisado ou com tempo de seguimento curto e relatos de casos.

Além disso, foram consultados livros-texto de endocrinologia, diversos artigos publicados em revistas indexadas, consensos e guidelines nacionais e internacionais.

No total, 102 referências foram utilizadas e acrescidas duas publicações, uma sobre a incidência do câncer no Brasil e a outra, sobre a classificação de tumores malignos, todas devidamente referidas neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

O Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) é a neoplasia maligna endócrina de maior prevalência no mundo (1). Entende-se como CDT, o tumor maligno da tireoide de origem epitelial, sendo o carcinoma papilífero o principal representante desta categoria. Além do carcinoma papilífero, incluem-se dentro do grupo de CDT o carcinoma folicular e o carcinoma de células de Hürthle.

Estudos epidemiológicos recentes mostram um aumento progressivo na incidência de CDT em diferentes regiões do mundo ao longo das últimas décadas (2,3,4). Este aumento é observado tanto em homens quanto em mulheres e envolve casos de diferentes tamanhos de tumores. Segundo Brito e cols., a incidência de casos no Brasil é de 1,16 e 5,27 por 100.000 habitantes na população masculina e feminina, respectivamente (5). Estimativa recente da incidência do câncer, feita pelo INCA, prevê um total de 10.590 novos casos para 2012, também válido para 2013, representando o câncer da tireoide, excluindo-se o câncer não melanótico de pele, a terceira à sexta neoplasia maligna mais frequente entre a população feminina brasileira, dependendo da região geográfica considerada (6).

Segundo consensos de especialistas da Associação Americana de Tireoide (ATA), da Associação Europeia de Tireoide (ETA) e do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, o tratamento inicial do CDT consiste de ressecção da tireoide (tireoidectomia), seguida de tratamento complementar com iodo radioativo (radioiodoterapia - RIT) em casos selecionados (7,8,9).

Consultores: Rossana Corbo Ramalho de Mello e Maria Cristina Ferreira Drummond

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

A radioterapia externa e a quimioterapia têm papel restrito no tratamento do CDT e serão comentadas especificamente.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C73 – Neoplasia maligna da glândula tireoide

4 DIAGNÓSTICO

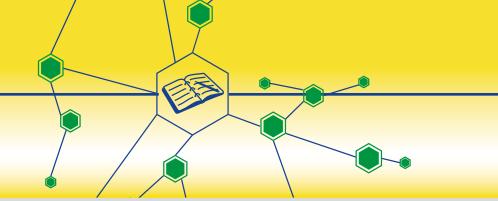
O câncer da tireoide apresenta-se comumente como nódulo detectado pela palpação ou detectado pela ultrassonografia cervical. Embora os nódulos tireoidianos sejam comuns, com prevalência entre 4% a 50%, dependendo dos procedimentos diagnósticos utilizados e da idade das pessoas, o câncer da tireoide é raro (10). Os nódulos impalpáveis ao exame físico e diagnosticados por meio da ultrassonografia ou outro método de imagem são denominados de “incidentalomas”. Os nódulos impalpáveis têm a mesma chance de malignidade do que nódulos palpáveis do mesmo tamanho (11). Em geral, somente nódulos com 1 cm ou mais de diâmetro devem ser investigados, pois têm maior potencial de albergar uma neoplasia maligna. No entanto, indivíduos com nódulos de dimensões inferiores com características suspeitas à ultrassonografia, tais como, a presença de linfonodomegalia cervical, história de irradiação da cabeça e pescoço ou história de câncer em parentes de primeiro grau devem ser submetidos à propedêutica (7,12). É fundamental um exame físico cuidadoso com palpação da região cervical, caracterização do nódulo quanto à consistência, fixação a outras estruturas cervicais e avaliação da presença de disfonia secundária à paralisia de corda vocal (13,14). O objetivo da avaliação do nódulo tireoidal é estabelecer o risco de câncer por meio de métodos que sejam acurados, precisos, além de seguros e custo-efetivos (12).

O paciente com diagnóstico de doença nodular tireoidiana deve ter a dosagem de hormônio tireotrófico (TSH), com o objetivo de avaliar a função tireoidiana. Na presença de níveis inferiores aos valores considerados normais, recomenda-se a realização de captação e cintilografia com radioisótopo para investigar a possibilidade de hiperfunção tireoidiana. A incidência de neoplasia maligna neste tipo de nódulo é rara, não havendo indicação de realização de punção guiada pela ultrassonografia (12).

Os níveis de TSH têm sido relacionados ao risco de câncer da tireoide em pacientes com doença nodular. Boelaert e cols. (15), em um estudo prospectivo no Reino Unido, no qual foram avaliados 1.500 pacientes, concluíram que o nível de TSH em pacientes com doença nodular tireoidiana, mesmo nos limites da normalidade, constituiu-se em fator preditivo independente da presença de malignidade tireoidiana. O mesmo estudo concluiu que o gênero, idade e tipo de bório ao diagnóstico são também fatores preditores independentes para neoplasia maligna.

Inexistem evidências que apoiam a recomendação da dosagem rotineira de tireoglobulina na avaliação pré-operatória dos pacientes com doença nodular tireoidiana. Quanto à calcitonina, embora recomendados por alguns autores, com o objetivo de diagnosticar o câncer medular da tireoide em estágios iniciais, ainda é objeto de debate na literatura no que tange ao custo-efetividade (7,9).

A ultrassonografia é uma técnica disseminada e, na atualidade, o exame de primeira linha para detectar e caracterizar a doença nodular tireoidiana, devendo ser realizada em todos pacientes com diagnóstico ou suspeita de doença nodular. Algumas características ultrassonográficas são associadas com malignidade: hipoeogenicidade, microcalcificações, ausência de halo periférico, bordas irregulares, aspecto sólido, fluxo intranodular e a forma (altura



maior que a profundidade nos eixos longitudinal e transversal, respectivamente). Com exceção da linfonodomegalia cervical suspeita, nenhum achado à ultrassonografia isolado ou em combinação é suficientemente sensível ou específico na identificação de nódulos malignos. Cada uma destas características isoladamente tem baixo valor preditivo positivo (7,11).

Na avaliação de um nódulo tireoidiano, os seguintes elementos deverão constar na descrição do laudo ultrassonográfico:

- » volume da glândula, ecogenicidade e vascularidade;
- » número de nódulos e com as seguintes descrições para cada um deles: dimensões, forma, ecogenicidade, presença e quantificação do conteúdo líquido, características das bordas, presença de halo periférico, ocorrência de calcificações e suas características, padrão vascular ao doppler (periférico ou central) e presença e caracterização de linfoadenomegalia(s) (16).

Moon and cols. demonstraram em estudo retrospectivo que a presença de pelo menos um achado sugestivo de malignidade à ultrassonografia teve sensibilidade de 83,3%, especificidade de 74% e acurácia diagnóstica de 78,0%, sendo que esta última foi dependente do tamanho do nódulo (17).

Em relação às dimensões dos nódulos, um estudo retrospectivo publicado em 2013, envolvendo 4.955 pacientes e 7.000 nódulos tireoidianos puncionados, analisou a relação entre o tamanho do nódulo à ultrassonografia e o risco de malignidade, por meio dos resultados da citologia e da cirurgia. O tamanho do nódulo relacionou-se com o risco absoluto de malignidade em um modelo não linear para diâmetros até 2,0 cm, o que não foi demonstrado para nódulos com diâmetros maiores. No entanto, a ocorrência dos tipos histológicos raros e do carcinoma folicular aumentou proporcionalmente com as dimensões dos nódulos (diâmetro igual ou maior do que 4,0 cm), sendo que a ocorrência da histologia papilifera prevaleceu nos menores (18).

Há grande discussão na literatura sobre a relação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma da tireoide, com diferentes prevalências entre estudos populacionais. Esta discordância se deve às diferentes metodologias de avaliação adotadas, pois aquelas que utilizaram a citologia obtida por meio de punção por agulha fina não comprovam esta associação. No entanto, as baseadas nos resultados histológicos das tireoidectomias sugerem uma relação entre as duas condições, provavelmente devido a viés de seleção (19).

Outra controvérsia relaciona-se à prevalência de malignidade e a conduta nos pacientes com múltiplos nódulos tireoidianos. Frates e cols., por meio de estudo de coorte prospectivo de 1.985 pacientes e 3.483 punções dirigidas pela ultrassonografia de nódulos com diâmetros acima de 10 mm, concluíram que a probabilidade de câncer da tireoide não difere entre pacientes com nódulos únicos daqueles que apresentam nódulos múltiplos. (20) A chance de malignidade foi independente do número de nódulos. Para uma exclusão segura de malignidade em uma glândula com múltiplos nódulos com 10 mm ou mais de diâmetro, os autores não recomendam a punção de um único nódulo. (20) Segundo a orientação da ATA, em seu último guideline, na presença de dois ou mais nódulos com mais de 10 mm devem ser puncionados preferencialmente aqueles que apresentam características ultrassonográficas suspeitas (7).

A biópsia por agulha fina (PAAF) guiada pela ultrassonografia é um importante meio diagnóstico dos nódulos tireoidianos, sendo um método sensível no diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas. É o procedimento de escolha na avaliação dos nódulos tireoidianos (7,9). Trata-se de um método efetivo na identificação de pacientes candidatos à cirurgia com suspeita de presença de malignidade. A PAAF mostrou-se igualmente factível e com acurácia semelhante independente das dimensões dos nódulos, incluindo a proporção de aspirados não diagnósticos, que não diferiu nos nódulos com diâmetros maiores (18).

No estudo retrospectivo de Boelaert e cols., a PAAF demonstrou uma sensibilidade de 88% e especificidade de 82% e apenas 1% de resultados falsos negativos no diagnóstico de doença maligna e maior chance de doença maligna no nódulo isolado (15).

Uma coorte retrospectiva da Clínica Mayo avaliou o valor preditivo da PAAF nos pacientes com citologia suspeita ou indeterminada submetidos à cirurgia, e a conclusão foi que tanto nódulos isolados ou múltiplos estão associados ao aumento do risco de malignidade. Confirmou que a PAAF é uma ferramenta efetiva para definir os candidatos à cirurgia neste grupo de pacientes, com valor preditivo positivo de 76% (21).

Gharib e cols. em revisão da literatura sobre os resultados da PAAF encontraram uma sensibilidade média de 83%, especificidade de 92%, 5% de falsos positivos e 5% de falsos negativos (22).

Com o objetivo de padronizar a terminologia dos laudos citológicos das punções da tireoide, tem sido adotado nos EUA desde 2007, e também no Brasil, o denominado Sistema de Bethesda para os laudos de citopatologia da tireoide. Esta medida foi de grande importância, pois facilitou a comunicação entre os citopatologistas, endocrinologistas e outros profissionais da saúde. Além disso, tem permitido pesquisas na área de epidemiologia, patologia, diagnóstico e tratamento das doenças tireoidianas, especialmente as neoplasias. São seis categorias gerais, e para cada uma delas há uma estimativa do risco de malignidade, conforme demonstrado no Quadro 1 (23). Não serão discutidas neste Protocolo as características de cada categoria diagnóstica e as condutas a serem adotadas em cada uma delas. Vale ressaltar, no entanto, que a tireoidectomia total está indicada nos pacientes categorizados como “suspeita de malignidade” e “malignos”, e cirurgias menos extensas, como a lobectomia, são preconizadas para pacientes com exames citológicos classificados na categoria “suspeita de neoplasia folicular”. Nesta categoria, têm sido utilizados marcadores moleculares (BRAF, RAS, RET/PTC e outros) para auxiliar na definição diagnóstica. No Brasil, esta conduta está restrita a alguns centros de pesquisas (7,12).

Bongiovanni e cols. em meta-análise publicada em 2012 avaliaram o impacto desta nova classificação na conduta frente aos indivíduos com nódulos, a variabilidade das categorias entre as instituições e a variação do percentual de malignidade em cada uma delas. A conclusão foi de que o Sistema Bethesda tem alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, comprovando seu valor na conduta clínica destes pacientes. (24)

Quadro 1 - Sistema Bethesda: correlação do resultado citopatológico e o risco de malignidade em tireoide.

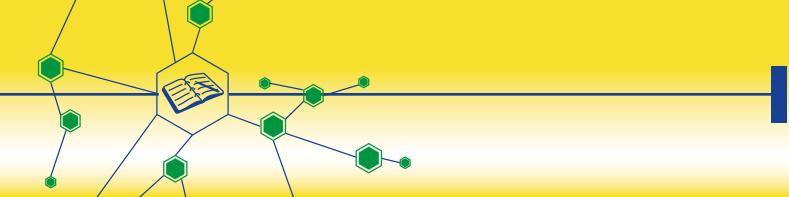
CATEGORIA DIAGNÓSTICA	RISCO DE MALIGNIDADE (%)
Não diagnóstica ou insatisfatória	1-4
Benigna	0-3
Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	5-15
Neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular	15-30
Suspeita de malignidade	60-75
Maligna	97-99

Modificado de Cibas ES, Ali S Z, 2009. (23)

A ULTRASONOGRAFIA COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO

O nódulo de tireoide é um achado frequente na população. São clinicamente evidentes em cerca de 4% a 7% das mulheres e 1% dos homens adultos. Grande parte destes nódulos é de natureza benigna, porém malignidade pode ser encontrada em cerca de 10% nos adultos e em até 26% nas crianças. (7,25,26)

A ultrassonografia é o método de escolha para a avaliação dos nódulos tireoideanos. Possui sensibilidade de quase 100%, sendo superior aos outros métodos de imagem. Apresenta custo relativamente baixo, é de fácil execução, não necessita preparo para o exame e não apresenta riscos para o indivíduo. Permite diferenciar nódulos sólidos, nos quais a incidência de malignidade é maior do que nos nódulos císticos e mistos, nos quais prevalece a benignidade. Quando associado ao uso do doppler, observa-se que determinados padrões de vascularização, como, por exemplo, predomínio vascular na periferia do nódulo, sugerem benignidade. Por outro lado, os carcinomas diferenciados se apresentam com vascularização periférica e central, em geral com predomínio desta última. As informações obtidas pelo exame ultrassonográfico podem conduzir à suspeita



de malignidade e devem constar em todo laudo de ultrassonografia na avaliação de um nódulo tireoideano. A presença de nódulo tireoideano impalpável em indivíduos de alto risco, cuja tireoide foi previamente irradiada (radioterapia externa da região cervical por outras causas, como linfoma e tumor de laringe) ou com exposição a acidentes radiológicos ou radioativos, cursa com maior risco de malignidade. Nos indivíduos que receberam radioterapia externa em cabeça e pescoço, sugere-se que seja realizada ultrassonografia anual até 5 anos após o término da radioterapia. (7,8,27,28)

Características do nódulo: tamanho, multinodularidade e vascularização:

Nódulos únicos com contornos irregulares, nódulo dominante em bócio multinodular, nódulos com tamanho maior que 4 cm, vascularização intranodular e relação entre a medida transversa do nódulo e a longitudinal maior que 1 cm sugerem tratar-se de nódulo suspeito, com grande chance de malignidade (7,8,28,29).

Ecogenicidade:

A baixa ecogenicidade (nódulo sólido hipoecoico) é uma característica relevante, com valor preditivo positivo para malignidade que pode variar de 50% a 63%. Os isoecocicos podem ser malignos em 7% a 25% dos casos, e a malignidade está presente em apenas 4% dos casos de nódulos hiperecoicos. Os carcinomas diferenciados de tireoide totalmente sólidos podem ser malignos em até 95% dos casos (25,30-32).

Presença de halo:

Um halo bem definido e completo sugere benignidade. Quando ele é irregular e parcial, a possibilidade de malignidade deve ser considerada (27,31).

Calcificações:

As calcificações no nódulo tireoideano podem ser observadas tanto em nódulos benignos quanto malignos. As macrocalcificações, especialmente na periferia do nódulo (sinal da casca do ovo), são características de benignidade. Já as microcalcificações encontradas no carcinoma papilífero de tireoide representam os corpos psamomatosos formados pela calcificação de trombos intratumorais ou infarto das extremidades de papilas malignas. A presença de microcalcificações tem alto valor preditivo positivo para malignidade. (27,31)

Presença e aspecto dos linfonodos cervicais:

Os linfonodos cervicais aumentados são achados frequentes, muitas vezes decorrentes de infecções crônicas do trato respiratório superior. Nos tumores diferenciados da tireoide, em especial o carcinoma papilífero, cuja disseminação é por via linfática, a presença de linfonodos aumentados pode indicar acometimento metastático. O estudo ultrassonográfico da região cervical é útil na avaliação de linfonodo suspeito de malignidade; confirma o diagnóstico, quando associado à punção aspirativa e dosagem de tireoglobulina no aspirado; e é importante no seguimento e avaliação da resposta terapêutica. (33)

As diferenças observadas à ultrassonografia entre linfonodos reacionais e os suspeitos de malignidade já estão bem esclarecidas (34,35): Linfonodos ovalados ou alongados (razão eixo curto/eixo longo menor do que 0,5 ou 0,7), apresentando hilo hiperecogênico central, de ecotextura hipoecogênica uniforme e localizados no 1/3 superior do pescoço (regiões submentoniana, submandibular e jugular superior) são compatíveis com linfonodos reacionais. Os linfonodos arredondados (razão eixo curto/eixo longo maior do que 0,5 ou 0,7), com estrutura heterogênea, hipoecoico com perda do hilo, localizados no 1/3 inferior do pescoço (níveis IV, V e VI) são fortemente suspeitos de metástases de carcinoma papilífero. Calcificações finas podem ser encontradas em metástases de carcinoma papilífero em 50%–69% dos casos. (7,36)

5 ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

A classificação da extensão neoplásica pelo sistema TNM tem como objetivo o prognóstico do CDT (37). Nesta classificação, os pacientes são divididos de acordo com faixa etária: acima ou abaixo de 45 anos. Os quadros 2 e 3 descrevem os critérios desse estadiamento.

Quadro 2 – Critérios de estadiamento – TNM

CATEGORIA TNM	CRITÉRIOS
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de tumor primário.
T1a	Tumor com diâmetro de 1 cm ou menos em sua maior dimensão e limitado à tireoide.
T1b	Tumor com diâmetro de mais de 1 cm e com até 2 cm em sua maior dimensão e limitado à tireoide.
T2	Tumor com diâmetro mais de 2 cm e até 4 cm em sua maior dimensão e limitado à tireoide.
T3	Tumor com mais de 4 cm restrito à tireoide ou qualquer tumor com mínima extensão extratireoidiana.
T4a	Tumor de qualquer tamanho que se estende além da cápsula tireoidiana e invade tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente.
T4b	Tumor com invasão de fáscia pré-vertebral ou vasos mediastinais ou envolve a artéria carótida.
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais.
N1a	Metástases linfáticas em nível VI (compartimento central).
N1b	Metástases em outros linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou em linfonodo retrofaríngeo ou mediastinal superior.
M0	Ausência de metástase(s) à distância.
M1	Presença de metástase(s) à distância.

Adaptado de UICC. TNM – Classificação de Tumores Malignos (37).

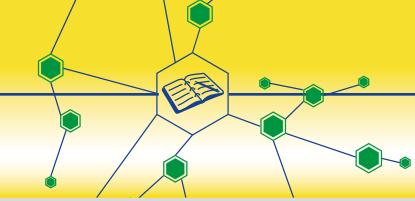
Quadro 3 – Estágios tumorais segundo a Classificação TNM

ESTÁGIO	IDADE ABAIXO DE 45 ANOS	IDADE ACIMA DE 45 ANOS
I	Qualquer T, qualquer N, M0.	T1a, T1b, N0, M0.
II	Qualquer T, qualquer N, M1.	T2, N0, M0.
III		T3, N0, M0. T1, T2, T3, N1a, M0.
IVA		T1, T2, T3, N1b, M0. T4a, N0, N1, M0.
IVB		T4b, qualquer N, M0.
IVC		Qualquer T, qualquer N, M1.

Adaptado de UICC. TNM – Classificação de Tumores Malignos (37).

O CDT tem excelente prognóstico, mesmo em casos de doença metastática. A taxa média de sobrevida em 10 anos de pacientes com carcinoma papilífero ultrapassa 95% nos casos de doença restrita à tireoide (38). Em pacientes com doença metastática, esta sobrevida é reduzida de maneira significativa (70% e 64% em 10 e 15 anos, respectivamente); entretanto este aumento da taxa de mortalidade é mais lento do que o observado em outras neoplasias malignas (39). Em cerca de 40% dos casos de CDT já se observam metástases linfáticas ao diagnóstico (40). Este fato proporciona consequências como altas taxas de recidiva locoregional, aumento da incidência de retratamento, alta morbidade, potencial redução da qualidade de vida (41) e possível redução na sobrevida (42).

Recentemente, o papel da resposta ao tratamento inicial tem sido alvo de discussão. Estudos retrospectivos mostram que o tratamento inicial do CDT possui forte correlação com o risco de recidiva em longo prazo (43), reiterando a ideia de que um tratamento inicial adequado é capaz de reduzir a morbi-mortalidade de maneira significativa. Dessa forma, com o objetivo de prever o risco de recidiva, existe recente proposta para o *reestadiamento* dos pacientes após tratamento inicial definido, classificando-os de acordo com a resposta ao mesmo (43). Uma crítica a esse modelo é o fato da necessidade de radioablação em todos os pacientes para se alcançar esta resposta.



CLASSIFICAÇÃO DO RISCO:

Em relação ao estadiamento do CDT, os pacientes podem ser estratificados de acordo com os potenciais de riscos de recidiva e de mortalidade relacionada ao tumor. Os critérios disponíveis se baseiam em dados posteriores ao tratamento inicial. Com o objetivo de predizer o risco de recidiva tumoral, a ATA propõe que os pacientes sejam classificados como sendo de baixo, intermediário e alto risco (7).

Os pacientes são considerados de baixo risco quando não apresentam doença metastática, tiveram toda doença macroscópica removida, não apresentavam evidência de invasão tumoral local de tecidos ou estruturas adjacentes, não possuem tumores de variantes histológicas sabidamente agressivas e não apresentaram captação de radioiodo em local que não o leito cirúrgico em cintilografia de corpo inteiro (PCI) realizada após a radioiodoterapia inicial.

São classificados como de risco intermediário aqueles pacientes que tenham quaisquer das seguintes características: invasão microscópica de estruturas adjacentes, presença de variantes histológicas agressivas ou com invasão vascular, presença de metástase(s) linfática(s) ou que cursaram com captação extraleito tireoidiano de radioiodo na PCI após dose ablativa.

Por fim aqueles indivíduos nos quais há presença de doença residual local macroscópica após o tratamento cirúrgico, tumor com invasão local grosseira evidente ou doença metastática à distância são descritos como de alto risco (7).

De forma semelhante o consenso da ETA estratifica os pacientes como de muito baixo risco, baixo risco e risco elevado (9) com o objetivo de definir critérios quanto ao benefício de tratamento complementar com radioiodo.

6 TRATAMENTO

A modalidade terapêutica dos tumores malignos da glândula tireoide varia com o tipo histológico e o estadiamento. No caso do CDT, deve-se também levar em consideração a análise dos fatores de risco.

6.1 CIRURGIA

A extensão da cirurgia nos tumores malignos da tireoide, em especial o carcinoma papilifero, sempre foi motivo de debate (44). A opção cirúrgica deve levar em conta não somente a remoção do tumor primário e de suas metástases locoregionais, como também reduzir a morbidade do procedimento. De acordo com as tendências atuais e os consensos citados anteriormente, as condutas cirúrgicas também baseiam-se nos fatores prognósticos de mortalidade e recorrência.

A base teórica que apoia as intervenções cirúrgicas mais extensas fundamenta-se no fato de que os tumores papilares são comumente multifocais e bilaterais, além de permitirem a ablação com iodo radioativo e o monitoramento por meio da dosagem de tireoglobulina. A tireoidectomia total e lobectomia, quando realizadas por cirurgiões experientes, não mostram diferenças comparativas em relação à morbidade. Porém, Bilimoria and cols avaliaram os dados de 52.173 pacientes com o diagnóstico de carcinoma papilifero da tireoide operados nos EUA no período de 1985-1998, concluindo que a tireoidectomia total, quando comparada com a lobectomia, foi associada com diminuição do risco de mortalidade e da recorrência tumoral para tumores de todas as dimensões, exceto para lesões menores que 1 cm de diâmetro. (45)

Segundo a ATA, a tireoidectomia total está indicada, devido ao aumento de risco de malignidade, em pacientes com citologia indeterminada em tumores maiores que 4cm, quando existe alto grau de atipia celular ou quando a biopsia é suspeita de carcinoma papilifero da tireoide (em qualquer tamanho de nódulo). Uma cirurgia mais ampla também estaria indicada em pacientes com história familiar de câncer da tireoide e naqueles expostos previamente a radiação ionizante. (7)

Nos pacientes com diagnóstico de carcinoma maiores que 1 cm, o tratamento inicial é a tireoidectomia total, a não ser que haja alguma contraindicação para o procedimento. A lobectomia poderia ser realizada em pacientes com tumores menores que 1 cm (T1a), unifocais, totalmente intratireoidianos, papiliferos clássicos, sem história familiar ou de irradiação prévia, sem metástase (46).

Segundo a experiência do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, a lobectomia é aceitável também em pacientes com tumor menor que 4 cm (T1,T2), totalmente incluído no tecido tireoideano, sem metástases linfonodais e sem doença contralateral confirmada por ultrassonografia (43).

Em determinadas situações pode ser necessária a complementação da tireoidectomia, especialmente quando não há o diagnóstico pré-operatório de câncer. Muitos tumores são multifocais, e a incidência de novos focos no lobo contralateral é elevada, segundo alguns estudos. Por outro lado, há pacientes em que o estadiamento pós-operatório os inclui nos tumores de risco e, portanto, candidatos ao tratamento com iodo radioativo, para a qual a tireoidectomia total é pré-requisito. (47,48,49,50)

A presença de linfonodos cervicais acometidos no carcinoma papilífero da tireoide é freqüente, variando entre 20% a 50% dos casos e pode estar presente mesmo nos tumores menores que 1 cm. (40,51,52)

Em revisão publicada por Mazzaferri (53), as metástases linfonodais foram encontradas em 36% de 8.029 adultos com carcinoma papilífero, 17% dos tumores foliculares e em mais de 80% das crianças. Ainda há controvérsia sobre o valor prognóstico da presença de metástases, mas publicações recentes têm apontado para uma associação com maiores taxas de recorrência e menor sobrevida (54).

As metástases do compartimento central nem sempre são detectadas pelos métodos de imagem, e em tumores classificados como T1 e T2 a freqüência de metástases nesta região chega a 30% (55).

Embora a presença de linfonodos não seja muito valorizada nos pacientes de baixo risco, alguns autores chamam a atenção para o fato de que em pessoas mais velhas (acima de 45 anos) pode haver maior risco de recorrência, especialmente naquelas com múltiplas metástases ou extravasamento da cápsula do linfonodo (56,57).

Em muitos pacientes, as metástases linfonodais somente são observadas durante o ato cirúrgico. As metástases do compartimento central não são detectadas no pré-operatório pelos métodos habituais utilizados e mesmo pela palpação durante o ato operatório. Existem controvérsias quanto à indicação da abordagem do compartimento central, isto é, se este deve sempre ser abordado profilaticamente ou apenas quando existem evidências de acometimento linfonodal (55,58).

A dissecção de linfonodos centrais refere-se à excisão sistemática dos linfonodos pré-larígeos, peritraqueais e paratraqueais que estão no nível VI do pescoço, podendo ser unilateral ou bilateral. Na cirurgia profilática ou eletiva, esta conduta é realizada na ausência de anormalidades linfonodais detectadas por meio do exame clínico ou de imagem (44).

Para pacientes com tumores pequenos, não invasivos, aparentemente sem metástases ganglionares, a dissecção profilática do compartimento central (níveis VI e VII) traria maior morbidade à cirurgia, quando realizada por profissionais menos experientes. O esvaziamento linfático dos compartimentos laterais (níveis II, III, IV e V) nos pacientes com metástases linfáticas evidentes, reduz o risco de recorrência e possível mortalidade (59).

Os dados atuais são insuficientes quanto à comprovação de benefício da dissecção profilática do nível central em diminuir a persistência ou recorrência da neoplasia, devido às limitações dos estudos existentes e os resultados conflitantes. A orientação da ATA é de que este procedimento deverá ser realizado nos pacientes previamente diagnosticados com metástases linfonodais, naqueles com tumores classificados como T3 ou T4. Para pacientes com tumores menores, não invasivos e aparentemente sem linfonodos acometidos, o risco-benefício deverá ser considerado individualmente (7,44).

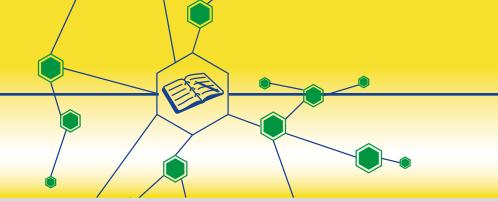
6.2 RADIOIODOTERAPIA (RIT)

A radioiodoterapia tem duas finalidades (60):

- » radioablação: utilizada após a tireoidectomia total, com o objetivo de destruir tecido tireoidiano remanescente, em geral tecido normal, e facilitar o acompanhamento com a dosagem de tireoglobulina sérica. Em geral são utilizadas atividades de 1.100 a 3.700 MBq (30 a 100 mCi); e
- » terapêutica: além de buscar destruir tecido remanescente, elimina micrometástases locoregionais e metástases à distância. Em geral são utilizadas atividades acima de 3.700 MBq (100 mCi).

AVALIAÇÃO INICIAL E INDICAÇÕES

O paciente candidato à RIT deverá ser avaliado pelo médico assistente sob o ponto de vista de sua condição clínica atual e indicação do tratamento. É fundamental que sejam apresentadas informações referentes ao tratamento



cirúrgico: extensão da cirurgia, complicações, presença de doença residual ou metastática conhecida e a dose iodo radioativo indicada. O laudo com o diagnóstico histopatológico deverá estar disponível, assim como as lâminas e blocos, caso haja necessidade de se proceder à revisão de lâminas ou exames complementares, como de imuno-histoquímica ou outros marcadores tumorais.

À anamnese e ao exame físico, devem ser avaliados os seguintes aspectos: data do diagnóstico, apresentação inicial da doença, extensão do tumor, ausência ou presença de metástases, resultados de exames pré-operatórios, resultados de exames citológicas e histopatológicos, tipo de cirurgia realizada, complicações pós-operatórias, uso de levotiroxina e outros tratamentos realizados (cirurgias prévias, radioiodoterapia, radioterapia externa e outros). Na individualização do risco, é importante investigar sobre a história familiar de neoplasias malignas da tireoide, exposição prévia à radiação ionizante, uso de medicamentos e demais fatores que possam interferir no êxito da RIT, como ingestão de medicamentos ricos em iodo, exposição recente a contraste iodado e presença de doença hipotálamo-hipofisária.

É importante avaliar a indicação de RIT de acordo com critérios de risco de recidiva e mortalidade pelo CDT (7,9).

Os pacientes considerados como de muito baixo risco pela ETA (ou de baixo risco pela ATA) possivelmente não serão beneficiados com o tratamento com iodo radioativo, devendo manter-se apenas sob controle clínico e seguimento (descrito adiante).

Pacientes considerados de alto risco são sabidamente favorecidos com a RIT. Dessa forma, devem ser encaminhados para dose terapêutica aqueles com doença residual local ou com metástase(s) à distância iodocaptante(s).

O benefício da RIT sobre as recidiva e mortalidade em pacientes considerados como de baixo risco pela ETA (risco intermediário pela ATA) é questionável, não havendo consenso sobre a indicação de tratamento nesta população (9). No entanto, não se questiona que a ablação de tecidos remanescentes nestes indivíduos facilita a avaliação da extensão da doença e seguimento clínico (61). Portanto, na falta de dados na literatura que subsídiam a indicação precisa de RIT, em pacientes com tumores restritos à glândula tireoidiana ou com mínima invasão capsular, de tamanho inferior a 4 cm e com presença ou sem metástase(s) linfática(s) apenas em compartimento central (nível VI), a indicação de radioiodoterapia deve ser avaliada segundo critérios particulares de cada paciente. O objetivo principal da RIT é a redução do risco de desfechos desfavoráveis relacionados ao tumor e não apenas facilitar o seguimento. Esta recomendação se justifica também no objetivo de se evitar complicações precoces e tardias relacionadas à exposição ao radioiodo (62,63).

Após a confirmação da indicação do tratamento com radioiodo, os pacientes devem ser encaminhados a Serviço de Medicina Nuclear. Com o objetivo de estimar o volume de tecido remanescente ou de doença metastática, assim como a sua avidez por iodo, poderão ser solicitados exames de captação cervical e pesquisa de corpo inteiro (PCI) com baixas doses de radioiodo. Uma vez que o potencial de metástase(s) à distância é baixo em pacientes considerados de risco baixo/intermediário, a PCI pré-tratamento pode ser prescindida na maioria dos pacientes, sem impacto significativo na mudança do planejamento terapêutico. Tal medida visa também a evitar potencial prejuízo ao tratamento por efeito *stunning* (64). Também deverão ser solicitados para avaliação pré-tratamento: dosagens séricas de tireoglobulina estimulada (vide a seguir, em “Preparo para a RIT”) e de anticorpos antitireoglobulina, hemograma, cálcio e fósforo.

Exames direcionados à avaliação de doença metastática previamente conhecida ou recém-diagnosticada pelos exames iniciais podem ser solicitados (cintilografia óssea, radiografia simples, tomografia computadorizada ou ressonância magnética), uma vez que a ressecção cirúrgica das metástases deve ser preferida ao tratamento com radioiodo, sempre que possível (65,66). Demais exames complementares que possam contribuir na avaliação de comorbidades que interfiram direta ou indiretamente com a RIT devem ser solicitados, como espirometria em pacientes com metástases pulmonares difusas e avaliação de função renal em pacientes com insuficiência renal crônica.

Em casos em que há indícios clínicos, laboratoriais, ou em exames de imagem de tecido remanescente ou de doença residual local de volume considerável, a realização de ultrassonografia da região cervical com *dopplerfluxometria* pode ser útil na sua quantificação. Nestes casos deve-se avaliar a possibilidade de ressecção cirúrgica deste tecido, uma vez que a eficácia de ablação é reduzida (67).

PREPARO PARA A RADIOIODOTERAPIA

O preparo para a terapia com radioiodo tem como objetivo aumentar a eficácia do tratamento. A principal medida relacionada à eficácia é a elevação dos níveis de TSH. A elevação deste hormônio estimulante pode ser obtida pela interrupção do uso de levotiroxina, induzindo hipotireoidismo endógeno (causando elevação fisiológica do TSH), ou pela administração exógena de TSH recombinante humano (TSHrh).

Estudos em pacientes considerados de baixo/intermediário risco mostram que ambas as alternativas possuem valores semelhantes de eficácia na ablação de tecidos remanescentes (68). Outro ponto importante, é que não houve impacto negativo do uso de TSHrh nas taxas de recidiva de doença em pacientes cuja ablação foi realizada com TSHrh (69).

O uso de TSHrh tem sido utilizado para a ablação de tecido remanescente tireoidiano em pacientes de baixo/intermediário risco no Brasil, EUA, Europa e outros países (70-76), porém a evidência é escassa. Assim, o emprego de TSHrh na RIT de pacientes com doença metastática não foi regulamentado no SUS.

Outra questão a ser considerada no preparo para a radioiodoterapia deve ser relativamente a dieta pobre em iodo, cuja ingestão diária deverá estar abaixo de 50 mcg/dia. Inexiste consenso sobre o tempo necessário de dieta. Dessa forma, os pacientes devem ser recomendados a mantê-la por um período de pelo menos duas semanas antes da RIT, período este que pode sofrer variação de acordo com a região geográfica analisada (maior ou menor aporte regular de iodo na dieta e no ambiente). Essa medida tem como objetivo aumentar a avidez pelo iodo do tecido a ser tratado e deverá ser instituída independente do tipo de preparo, seja pela suspensão da tiroxina ou pelo uso do TSH recombinante. (77-80)

Os pacientes devem também ser orientados a evitar riscos de contaminação por outras fontes externas de iodo não radioativo, também aquele encontrado em tinturas, esmaltes e produtos cosméticos específicos.

Por fim, os pacientes com indicação de RIT devem ser orientados a manter de forma regular tratamentos de possíveis comorbidades durante todo o período de pré e per tratamento com radioiodo.

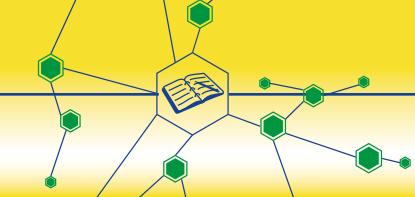
ATIVIDADE DE RADIAÇÃO ADMINISTRADA

A atividade a ser administrada de radioiodo em pacientes com CDT varia de acordo com o objetivo do tratamento. É importante salientar que a terapia deve ser a mais eficaz possível com o menor risco de exposição à radiação necessária.

Nos pacientes de baixo risco que sejam considerados como tendo benefício clínico com a RIT, o objetivo do tratamento é promover a ablação de tecido remanescente. Esta ablação pode ser definida como a ausência de captação de radioiodo em leito tireoidiano em estudo cintilográfico, ou a ausência de níveis séricos detectáveis de tireoglobulina estimulada (7).

Apesar de tendências no passado de se prescrever atividades mais elevadas para radioablação (7,9,64,68), estudos recentes mostram que atividades em torno de 1.110 MBq (30 mCi), com indução de hipotireoidismo, são capazes de promover ablação de tecido remanescente de maneira não diferente ao observado com atividades de 3.700 MBq (100 mCi) (75,81-84). Dessa forma, os pacientes considerados de baixo/intermediário risco (tumor restrito à glândula tireoidiana ou com mínima invasão capsular, de tamanho inferior a 4 cm, com presença ou não de metástases linfáticas apenas em compartimento central) e em que não houver suspeita de doença residual microscópica, e que poderiam se beneficiar do tratamento com radioiodo, devem receber atividades entre 1.110 e 3.700 MBq (30 e 100 mCi). Nos casos de pacientes também de baixo/intermediário risco, porém em que há suspeita de doença microscópica residual, ou em que fatores de possível pior prognóstico se mostrem presentes (como, por exemplo, presença de variantes histológicas de maior agressividade), recomenda-se neste Protocolo o emprego de ablação com atividade mínima de 3.700 MBq (100 mCi) (7,9,68).

Nos casos de doença residual macroscópica evidente ou de metástases à distância, o tratamento com radioiodo se relaciona de maneira significativa com benefício na morbi-mortalidade (39,83). Apesar de não haver consenso sobre a melhor atividade de radiação a ser administrada nesses casos, valores não inferiores a 7.400 MBq (200 mCi), mas não ultrapassando valores radiotóxicos para a medula óssea, devem ser empregados.



Devido ao risco de edema peritumoral e consequente compressão de estruturas nobres adjacentes, dependendo da localização e extensão da doença a ser tratada, anti-inflamatórios, esteroides ou não, poderão ser empregados por ocasião da RIT.

MEDIDAS DE RADIOPROTEÇÃO INTRA E EXTRA-HOSPITALARES

Devido ao potencial risco decorrente de exposição à radiação de pacientes, parentes, profissionais da saúde e população em geral, todos os procedimentos realizados que envolvam exposição interna ou externa a material radioativo devem seguir as recomendações de segurança publicadas pela Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN (resoluções CNEN 3.0 e CNEN 6.05, disponíveis em <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/mostranorma.asp?op=305>), pela Agência Internacional de Energia Atômica – IAAE (Relatório de Segurança nº 63 da Agência Internacional de Energia Atômica, disponível em http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/pub1417_web.pdf) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (RDC 38/Medicina Nuclear 2008, disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=31277&word=>).

6.3 RADIOTERAPIA EXTERNA

O tratamento clássico do carcinoma diferenciado da tireoide é a tireoidectomia seguida do uso de iodo radioativo, nos casos selecionados, como descrito anteriormente. O uso da radioterapia externa sempre foi objeto de controvérsias, uma vez que não há estudos suficientes para comprovar a sua eficácia.

Alguns grandes centros de radioterapia (85) mostram que pacientes idosos (acima de 60 anos) que apresentam extensão tumoral extratireoidiana se beneficiam da radioterapia, com melhora da sobrevida e controle local da doença. Outros autores consideram que, mesmo os pacientes com extensão extratireoidiana mínima, com idade superior aos 60 anos também poderiam ser tratados com a radioterapia externa, mas isto não é aceito por todos os autores, por não existirem evidências consistentes na literatura mundial (86).

Segundo o consenso da ATA e da Associação Britânica de Tireoide, a radioterapia externa estaria indicada nos pacientes com idade superior a 45 anos, que apresentem extensão extratireoidiana volumosa à cirurgia, pacientes com tumor residual e pouca resposta ao iodo radioativo e em pacientes acima de 60 anos, com doença extensa (pT4) e grande disseminação linfonodal, mesmo sem evidência de doença macroscópica. (87,88)

É necessária uma seleção criteriosa dos pacientes de alto risco, para assegurar que os benefícios em reduzir a recorrência sejam superiores à toxicidade consequente à radioterapia externa (88,89).

Outras indicações da radioterapia externa seriam na(s) metástase(s) óssea(s) dolorosa(s), em que o alívio da dor é o maior benefício obtido, e metástase(s) em área(s) crítica(s) ou sujeita(s) a fratura ou fenômeno compressivo, em que a cirurgia não é possível. São exemplos destas lesões as que acometem o sistema nervoso central, vértebra, linfonodo subcarinal ou pelve (87).

A técnica de radioterapia externa é individualizada e conforme a conduta institucional adotada.

6.4 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia antineoplásica pode ser empregada como uma medida paliativa para 25% dos casos sintomáticos de carcinoma diferenciado da tireoide recorrente inoperável ou metastático, padrão folicular ou misto, que não concentram Iodo131. Segundo o único estudo de fase III publicado, a doxorrubicina é o fármaco classicamente empregado no tratamento paliativo, em monoterapia, com resultados terapêuticos modestos: taxa de resposta de 31% e sobrevida de 15% em 2 anos (90).

Estudos clínicos preliminares sugerem que a associação de interferona alfa-2b à doxorrubicina (91) ou a monoterapia com sorafenibe (92,93,94), sunitinibe (95), vandetanibe (96) ou vemurafenibe (97) são tratamentos experimentais, e seu emprego fora de ensaios clínicos não pode ser recomendado até que estudos comparativos (fase III) demonstrem sua segurança e eficácia. Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida, o Ministério da Saúde não recomenda o uso desses medicamentos para pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide. Quando houver evidências suficientes para serem analisadas, eles deverão ser submetidos à CONITEC para esta indicação.

7 SEGUIMENTO

Os pacientes cuja administração de levotiroxina foi suspensa para a elevação de TSH devem ter este medicamento reintroduzido por ocasião da alta hospitalar.

Após terem recebido o tratamento com radioiodo, independentemente da atividade radioativa da dose administrada, da classificação de risco, da presença ou não de doença residual ou metástase(s) conhecida(s), todos os pacientes devem ser avaliados por meio de PCI, realizada 7 a 10 dias após terem recebido o radiofármaco. A realização de PCI após dose terapêutica é capaz de evidenciar foco(s) de doença metastática desconhecido(s) previamente, alterando a conduta terapêutica futura (98).

Posteriormente à terapia ablativa, os pacientes devem ser orientados a manter o uso contínuo de levotiroxina, com o objetivo de manter níveis de TSH adequados para a prevenção de recidiva e controle de doença residual. Os níveis de TSH a serem atingidos variam de acordo com o objetivo de supressão hormonal e devem ser individualizados conforme o balanço entre o potencial de risco de desfechos desfavoráveis relacionados à neoplasia e efeitos adversos de supressão do TSH (Quadro 4) (99).

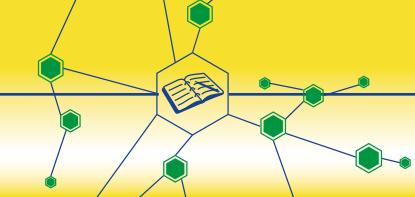
Quadro 4 – Esquema de terapia de reposição de levotiroxina

RISCO RELACIONADO À REPOSIÇÃO DE T4	RISCO DE RECIDIVA E PROGRESSÃO TUMORAL		
	Alto	Intermediário	Baixo
Alto	Menos de 0,1 mU/L, caso doença persistente ou metastática; 0,1-0,5mU/L, por 5-10 anos, caso livre de doença.	0,5-1,0mU/L, caso livre de doença por 5-10 anos, depois 1,0-2,0 mU/L.	1,0-2,0 mU/L
Intermediário	Menos de 0,1 mU/L, caso doença persistente ou metastática; 0,1-0,5mU/L, por 5-10 anos, caso livre de doença.	0,1-0,5mU/L, caso livre de doença por 5-10 anos, depois 1,0-2,0 mU/L.	1,0-2,0 mU/L
Baixo	Menos de 0,1 mU/L, caso doença persistente ou metastática; 0,1-0,5mU/L, por 5-10 anos caso livre de doença.	0,1-0,5mU/L, caso livre de doença por 5-10 anos, depois 0,3-2,0 mU/L.	1,0-2,0 mU/L

Extraído de Biodi & Cooper, 2010 (99).

A tireoglobulina é um marcador tumoral específico e muito útil no seguimento dos pacientes com tumores diferenciados da tireoide. Usualmente a dosagem de tireoglobulina é feita pelo método imunométrico. Com este método, a presença de anticorpos antitireoglobulina causa grande interferência, resultando em níveis falsamente baixos do marcador. Portanto, existe sempre a necessidade da dosagem dos anticorpos antitireoglobulina concomitante à da tireoglobulina. As dosagens devem ser feitas de preferência no mesmo laboratório, com a utilização do mesmo ensaio durante o seguimento do paciente. Após a tireoidectomia total e ablação com radioiodo, a tireoglobulina habitualmente torna-se indetectável e sua presença deve alertar para possíveis recidivas. (7,9)

É importante ressaltar que, naqueles pacientes submetidos à tireoidectomia total, mas que não se submeteram à ablação com iodo radioativo como complementação do tratamento, o seguimento deverá ser feito por meio da ultrassonografia cervical e pelos níveis séricos de tireoglobulina, sendo que, nesta situação específica, deverá ser valorizada a elevação deste marcador, ao longo do tempo (7).



Em relação ao seguimento posterior, os pacientes devem ser reavaliados de acordo com o potencial de risco de recidiva (Quadro 5). Nesse sentido, critérios de re-estratificação do risco poderão ser empregados (43). Seis a doze meses após a RIT, os pacientes considerados como de baixo/intermediário risco devem ter a dosagem de tireoglobulina estimulada, com interrupção de levotiroxina. A fim de confirmar a eficácia da ablação dos remanescentes, a PCI com baixas doses de radioiodo poderá ser indicada. Pacientes considerados de alto risco devem ser submetidos à reavaliação por meio de dosagens de tireoglobulina, anticorpos antitireoglobulina e PCI após 6 meses da RIT. No quadro 5 estão demonstradas as condutas propostas de acordo com a resposta à terapêutica inicial.

Quadro 5 - Reavaliação 6–12 meses após o tratamento inicial

RESPOSTA EXCELENTE	RESPOSTA ACEITÁVEL	RESPOSTA INCOMPLETA
Todos os critérios:	Qualquer um dos seguintes:	Qualquer um dos seguintes:
Tireoglobulina suprimida e estimulada	Tireoglobulina suprimida abaixo de 1 ng/ml e estimulada entre 1 e 10 ng/ml.	Tireoglobulina suprimida acima de 1 ng/ml e estimulada acima de 10 ng/ml.
Ultrassonografia cervical sem evidência	Ultrassonografia cervical com alterações não específicas com linfonodos estáveis com abaixo de 1 cm.	Tireoglobulina em elevação
Estudos de imagem ou de medicina nuclear negativos (quando indicados).	Exame de imagem ou de medicina nuclear com alterações não específicas, entretanto não completamente normal.	Evidência de doença persistente ou novas lesões em exames de imagem ou de medicina nuclear.

Adaptado de Tuttle RM, 2010 (43).

O acompanhamento ambulatorial deverá ser anual ou em intervalos menores em casos específicos, por meio da realização de ultrassonografia de região cervical e dosagens de tireoglobulina e anticorpos antitireoglobulina em uso de levotiroxina.

O tempo de seguimento depende de presença ou não de recorrência da doença. Quanto maior o tempo sem evidência de recorrência, maior a chance de cura. Inexistem definições sobre o tempo necessário de seguimento destes pacientes; a maioria dos autores considera como 10 anos o tempo mínimo de acompanhamento dos casos de carcinoma de tireoide. Pacientes com indícios de respostas incompletas aos tratamentos iniciais, a pesquisa de recidiva locorregional ou de metástase(s) à distância deve ser realizada por meio de outros métodos de imagem. Uma vez detectada a recidiva local, linfática ou doença metastática, o tratamento deverá ser individualizado de acordo com fatores relacionados à doença como: extensão, localização, tipo histológico e aqueles relacionados ao paciente como comorbidades, risco cirúrgico e expectativa de vida. As principais opções terapêuticas nesses casos são a ressecção cirúrgica, nova RIT e radioterapia externa (100).

Há relato de regressão espontânea após resposta bioquímica incompleta à RIT inicial de pacientes com câncer da tireoide (103); e, nos pacientes com persistência de doença local ou metastática, a RIT poderá ser novamente empregada enquanto houver indícios de captação de iodo pela(s) lesão(ões) (7).

Entretanto, uma parcela dos pacientes com doença persistente ou metastática cursa com refratariedade à RIT e progressão da doença. Nesses casos, estudos com o uso de substâncias indutoras de rediferenciação tumoral não mostraram resultados significativos (101,102), ficando como perspectiva a inclusão de pacientes em estudos clínicos envolvendo medicamento de alvo molecular e inibidor de vias de proliferação celular (104). O acompanhamento nestes casos não tem tempo pré-determinado.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pessoas com suspeita ou diagnóstico de nódulo(s) tireoidiano(s) devem ter acesso a consultas com profissionais experientes em doenças da tireoide e à propedêutica básica, em especial a ultrassonografia de qualidade e punção por agulha fina por ela guiada. No seguimento dos pacientes é fundamental a garantia dos exames de TSH, tireoglobulina e anticorpos antitireoglobulina. Os pacientes com alta suspeita ou com diagnóstico de tumor maligno com fatores pré-operatórios de risco intermediário ou alto devem ser priorizados para o atendimento nos serviços em seu município de origem ou na região de saúde, para realização dos tratamentos necessários. Independentemente da localidade do primeiro atendimento, que poderá ocorrer nas unidades básicas de saúde, unidades secundárias ou hospitais credenciados do SUS, públicos ou privados, devem estar garantidas, quando necessárias, as avaliações por especialistas nas áreas de endocrinologia e de cirurgia de cabeça e pescoço, otorrinolaringologia ou cirurgia geral. Cabe à Regulação estabelecer mecanismos e fluxos assistenciais que garantam o acesso à rede assistencial em tempo oportuno e com qualidade, por meio da contratação de serviços ambulatoriais e hospitalares, instalação de complexos reguladores que permitam a disponibilização de agendas, a priorização de pacientes e a autorização de procedimentos ambulatoriais e hospitalares.

É essencial que sejam estabelecidos mecanismos de controle, avaliação e auditoria, que possam sistematicamente verificar a adequação da assistência aos pacientes, especialmente no que se refere à qualidade dos procedimentos realizados e aos intervalos de tempo entre o diagnóstico e os tratamentos, especialmente os cirúrgicos. São fundamentais o monitoramento da oferta de exames propedêuticos pelos estabelecimentos de saúde credenciados do SUS, públicos e privados, a avaliação da qualidade dos exames de imagem e os resultados das citologias dos nódulos puncionados.

Em relação às citologias, os seguintes dados devem ser avaliados: percentual de pacientes que tiveram os exames com material insuficiente, citologias inconclusivas e as correlações entre resultados das citologias e os exames anatomo-patológicos das peças cirúrgicas.

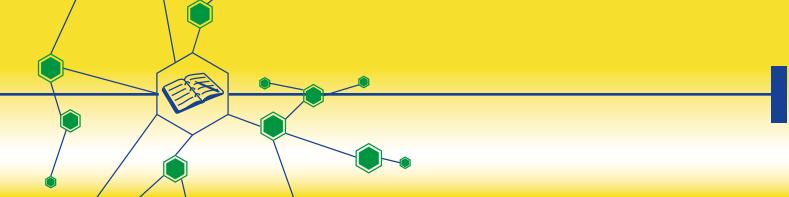
É importante criar mecanismos para a busca ativa de pacientes com resultados alterados na rede assistencial, com o objetivo de agilizar o acesso aos serviços referenciais para a continuidade da avaliação e tratamento adequado.

Os procedimentos cirúrgicos devem ser previamente autorizados por uma instância do complexo regulador, que terá como atribuições verificar a adequação da solicitação, direcionar o paciente para o hospital mais qualificado para a realização do procedimento indicado e monitorar o tempo de espera. As cirurgias devem ser executadas preferencialmente em hospitais habilitados em oncologia como UNACON ou CACON e por equipes capacitadas que possam garantir o acompanhamento dos pacientes no pós-operatório imediato e tardio, tratar as complicações e realizar, quando necessário, o seguimento e a complementação do tratamento.

Nos hospitais que não possuam Serviço de Medicina Nuclear, o fluxo para acesso à RIT deverá ser previamente definido pelo respectivo Gestor local do SUS, com a garantia desta modalidade de tratamento, assim como os exames propedêuticos necessários, na especialidade em questão.

O tratamento com iodo radioativo deverá ser autorizado previamente por equipe capacitada, que avaliará a pertinência da solicitação, conforme o estabelecido neste Protocolo. A equipe autorizadora verificará o preenchimento correto do Laudo para Emissão de AIH, no caso de pacientes candidatos a doses elevadas de iodo radioativo, ou o Laudo para Emissão de APAC, nas indicações para o uso de doses ambulatoriais. Devem constar em ambas as modalidades de solicitações: dados de identificação do paciente, descrição da cirurgia realizada (tireoidectomia total ou complementação de tireoidectomia parcial, associadas ou não ao esvaziamento cervical) – a tireoidectomia total é premissa obrigatória para solicitação da RIT; resultado do exame anatomo-patológico; código da CID; estágio do tumor (pela Classificação TNM) e o código do procedimento relativo à dose de iodo radioativo solicitada. Recomenda-se que seja estabelecida rotina para a solicitação do exame de pesquisa de corpo inteiro (PCI), a ser realizada no período pós-dose, que será autorizada simultaneamente ao tratamento com iodo radioativo.

Em caso de solicitação de tratamento para recidiva tumoral local ou metástase(s), o médico solicitante deve informar os procedimentos cirúrgicos já realizados e outro(s) tratamento(s) anterior(es) - RIT, radioterapia



externa e quimioterapia. Devem ser anexados os resultados dos exames de TSH, tireoglobulina e anticorpos antitireoglobulina e dos exames de imagem que comprovem a doença metastática, assim como o código do procedimento correspondente à dose de iodo indicada.

O SUS contempla todos os procedimentos cirúrgicos (estes na média e na alta complexidade), radioterápicos e quimioterápico necessários ao tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide.

Especificamente à RIT, são os seguintes os códigos correspondentes que devem ser solicitados no Laudo para Emissão de APAC e AIH:

- » 03.04.09.005-0 - Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (30 mCi) – APAC/SIA-SUS
- » 03.04.09.006-9 - Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (50 mCi) – APAC/SIA-SUS
- » 03.04.09.002-6 - Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (100 mCi) – AIH/SIH-SUS
- » 03.04.09.001-8 - Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (150 mCi) – AIH/SIH-SUS
- » 03.04.09.003-4 - Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (200 mCi) – AIH/SIH-SUS
- » 03.04.09.004-2 - Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (250 mCi) – AIH/SIH-SUS

Na indicação do tratamento ambulatorial com dose baixa (30 mCi a 50 mCi), com o objetivo de ablação de remanescentes tireoidianos pós-cirúrgicos em pacientes de baixo risco (conforme descrição no item 6.2 - Atividade de radiação administrada), será necessário o preenchimento do Laudo para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), com todas as informações descritas anteriormente. Também nesta opção terapêutica, deve-se realizar a pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós-dose.

O hospital ou serviço no qual o paciente foi submetido à radioiodoterapia será responsável pela assistência ao paciente e complicações advindas do tratamento. Caberá à regulação e ao controle e avaliação analisar a execução dos procedimentos, por meio da produção registrada nos sistemas SIA/SUS e SIH/SUS, a verificação *in loco* das condições de realização e os prazos entre a autorização e execução dos mesmos, além da adequação entre o tratamento autorizado e o efetivamente realizado e sua dose.

Relativamente à quimioterapia, excetuando-se a talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo, do mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia aguda cromossoma Philadelphia positivo e do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locoregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápico da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

O procedimento da tabela do SUS compatível com quimioterapia do carcinoma da tireoide é o seguinte:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.036-2 - Quimioterapia do carcinoma de tireoide avançado.

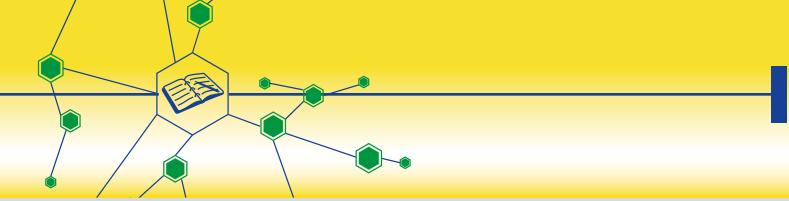
A levotiroxina está na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), inserida no elenco do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Sua disponibilização é de responsabilidade dos municípios e o acesso dá-se por meio das Unidade Básicas de Saúde ou demais estabelecimentos designados pelas Secretarias Municipais de Saúde.

9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados a tratamento preconizado neste Protocolo.

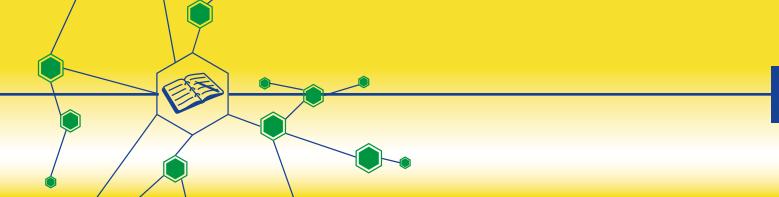
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. Clinical oncology (Royal College of Radiologists 2010; 22(6): 395-404.
2. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. Cancer 2009; 115(16): 3801-3807.
3. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. Annales d'endocrinologie 2010; 71(2): 95-101.
4. Wang Y, Wang W. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in Shanghai, China, 1983-2007. Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2012; ahead of pub.
5. Brito Ados S, Coeli CM, Barbosa Fdos S, et al. Estimates of thyroid cancer incidence in Brazil: an approach using polynomial models. Cadernos de saude publica 2011 / Ministerio da Saude, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica; 27(7): 1441-1444.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil – 2012. Rio de Janeiro. INCA, 2011. 118p.
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19(11): 1167-1214.
8. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, et al. (Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus). Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2007; 51(5): 867-893.
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2006; 154(6): 787-803.
10. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006. Thyroid. 2011; 21:125–134.
11. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of non palpable thyroid nodules. Thyroid. 1998; 8: 989-995.
12. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012; 23(suppl 7):117-119.
13. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Orlov D. Thyroid Cancer: Latest Approaches to Canada's Fastest Growing Cancer. UTMJ.2010; 87(3):161-165.
14. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. J Clin Endocrinol Metab.1997;82:(11):3563-3569.
15. Boelaert K, Horacek J, Holder RL et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. J Clin Endo Metab. 2006; 91:.4295-4301.
16. Gharib H, Papini E, Paschke R. AACE/AME/ETA –Thyroid Nodule Guideline. Endocr Pract. 2010: 16(supl).
17. Moon W J Jung SL, Lee JH. Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation Multicenter Retrospective Study. Radiology. 2008;247(3):762-770.
18. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI. Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98;(2):.564-570.
19. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(2):474-482.
20. Frates C, Benson CB, Doubilet PM. Prevalence and Distribution of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3411-3417.
21. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS. Predictors of Malignancy in Patients with Cytologically Suspicious Thyroid Nodules. Thyroid.2011; 21(11):1191-98.
22. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al.; AACE/AME Task Force on Endocr Pract. 2006; 12:63-102.
23. Cibas ES, Ali S Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009; 19 (11):1159-



- 1165.
24. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A meta-Analysis. *Acta Cytologica*. 2012;56:333-339.
 25. Colter MD. Evaluation and imaging of a thyroid nodule. *SurgOncolClinN Am*, 2008;17: 37-56.
 26. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologist and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *EndocrPrac*, 2006; 12:63-102).
 27. Tae HJ, Lim DJ, BaeK KH et al. Diagnostic. Value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17(5):461-6.
 28. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237 (3):794-800.
 29. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB et al. The incidence of cancer and rate of false negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007; 142(6): 837-44.
 30. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid*. 2009 Apr;19(4):341-6.
 31. Hegedus L. Thyroid ultrasound .*EndocrinolMetabolClin North Am*, 2001; 30:339-60.
 32. de Camargo RY, Tonimori EK. Usefulness of ultrasound in the diagnosis and management of well-differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabolism*, 2007; 17:1269-76).
 33. Ahuja, AT Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, Kingand AD, Wong KT .Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008; 8(1): 48.
 34. Biscola RP. Investigaçāo de Linfonodos em Pacientes em Seguimento por Carcinoma Diferenciado de Tireoide. *Arq Bras EndocrinolMetab* 2007;51/5:813-817.
 35. Dessler A, Rappaport Y, Blank A, Marmor S, Weiss J, Graif. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003;1:21-5.
 36. Kuna S. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006;25:1531-7.
 37. União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. Xxv, 325p. (7ª Edição).
 38. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 83(12): 2638-2648.
 39. Huang IC, Chou FF, Liu RT, et al. Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 2012; 76(3): 439-447.
 40. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surgical Oncology Clinics of North America* 1996; 5(1): 43-63.
 41. Pelttari H, Sintonen H, Schalin-Jantti C, et al. Health-related quality of life in long-term follow-up of patients with cured TNM Stage I or II differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 2009; 70(3): 493-497.
 42. Smith VA, Sessions RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: Does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database. *Journal of Surgical Oncology* 2012. Ahead of pub.
 43. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20(12): 1341-1349.
 44. McLeod DAS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low -risk papillary thyroid cancer. *The Lancet*. v.381,p.1046-57,2013).
 45. Bilmoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. v.246,p.375-381,2007.
 46. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 6:469–476, 2000.

47. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and highrisk patients. *Thyroid* 11, 2001:877–881.
48. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Shong YK Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61, 2004:145–148.
49. Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 16, 1992:711–716; discussion 716–717.
50. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29, 2003: 747–749).
51. Bonnet S, Hartl DM, Trvagli J.P Lymph node dissection for thyroid câncer . *J.Visc Surg.*2010;147:155-9.
52. Gimm O, Rath FW, Dralle H Pattrn of Lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Reviews*, December 2011,32(6):798-826).
53. Mazzaferri EL. Management of a solitary nodule. *N Engl J Med.* v. 328, 1993: 353-559).
54. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D . Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* v.8, n.1, 2010:.1228-1274.
55. Bonnet S, Hartl D, Leboulleau S et al. Prophylactic Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer Less than 2cm: Implications for Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metabol.* v.94, 2009:.1162-1167.
56. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 144, 2008:1070–1077; discussion 1077–1078.
57. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 71, 2005:731–734.
58. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 31, 2007:895–904.
59. Gemsenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 197, 2003:182–190.
60. Marilee Carballo1 and Roderick M. Quiros To Treat or Not to Treat: The Role of Adjuvant Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer Patients. *Journal of Oncology*. Volume 2012, Article ID 707156, 11 pages.
61. Rondeau G, Tuttle RM. Similarities and differences in follicular cell-derived thyroid cancer management guidelines used in Europe and the United States. *Seminars in Nuclear Medicine* 2011; 41(2): 89-95.
62. Hyer SL, Newbold K, Harmer CL. Early and late toxicity of radioiodine therapy: detection and management. *Endocr Pract* 2010; 16(6): 1064-1070.
63. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009; 19(5): 451-457.
64. Muratet JP, Giraud P, Daver A, et al. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(9): 1362-1368.
65. Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, et al. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. *Journal of Surgical Oncology* 2003; 82(1): 10-18.
66. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clinical Endocrinology* 2002; 56(3): 377-382.
67. Rosario PW, Maia FF, Cardoso LD, et al. Correlation between cervical uptake and results of postsurgical radioiodine ablation in patients with thyroid carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine* 2004; 29(6): 358-361.
68. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(3): 926-932.
69. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 764-770.



70. Klubo-Gwiezdinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012; 22(3): 310-317.
71. Robbins RJ, Driedger A, Magner J. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 2006; 16(11): 1121-1130.
72. Rudavsky AZ, Freeman LM. Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine 131I and recombinant human thyroid stimulating hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 136(18): nejm.org may 3, 2012.
73. Hans G, Paz-Filho G. Uso do TSH Humano Recombinante no Câncer Diferenciado de Tireoide. *Arg Bras Endocrinol Metab* 2007; 151(5).
74. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005; 15: 1147-55.
75. Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(18): nejm.org may 3, 2012.
76. BRATS. O uso da tireotrofina alfa no diagnóstico e acompanhamento do câncer de tireoide. Brasília-DF. Dezembro de 2008. Disponível em <http://www.saude.gov.br/rebrats>.
77. Pluimmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 2003; 58(4): 428-435.
78. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983; 8: 123-6.
79. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001; 11: 749-55.
80. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
81. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(9): 4110-4115.
82. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL et al. Efficacy of low and high 131I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nuclear Medicine Communications* 2004; 25(11): 1077-1081.
83. Alexander EK, Larsen PR. Radioiodine for Thyroid Cancer — Is Less More? *N Eng J Med* 2012; 366(18): nejm.org may 3, 2012.
84. Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, et al. Efficacy and survival analysis of 131I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(10): 3078-3086.
85. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioiodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 418-27.
86. Sia MA, Tsang RW, Panzarella T, Brierley JD. Differentiated thyroid cancer and extra thyroidal extension: prognosis and the role of external beam radiotherapy. *Journal of Thyroid Research* 2010; 183461).
87. Cooper D, Doherty GM, Haugen BR et al. The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* vol 79, no. 11, 2009.
88. Beckery J. Update on external beam radiation therapy in Thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2011, 96(8): 2289-2295.

89. Schwartz DI, Lobo MJ et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: Outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int. J. Radiation Oncology biol. Phys.*, vol. 74, no. 4, pp. 1083–1091, 2009.
90. Shimaoka K, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*, 1985; 56(9):2155-60.
91. Argiris A, et al. A phase II trial of doxorubicin and interferon alpha 2b in advanced, non-medullary thyroid cancer. *Invest New Drugs*, 2008; 26(2):183-8.
92. Kloos RT, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27(10):1675-84.
93. Chen L, et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2011; 21(2):119-24.
94. Schneider TC, et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol*, 2012; 167(5):643-50.
95. Carr LL, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*, 2010; 16(21):5260-8.
96. Leboulleux S, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13(9):897-905.
97. Kim K, et al. Clinical Responses to Vemurafenib in Patients with Metastatic Papillary Thyroid Cancer Harboring V600EBRAF Mutation. *Thyroid*, 2013; (no prelo).
98. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000; 10(7): 573-577.
99. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20(2): 135-146.
100. Brierley JD. Update on external beam radiation therapy in thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(8): 2289-2295.
101. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, et al. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; 27(4): 334-339.
102. Kebebew E, Lindsay S, Clark OH, et al. Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(9): 953-956.
103. Vaismann F, Momesso DA, Bulzico D, Pessoa, CHCN, Corbo R, Vaisman MRM. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clinical Endocrinology (Oxford. Print)*, v. 76, p. no-no, 2012.
104. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166(1): 5-11.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 1.219, de 4 de novembro de 2013.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/08/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para leucemia mieloide crônica (“Chronic Myeloid Leukemia”): (systematic review (ti) OR meta-analysis (pt) OR meta-analysis (ti) OR systematic literature review (ti) OR (systematic review (tiab) AND review (pt)) OR consensus development conference (pt) OR practice guideline (pt) OR cochrane database syst rev (ta) OR acp journal club (ta) OR health technol assess (ta) OR evid rep technol assess summ (ta) OR ((evidence based(ti) OR evidence-based medicine (mh) OR best practice* (ti) OR evidence synthesis (tiab)) AND (review (pt) OR diseases category(mh) OR behavior and behavior mechanisms (mh) OR therapeutics (mh) OR evaluation studies(pt) OR validation studies(pt) OR guideline (pt))) OR ((systematic (tw) OR systematically (tw) OR critical (tiab) OR (study selection (tw)) OR (predetermined (tw) OR inclusion (tw) AND criteri* (tw)) OR exclusion criteri* (tw) OR main outcome measures (tw) OR standard of care (tw) OR standards of care (tw)) AND (survey (tiab) OR surveys (tiab) OR overview* (tw) OR review (tiab) OR reviews (tiab) OR search* (tw) OR handsearch (tw) OR analysis (tiab) OR critique (tiab) OR appraisal (tw) OR (reduction (tw) AND (risk (mh) OR risk (tw)) AND (death OR recurrence))) AND (literature (tiab) OR articles (tiab) OR publications (tiab) OR publication (tiab) OR bibliography (tiab) OR bibliographies (tiab) OR published (tiab) OR unpublished (tw) OR citation (tw) OR citations (tw) OR database (tiab) OR internet (tiab) OR textbooks (tiab) OR references (tw) OR scales (tw) OR papers (tw) OR datasets (tw) OR trials (tiab) OR meta-analy* (tw) OR (clinical (tiab) AND studies (tiab)) OR treatment outcome (mh) OR treatment outcome (tw))) NOT (letter (pt) OR newspaper article (pt) OR comment (pt)).

Entre 296 artigos encontrados e selecionados para revisão, foram incluídos 119 estudos clínicos e revisões sistemáticas; e não foram considerados 71 artigos sobre doenças fora do escopo deste Protocolo, 52 revisões narrativas ou estudos opinativos, 40 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 6 publicações com dados preliminares de estudos publicados na íntegra posteriormente, 4 estudos farmacoeconômicos não aplicáveis ao Brasil e 4 estudos descriptivos de série de casos.

2 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa caracterizada pelo acúmulo excessivo de células mieloides de aparência normal. Ela ocorre com uma incidência anual de 1,0 a 1,5/100.000 habitantes, afetando principalmente adultos, entre 50 e 55 anos. No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC do adulto, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS, apontando para uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos desta doença. E casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com mediana de idade ao diagnóstico entre 40 e 46 anos (1-3).

Embora os sintomas iniciais possam incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia, em países mais desenvolvidos, 50% dos pacientes são assintomáticos e são diagnosticados como consequência de exames de sangue realizados por motivos não relacionados(2).

Consultores: Martha Mariana de Almeida Santos Arruda, Rafael Henriques Jácomo e Jane de Almeida Dobbin

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

A LMC é caracterizada pela presença do cromossoma Philadelphia (Ph+) e do oncogene que o codifica, presentes na grande maioria das células mieloides e em alguns linfócitos. O cromossoma Ph+ resulta de uma translocação recíproca (9; 22)(q34; q11) que justapõe o oncogene 1 c-abl (ABL1) no cromossoma 9, com o gene da região *breakpoint cluster* (BCR) no cromossoma 22, gerando o gene fusionado BCR-ABL1, que apresenta atividade citoplasmática aumentada de tirosinoquinase ABL1(4).

A história natural da LMC é classicamente compreendida em três fases(2,5): Seguindo-se a uma fase crônica inicial e progressiva, com uma duração média de 4 a 5 anos, instala-se uma fase de transformação (acelerada) de duração variável, que antecede a fase terminal, denominada fase blástica (aguda).

A fase crônica é caracterizada por marcada hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mieloides, cujas manifestações no sangue periférico podem ser temporariamente controladas por quimioterapia com, por exemplo, bussulfano, hidroxiureia ou alfa-interferona, mas sem alterar a evolução natural da doença na maioria dos doentes(6-8). Sendo uma das poucas neoplasias malignas desencadeadas por um oncogene único (BCR-ABL), a introdução na última década dos medicamentos inibidores de tirosinoquinases (ITQ), como os mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, permitiu melhor resultado terapêutico, com retardado duradouro na progressão da doença(2, 9,10).

A fase de transformação da LMC tem por característica a presença de uma das seguintes condições(2,11):

- » Neutrofilia persistente ou em elevação;
- » Esplenomegalia persistente ou crescente, em vigência de tratamento;
- » Trombocitose persistente (acima de 1.000.000/mm³) em vigência de tratamento;
- » Trombocitopenia persistente (abaixo de 100.000/mm³) e não relacionada ao tratamento;
- » Evolução citogenética clonal em comparação ao cariótipo inicial, traduzida por aparecimento de novas anomalias cromossomiais (além da translocação cromossômica 9;22) ao exame de citogenética;
- » Basofilia igual ou superior a 20% no sangue periférico; ou
- » Contagem de blastos entre 10% e 19% no sangue periférico ou na medula óssea.

A fase blástica caracteriza-se pela verificação de pelo menos uma das seguintes características(2,11):

- » Presença de 20% ou mais de blastos no sangue periférico ou na medula óssea; ou
- » Proliferação extramedular de células blásticas, podendo haver formação tumoral (cloroma).

A taxa atuarial de progressão para fase de transformação e crise blástica entre doentes com LMC em fase crônica tardia, tratados com mesilato de imatinibe após falha ao uso de interferona e citarabina, foi de 39% e 24% em seis anos, respectivamente. No entanto, em doentes com LMC na fase crônica que receberam mesilato de imatinibe como tratamento inicial, a taxa de progressão para fase de transformação ou fase blástica em 6 anos foi de apenas 7%, sendo observada taxa anual de progressão de 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5% e 0%, entre os anos 1 a 6, respectivamente(12,13).

A única alternativa terapêutica com possibilidade de cura para a LMC é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL), mas a morbidade e mortalidade associadas a este procedimento, assim como a eficácia e tolerância aos ITQ, resultaram em que a indicação preferencial do TCTH-AL passou a reservar-se para a falha ao tratamento medicamentoso da LMC em fase crônica ou de transformação, ou na reversão da fase blástica para uma destas.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C92.1 Leucemia mieloide crônica.

4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico de LMC requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes: cromossoma Philadelphia em exame citogenético; translocação t(9;22)(q34;q11) em leucócitos do sangue periférico ou da medula óssea – convencional ou por método molecular de hibridização *in situ* - ou produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) (2,14). No entanto, nem sempre há associação entre achados da citogenética e expressão molecular do gene fusionado BCR-ABL(15), pelo que a presença de uma das alterações citadas pode ser tomada como evidência de LMC, na presença de quadro clínico-laboratorial compatível, que pode incluir as seguintes características, com ou sem sintomas constitucionais:

- » Leucocitose neutrofílica, com ou sem desvio à esquerda;
- » Trombocitose;
- » Medula óssea hipercelular, com hiperplasia granulocítica;
- » Esplenomegalia.

A classificação da LMC adotada neste Protocolo é feita como proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) segundo características clínicas e laboratoriais em três fases(2):

a) Fase Crônica:

- » Proporção de blastos inferior a 10% na medula óssea ou no sangue periférico;
- » Ausência de características de fase de transformação ou blástica.

b) Fase de transformação (uma das seguintes características):

- » Leucocitose persistente ou em elevação ou esplenomegalia persistente ou crescente, na vigência do tratamento;
- » Trombocitose persistente (acima de 1 milhão/mm³) e não controlada pelo tratamento;
- » Trombocitopenia persistente (abaixo de 100 mil/mm³) e não relacionada ao tratamento;
- » Basofilia no sangue periférico igual ou superior a 20%;
- » Evolução clonal comparativamente ao cariótipo do diagnóstico; ou
- » Presença de 10%–19% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico.

c) Fase Blástica (uma das seguintes características):

- » Presença de blastos representando 20% ou mais das células nucleadas da medula óssea ou dos leucócitos do sangue periférico; ou
- » Proliferação extramedular de blastos.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade acima de 19 ou mais anos; e
- » Diagnóstico inequívoco de LMC.

NOTA: Doentes de LMC com menos de 19 anos devem ser incluídos no protocolo específico estabelecido pelo Ministério da Saúde.

6 CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou hospitais habilitados como exclusivos em hematologia, com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

7 TRATAMENTO

A LMC pode ser tratada com hidroxiureia, alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e TCTH-AL.

O medicamento de eleição para o tratamento da LMC é o mesilato de imatinibe, ITQ que produz respostas citogenética e molecular mais expressivas e é mais bem tolerado do que a alfa- interferona(16-21), tendo sido incorporado no SUS em 2001. Outros medicamentos inibidores de tirosinoquinase, como o dasatinibe e o nilotinibe, são alternativas atuais à falha terapêutica ou intolerância ao imatinibe(22-25). Tais medicamentos apresentam indicações e perfis próprios de toxicidade e que pode ser superada pela redução de dose com preservação da eficácia do tratamento(26-28).

Estudos retrospectivos, ensaios clínicos de fase II e dados preliminares de estudos comparativos entre o imatinibe e o dasatinibe ou o nilotinibe no tratamento inicial da LMC, com tempo mediano de seguimento de dois anos, mostram que estes medicamentos, se comparados ao imatinibe, produzem mais rapidamente resposta molecular, citogenética e hematológica(24,29-36); uma comparação indireta sugeriu a mesma vantagem para o uso inicial do nilotinibe frente ao dasatinibe(37). No entanto, a heterogeneidade na definição dos desfechos clínicos relevantes nesses estudos limita a validade externa e a comparabilidade entre os parâmetros de eficácia neles obtidos(38-40), não havendo demonstração de que o uso inicial de dasatinibe ou de nilotinibe resulte em menor taxa de progressão para fase blástica ou maior sobrevida global do que se empregados após uma falha terapêutica ao tratamento inicial com imatinibe – conduta utilizada na prática médica e preconizada neste Protocolo, mas não adotada como controle nos estudos com o dasatinibe ou o nilotinibe(31,35); e o tempo de seguimento dos sujeitos da pesquisa é curto para avaliar se o uso inicial de dasatinibe ou nilotinibe pode promover menor risco de morte por LMC do que o uso do imatinibe.

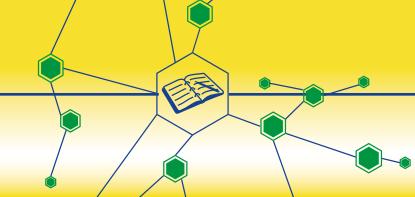
O tratamento curativo da LMC é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL), não sendo recomendado o transplante de células-tronco hematopoéticas autólogas(41-44). Recomenda-se realizar tipagem HLA dos pacientes para a busca de seus potenciais doadores, conforme os critérios vigentes do Sistema Nacional de Transplantes(44). Na fase crônica, a taxa de sobrevida em 5 anos após TCTH-AL varia entre 25% e 70%, comparável à observada com uso de imatinibe (88% em 6 anos)(45-47).

A experiência de serviços de referência nacionais com o TCTH-AL para LMC entre 1983-2003 mostrou que a sobrevida global, sobrevida livre de doença, mortalidade relacionada ao transplante e incidência de recaída foram 49%, 50%, 45% e 25%, respectivamente, e que a idade e o intervalo entre o diagnóstico e o transplante não influenciaram a eficácia do procedimento(48). A indicação de TCTH-AL pode ser reservada para os casos de LMC em fase crônica com perda da resposta citogenética/molecular durante tratamento com alfa-interferona, imatinibe ou outro ITQ, ou em fase de transformação(43,49-51), mesmo que esta seja por reversão da fase blástica.

7.1 LINHAS TERAPÉUTICAS

O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, finalidade do tratamento e critérios objetivos de segurança e eficácia, consistindo em:

- » Hidroxiureia, para citorredução temporária, em todas as fases da LMC;
- » Alfa-Interferona, para controle da doença na fase crônica, em doentes que permanecem em remissão com o uso deste fármaco, ou quando houver contra-indicação para uso de ITQ, como na gravidez, na falha terapêutica ao uso de ITQ e na impossibilidade ou contraindicação de TCTH-AL;
- » Imatinibe, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes sem tratamento prévio com inibidor de tirosinoquinases;
- » Dasatinibe, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL;
- » Nilotinibe, para controle da doença nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para

**TCTH-AL:**

- » Quimioterapia com outros antileucêmicos, quando houver falha terapêutica ou intolerância ao uso de inibidores de tirosinoquinases e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL.

O uso alternativo de um inibidor de tirosinoquinase após falha terapêutica anterior a dois fármacos desta mesma classe terapêutica pode induzir respostas de curta duração em alguns pacientes (108), cujo significado clínico não se encontra definido na literatura médica, não podendo, assim, ser protocolado como terapia de 3^a linha.

7.1.1 HIDROXIUREIA

O uso de hidroxiureia substituiu largamente o uso do bussulfano na obtenção de respostas clínicas e hematológicas transitórias. Como não resulta em respostas citogenética ou molecular, hoje em dia pode ser empregada no tratamento da LMC com intuito de citorredução inicial ou de palição(52):

Doses:

- » LMC em todas as fases, para controle sangüíneo: Iniciar com 2g/dia por via interna (oral) e manter 1-2g/dia. Doses iniciais de 3 a 4g/dia podem ser usadas por períodos curtos, nos casos de doentes com leucometria muito elevada. A dose de manutenção é ajustada conforme a leucometria, devendo ser interrompida se o número de leucócitos estiver abaixo de 2.500/mm³ e o de plaquetas, de 100.000/mm³, voltando-se à dose de manutenção quando as contagens tenderem aos valores normais.

Toxicidade:

Além de mielossupressão, os eventos adversos associados ao uso de hidroxiureia incluem sintomas gastrintestinais (estomatite, náusea, vômito, diarreia e constipação) e dermatológicos (hiperpigmentação, erupção maculopapular, eritema periférico e facial, úlcera cutânea, atrofia da pele e unhas, descamação cutânea e lesões similares à dermatomiosite).

7.1.2 ALFA-INTERFERONA

O tratamento com alfa-interferona é reservado para LMC em fase crônica, associada ou não à citarabina, quando o uso de ITQ for contraindicado ou não houver evidência de resposta hematológica em até seis meses de uso. A alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina ou hidroxiureia pode resultar em resposta clínica e hematológica em 70%-80% dos casos, resposta citogenética completa em 5%-15% e taxa de sobrevida em 5 anos de 57%, com relatos de resposta completa molecular em 5%-10% duradouras, mesmo anos após a suspensão do tratamento(53-66). Respostas citogenéticas são esperadas com 12 meses de tratamento e a este ponto a conduta deve ser modificada se não houver evidência de resposta citogenética. O tratamento permite redução ou estabilidade da mielofibrose associada à LMC, fator limitante para indicação ulterior de TCTH-AL(67,68).

Doses:

- » LMC em fase crônica: 5.000.000 UI/m²/dia (dose máxima de 9.000.000 UI/dia), via subcutânea, contínuo, podendo, ou não, ser associada à citarabina, 20 mg/m²/dia por via subcutânea durante 10 dias a cada mês(69). Doses menores de alfa-interferona (2.500.000 UI/m²/dia ou 3.000.000 UI/m² durante 5 dias semanais) podem ser usadas, com maior tolerância e sem prejuízo para a eficácia do tratamento(70,71). Este esquema visa a reduzir a granulocitopose, e busca-se manter uma leucometria próxima a 2.500/mm³. No dia 1 de cada ciclo de citarabina, a leucometria deve ser superior a 2.000/mm³, a contagem de neutrófilos, maior que 1.500/mm³ e a plaquetometria, maior que 100.000/mm³. O uso de alfa-interferona peguilada não é recomendado, pois, apesar de ativo no tratamento da LMC, não resulta em eficácia (tempo para progressão ou sobrevida global) superior a alfa-interferona convencional(72,73).
- » A dose máxima diária preconizada de alfa-interferona pode ser alcançada pela administração escalonada de doses crescentes, de acordo com o grau de tolerância apresentado pelo doente.

Toxicidade:

Neutropenia ou úlceras orais persistentes devem motivar redução de dose.

NOTA: O efeito antitumoral da alfa-interferona sobre células-tronco da LMC não ocorre com os inibidores de tirosinoquinase, imatinibe, dasatinibe e nilotinibe(74). Estes, a despeito de resultarem em maiores taxas de resposta citogenética e molecular, devem ser usados continuadamente, e a doença invariavelmente recai com a suspensão do medicamento(75); não se conhece caso de LMC curado pelo uso de inibidores de tirosinoquinase.

7.1.3 MESILATO DE IMATINIBE (1^a LINHA)

Como já dito, o tratamento da LMC com Mesilato de Imatinibe é o de eleição, por resultar respostas citogenética e molecular mais expressivas e ser mais bem tolerado do que a alfa- interferona(16-21), sendo utilizado nas seguintes situações:

- » Doentes recém-diagnosticados, sem tratamento prévio, inclusive candidatos a TCTH-AL enquanto aguardam a realização do transplante;
- » Doentes em tratamento com outros medicamentos (alfa-interferona isolada ou em associação com catarabina) que não atingiram resposta citogenética/molecular completa ou que não toleraram o tratamento com interferona (toxicidade clínica em grau 3 ou 4 e que perdure por mais de duas semanas);
- » Doentes sem resposta hematológica ou com progressão hematológica durante o tratamento com alfa-interferona;
- » Doentes que apresentam recidiva citogenética/molecular ou hematológica após TCTH-AL, quando a infusão de linfócitos do doador for inapropriada, impossível ou ineficaz; ou
- » Doentes que evoluam para fase de transformação ou blástica durante o tratamento com alfa-interferona ou após TCTH-AL.

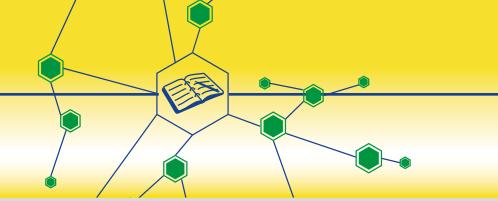
O mesilato de imatinibe deve ser iniciado o mais precocemente possível, na dose preconizada, após o diagnóstico de LMC ou após falha ao tratamento com interferona, havendo vantagem com o escalonamento de dose no caso de resposta terapêutica inicial inadequada (76-78). A adesão ao tratamento e manutenção da intensidade de dose maior que 300 mg/dia são condições diretamente associadas à maior probabilidade de resposta citogenética/molecular e sobrevida livre de doença com imatinibe(79).

Doses:

- » LMC em fase crônica: 400 mg/dia ao dia por via oral, em dose única, com água, independentemente do escore de risco, durante a maior refeição do dia(80,81); escalar para 600 mg/dia (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite), após três meses se houver uma resposta inadequada, perda da resposta anterior ou progressão da doença(76,77).
- » LMC em fase de transformação ou em fase blástica: 600 mg/dia por via oral (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite), com água; escalar para 800 mg/dia (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite) após quatro semanas, se houver boa tolerância, mas uma resposta inadequada(82); interromper após três meses se não houver resposta.

Interação medicamentosa:

Apesar de que o uso do imatinibe associado a outros medicamentos em um estudo clínico não tenha resultado em variabilidade farmacocinética clinicamente relevante(83), o uso concomitante de induktores fortes de CYP3A4 (como a dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas) pode reduzir os níveis séricos de nilotinibe e deve ser evitado. O imatinibe é um inibidor de CYP3A4 e seu uso aumenta o nível sérico de substratos desta enzima, requerendo cautela no uso associado com alprazolam, bloqueadores dos canais de cálcio do tipo diidropiridina,



ciclosporina, ergotamina, estatinas, fentanila, quinidina, sirolimo, tacrolimo e varfarina. Doentes que necessitem de anticoagulação devem receber heparina ao invés de varfarina(84).

Toxicidade:

Os eventos adversos mais comumente associados ao imatinibe incluem edema periorbital ou de membros inferiores, náusea, vômito, mialgia, diarreia, erupção cutânea e hepatotoxicidade (elevação de enzimas hepáticas e insuficiência hepática).

Em caso de toxicidade não hematológica do imatinibe, a dose diária pode ser reduzida ao mínimo de 300mg/dia, pois doses abaixo desta não apresentam efeito terapêutico. Se o grau de toxicidade impõe a suspensão temporária do medicamento, pode-se, superado o efeito tóxico, reiniciá-lo com a dose diária mínima (300mg/dia) e, progressivamente, aumentá-la até a dose diária que o doente tolere, no limite da respectiva dose diária preconizada.

7.1.4 DASATINIBE (2^a LINHA)

O dasatinibe pode ser empregado na falha terapêutica (após escalonamento de dose) ou intolerância ao mesilato de imatinibe, sendo usado excludentemente com o nilotinibe como medicamentos de 2^a linha terapêutica.

Ficam, assim, as seguintes indicações do dasatinibe, como alternativa ao nilotinibe:

a) Doentes em fase crônica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Ausência de resposta hematológica completa após três meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de qualquer resposta citogenética após 06 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética parcial após 12 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética completa após 18 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta molecular; ou
- » Progressão para fase de transformação ou fase blástica durante tratamento com mesilato de imatinibe.

b) Doentes em fase de transformação ou blástica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Ausência de resposta hematológica completa ou citogenética completa/molecular completa com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética/molecular com mesilato de imatinibe; ou
- » Progressão para fase blástica durante tratamento com mesilato de imatinibe.

c) Doentes que apresentaram intolerância ao mesilato de imatinibe, evidenciada por uma das seguintes condições:

- » Toxicidade não hematológica maior do que ou igual ao grau 3, que não responde ao tratamento sintomático ou redução temporária da dose; ou
- » Toxicidade hematológica grau 4, com uma duração superior a 7 dias.

Doses:

- » LMC em fase crônica: 100 mg/dia por via oral, em dose única, pela manhã ou à noite, durante ou não uma das refeições(85,86). Escalonar para 140 mg/dia após três meses, se houver uma resposta inadequada, perda da resposta anterior ou progressão da doença.
- » LMC em fase de transformação ou na fase blástica: 140 mg/dia por via oral, em dose única, pela manhã ou à noite, durante ou não uma das refeições(87,88). Escalonar para 180 mg ao dia após quatro semanas, se

houver uma resposta inadequada; interromper após três meses se não houver resposta.

Interação medicamentosa:

O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 pode reduzir os níveis séricos de dasatinibe e deve ser evitado (ex: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas); inibidores CYP3A4 (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e voriconazol) podem aumentar os níveis séricos do dasatinibe e devem ser evitados.

Toxicidade:

Os eventos adversos observados em 20% ou mais dos doentes tratados com dasatinibe por resistência ou intolerância ao mesilato de imatinibe incluem: dor musculoesquelética, cefaleia, infecção, diarreia, fadiga, erupção cutânea, dispneia, artralgia, hemorragia, edema superficial, derrame pleural, dor abdominal e náusea. Segundo informação recente (Neil P. Shah, apresentação oral, abstract 6506, ASCO 2012), não publicada, os eventos adversos graves e a incidência observada nos estudos clínicos foram: neutropenia (36,4%), plaquetopenia (23,6%), anemia (12,7%), hipofosfatemia (9,9%), infecção (6,1%), derrame pleural (5,3%), diarreia (4,3%), fadiga (4,3%), hemorragia (3,0%), dor musculoesquelética (3,0%), dor abdominal (2,5%) e dispneia (2,4%).

Histórico de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, doenças autoimunes, sangramento gastrintestinal, uso de aspirina ou anticoagulantes implica em maior risco com uso do dasatinibe, medicamento associado à ocorrência de derrame pleural e pericárdico, sangramento e infecções(89-92).

7.1.5 NILOTINIBE (2^a LINHA)

O nilotinibe pode ser empregado na falha terapêutica ou intolerância ao mesilato de imatinibe, após escalonamento de dose(93), sendo usado excludentemente com o dasatinibe como medicamentos de 2^a linha terapêutica.

O uso do nilotinibe para doentes com LMC em fase blástica, resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe, conta com estudo de fase II(94) e não pode ser recomendado até corroboração independente dos resultados de eficácia.

Ficam, assim, as seguintes indicações do nilotinibe, como alternativa ao dasatinibe:

a) Doentes em fase crônica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

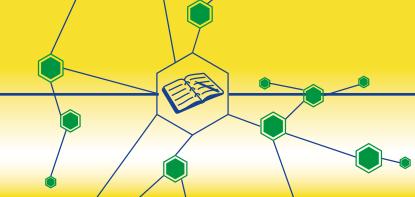
- » Ausência de resposta hematológica completa após três meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de qualquer resposta citogenética após 06 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética parcial após 12 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética completa após 18 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta molecular; ou
- » Progressão para fase de transformação durante o tratamento com mesilato de imatinibe.

b) Doentes em fase de transformação que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Ausência de resposta hematológica completa ou citogenética completa/molecular completa com mesilato de imatinibe; ou
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética/molecular com mesilato de imatinibe.

c) Doentes em fase crônica ou de transformação que apresentaram intolerância ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Toxicidade não hematológica maior do que ou igual ao grau 3, que não responde ao tratamento sintomático ou redução temporária da dose; ou
- » Toxicidade hematológica grau 4, com uma duração superior a 7 dias.

**Doses:**

- » LMC em fase crônica: 400 mg, duas vezes ao dia, com intervalo de 12 horas entre as doses, por via oral, no mínimo de duas horas após a ingestão de algum alimento e aguardar pelo menos uma hora para se alimentar novamente; as cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água.
- » LMC em fase de transformação: O mesmo que para a fase crônica

Interação medicamentosa:

O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 pode reduzir os níveis séricos de nilotinibe e deve ser evitado (ex: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas); inibidores CYP3A4 (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e voriconazol) podem aumentar os níveis séricos do nilotinibe e devem ser evitados.

O nilotinibe prolonga o intervalo QT, pode produzir arritmias ventriculares e foi associado à ocorrência de morte súbita. Deve ser evitado em doentes com hipocalêmia, hipomagnesemia ou síndrome do QT longo.

Antes do início do tratamento e periodicamente devem ser monitorizados os níveis séricos de potássio e magnésio. Deve-se obter um eletrocardiograma basal, sete dias após o início do tratamento com nilotinibe após três meses iniciais e sempre que ocorrer modificação da dose ou quando clinicamente indicado durante o tratamento. Se ocorrer prolongamento do intervalo QT durante o tratamento (QTc maior que 0,48 segundos), as seguintes medidas precisam ser adotadas: 1) suspender o nilotinibe e avaliar níveis séricos de potássio e magnésio, corrigindo se forem subnormais; 2) avaliar se há uso concomitante de medicamentos inibidores CYP3A4; 3) reintroduzir o nilotinibe após duas semanas, na dose original, se o intervalo QTc for menor que 0,45 segundos, ou com dose reduzida para 400 mg/dia, se o intervalo QTc estiver entre 0,45 e 0,48 segundos; 4) caso o intervalo QTc esteja prolongado (maior que 0,48 segundos) mesmo com redução da dose, o nilotinibe deve ser permanentemente suspenso(95).

Toxicidade:

Os eventos adversos observados em 10% ou mais dos doentes tratados com nilotinibe incluem erupção cutânea, prurido, náusea, vômito, fadiga, cefaleia, constipação, diarreia e mialgia. Os eventos adversos graves mais comuns são relacionados à mielossupressão: anemia, neutropenia e trombocitopenia.

Antecedente de diabetes mellitus e pancreatite são contra-indicações relativas para o uso do nilotinibe, uma vez que este medicamento pode acarretar elevação dos níveis séricos de lipase, bilirrubinas e glicose.

7.1.6 OUTROS QUIMIOTERÁPICOS

Os esquemas quimioterápicos de doentes com LMC intolerantes ou com doença resistente aos inibidores de tirosinoquinase devem ser selecionados segundo indicação ou não de TCTH-AL, capacidade funcional, condições clínicas e decisão do doente.

7.1.7 QUADRO RESUMO DA QUIMIOTERAPIA DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO - RESUMO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

FASE	LINHA	MEDICAMENTO	DOSE		OBSERVAÇÃO
Todas	NA	Hidroxiureia	Inicial 2g/dia	Manutenção 1-2g/dia	Para citorredução. Dose inicial de 3-4g/dia se necessário, mas por curto tempo.
Crônica	1a	Imatinibe	400mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 600mg/dia.
		Interferona	5 milhões UI/m ² /dia	NA	Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia.
	2a	Dasatinibe	100mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia.
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia.
	3a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.
Transformação (acelerada)	1a	Imatinibe	600mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia.
	2a	Dasatinibe	140mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia.
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia.
	3a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.
Blástica (aguda)	1a	Imatinibe	600mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia.
	2a	Dasatinibe	140mg/dia	NA	Dose máxima de 140mg/dia.
	3a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.

NA = não se aplica

8 MONITORAÇÃO DO TRATAMENTO

8.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

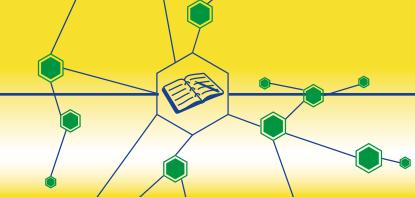
A compreensão da fisiopatologia da LMC e o aperfeiçoamento dos meios diagnósticos introduziram novos conceitos no monitoramento dos doentes tratados de LMC - resposta clínica, hematológica, resposta citogenética e resposta molecular – assim definidos:

Resposta Hematológica:

- » Normalização das contagens celulares com leucócitos abaixo de 10.000/mm³;
- » Basofilia inferior a 5% no sangue periférico;
- » Plaquetometria abaixo de 450.000/mm³;
- » Ausência de células imaturas (a partir de mielócitos) no sangue periférico.

Resposta Citogenética (em um mínimo de 20 metáfases):

- » Completa: Ausência do cromossoma Philadelphia;
- » Parcial: 1%-35% de metáfases com cromossoma Philadelphia;



- » Menor: 36%-65% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- » Mínima: 66%-95% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- » Ausente: mais de 95% de metáfases com cromossoma Philadelphia.

Resposta Molecular (PCR quantitativo em sangue periférico):

- » Completa: transcrito BCR-ABL indetectável;
- » Maior: redução da quantificação dos transcritos igual ou superior a 3 log, conforme Escala Internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%);
- » Incompleta: relação BCR-ABL/ABL superior a 0,1%.

Os resultados terapêuticos devem ser avaliados pelos critérios de resposta hematológica e resposta citogenética/molecular(96,97). O tratamento visa à obtenção de resposta ótima, caracterizada:

- a) Resposta hematológica completa, em três meses;
- b) Resposta citogenética menor (até 65% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 03 meses;
- c) Resposta citogenética parcial (até 35% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 06 meses;
- d) Resposta citogenética completa (ausência de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 12 meses;
- e) Resposta molecular maior (relação BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%), em 18 meses.

São critérios de falha terapêutica:

- a) Ausência de resposta hematológica completa, em três meses;
- b) Ausência de resposta citogenética (acima de 95% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 06 meses;
- c) Ausência de resposta citogenética parcial (acima de 35% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 12 meses;
- d) Ausência de resposta citogenética completa (presença de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 18 meses; ou
- e) Quando houver perda da resposta hematológica completa ou de resposta citogenética completa/molecular completa obtida anteriormente.

Os seguintes exames devem ser realizados para monitoramento:

- a) Exame clínico do baço, linfonodos e manifestações sugestivas de cloroma: ao diagnóstico e a cada retorno ao médico.
- b) Hemograma: ao diagnóstico e a cada 15 dias até obtenção e confirmação de resposta clínica e hematológica completa. A partir deste ponto, a cada três meses ou em intervalos menores, a critério médico.
- c) Função hepática (ALT/TGP, AST/TGO, bilirrubinas totais e frações): ao diagnóstico, a cada 15 dias no primeiro mês e uma vez nos segundo e terceiro meses de tratamento. Após o terceiro mês de tratamento, trimestralmente ou em intervalos menores, se necessário.
- d) Mielograma e exame de citogenética: ao diagnóstico, aos três meses e aos seis meses de tratamento, e a cada seis meses até a resposta citogenética completa ser obtida e confirmada. Daí então a cada 12 meses, principalmente nos casos em que a monitoração molecular não for possível. Sempre deve ser realizada nos casos de alterações inesperadas nos índices hematimétricos e nas suspeitas clínicas de falha ao tratamento. Até a obtenção e a confirmação de resposta citogenética completa, deve ser feita por meio de exame de citogenética clássica em amostras de medula óssea. Após obtenção de resposta citogenética completa, pode ser feita, preferencialmente, por citogenética clássica em amostras de medula óssea ou, nos casos em que uma amostra de medula óssea não for possível, por técnica de hibridização fluorescente in situ em amostras de sangue periférico.
- e) Exame molecular (quantificação dos transcritos BCR-ABL1 por RT-PCR): a cada três meses após resposta citogenética completa obtida e confirmada. Após a obtenção e a confirmação de resposta molecular maior, pode ser realizado a cada seis meses. Realizar em amostras de sangue periférico.

As técnicas de hibridização fluorescente in situ podem ser usadas para monitorar resposta clínica e hematológica (resposta completa: até 10% células marcadas) ou resposta citogenética (resposta completa: até 1% de células marcadas), mas a sensibilidade do método não permite avaliar se houve resposta molecular maior(98).

Mutações no domínio quinase do BCR-ABL podem ser identificadas em 50% a 90% dos doentes com LMC resistente ao imatinibe(99), mas também em doentes que se encontram em resposta citogenética completa ao tratamento(100). Ensaios in vitro sugerem menor sensibilidade ao nilotinibe para as mutações E255K/V, Y253H ou F359C/V e menor sensibilidade ao dasatinibe com as mutações F317L ou V299L; a mutação T315I está presente em 4% a 15% dos casos de LMC resistentes ao imatinibe e pode conferir resistência ao dasatinibe e ao nilotinibe(14). No entanto, a presença de mutação não é condição suficiente ou necessária para a ocorrência de resistência clínica aos inibidores de tirosinoquinase(101-104), havendo mecanismos fisiopatológicos ainda não totalmente elucidados, envolvidos na falha terapêutica ao imatinibe(105,106). Assim, a despeito da opinião provisória de especialistas(4,107), até que estudos clínicos prospectivos demonstrem a utilidade prática do sequenciamento genético no planejamento terapêutico de doentes com LMC, não se recomenda a pesquisa de mutação BCR-ABL para uso rotineiro no acompanhamento ou seleção do tratamento desses doentes.

8.2. CRITÉRIOS DE MUDANÇA OU INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

a) Resposta sub-ótima:

Quando na avaliação da resposta terapêutica não for caracterizada resposta ótima, mas não houver critério para falha terapêutica, considera-se resposta sub-ótima ao tratamento. Nestes casos, não há necessidade absoluta de modificação imediata da linha terapêutica, podendo haver escalonamento de dose nos doentes em uso de imatinibe.

b) Falha terapêutica:

O tratamento medicamentoso deve ser modificado sempre que constatada falha terapêutica(97), pela ocorrência de um dos critérios descritos anteriormente, observando-se as seguintes etapas:

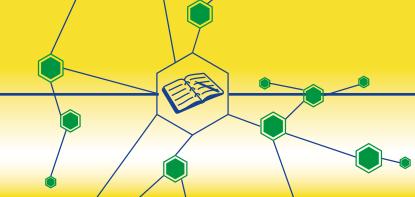
- » Nos doentes com LMC em fase crônica recebendo alfa-interferona, interromper e iniciar mesilato de imatinibe;
- » Nos doentes com LMC em qualquer fase recebendo mesilato de imatinibe, escalar a dose deste medicamento;
- » Nos doentes com LMC em fase crônica ou de transformação recebendo mesilato de imatinibe em dose escalonada, interromper e iniciar dasatinibe ou nilotinibe, na dose recomendada;
- » Nos doentes com LMC em fase crônica ou de transformação recebendo dasatinibe ou nilotinibe, interromper e iniciar terapia de terceira linha conforme conduta hospitalar;
- » Nos doentes com LMC em fase blástica recebendo mesilato de imatinibe em dose escalonada, interromper e iniciar dasatinibe, na dose recomendada;
- » Nos doentes com LMC em fase blástica recebendo dasatinibe, interromper e iniciar terapia de terceira linha conforme conduta hospitalar.

Embora estudos retrospectivos de séries de casos mostrem que o dasatinibe ou o nilotinibe possam ter aplicação clínica após falha terapêutica ao tratamento com imatinibe e a um destes outros dois medicamentos (88,108), não há evidência científica suficiente (estudos de fase II, estudo de fase III ou meta-análise de estudos de eficácia) para recomendar o uso do nilotinibe ou do dasatinibe para doentes que apresentem falha terapêutica ao uso de um destes fármacos.

c) Toxicidade:

Neutropenia grau 3-4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional (neutrófilos abaixo de $1.000/\text{mm}^3$):

- » Mesilato de imatinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que $1.500/\text{mm}^3$ e reiniciar com dose de 400 mg. Se houver recorrência da neutropenia grau 3-4, interromper e reiniciar com dose de 300 mg.
- » Dasatinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que $1.000/\text{mm}^3$. Na LMC em fase crônica, se



- a recuperação ocorrer em uma semana, reintroduzir na dose de 100 mg/dia; se ocorrer em mais de uma semana, reintroduzir na dose de 80 mg/dia. Na LMC em fase de transformação ou na fase blástica, se ocorrer nas seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea menor que 10% e menos que 5% de blastos, reintroduzir na dose de 140 mg/dia para o primeiro episódio, 100 mg/dia para o segundo episódio e 80 mg/dia para o terceiro episódio; se ocorrer após as seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea maior que 10% e com mais que 5% de blastos, interromper permanentemente o dasatinibe.
- » Nilotinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que 1.000/mm³; se a recuperação ocorrer em duas semanas, reintroduzir na dose recomendada; se ocorrer em mais de duas semanas, reintroduzir com dose de 400 mg/dia.

Trombocitopenia grau 3-4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional) (plaquetas abaixo de 50.000/ μ L):

- » Mesilato de imatinibe: interromper até plaquetometria maior que 75.000/mm³ e reiniciar com dose de 400 mg. Se houver recorrência da trombocitopenia grau 3-4, interromper e reiniciar com dose de 300 mg.
- » Dasatinibe: interromper até plaquetometria maior que 50.000/mm³. Se o primeiro episódio ocorrer nos primeiros dois meses de tratamento, reintroduzir na dose de 100 mg/dia; se ocorrer após o segundo mês ou se tratar do segundo episódio de trombocitopenia grau 3-4, reintroduzir na dose de 80 mg/dia. Em doentes com LMC em fase de transformação ou em fase blástica, interromper até plaquetometria maior que 20.000/mm³; se ocorrer nas seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea menor que 10% e menos que 5% de blastos, reintroduzir na dose de 140 mg/dia para o primeiro episódio, 100 mg/dia para o segundo episódio e 80 mg/dia para o terceiro episódio; se ocorrer após as seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea maior que 10% e com mais que 5% de blastos, interromper permanentemente o dasatinibe.
- » Nilotinibe: interromper até plaquetometria maior que 50.000/mm³; se a recuperação ocorrer em duas semanas, reintroduzir na dose recomendada; se ocorrer em mais de duas semanas, reintroduzir com dose de 400 mg/dia.

Havendo novo episódio de trombocitopenia após redução de dose, ou sangramento, a continuidade do tratamento com o medicamento fica a critério médico.

Toxicidade não hematológica:

- » Hepatotoxicidade (bilirrubinas 3 vezes acima do limite superior normal (LSN) ou AST ou ALT 5 vezes acima do LSN): suspender o medicamento até bilirrubinas 1,5 vez abaixo do LSN e AST e ALT 2,5 abaixo do LSN e reintroduzir com redução de dose (mesilato de imatinibe: 300 mg/dia, LMC fase crônica e 400 mg/dia, LMC fase de transformação ou blástica; nilotinibe: LMC em qualquer fase, 400 mg/dia). Não há orientação segura para uso do dasatinibe ou do nilotinibe na vigência de disfunção hepática.
- » Elevação de lipase ou amilase acima de 2 vezes o LSN: suspender o nilotinibe e reintroduzi-lo com dose reduzida (LMC em fase crônica: 300 mg/dia; LMC em fase de transformação: 400 mg/dia), quando os níveis de lipase e amilase forem iguais ou menores que 1,5 LSN.
- » Outra toxicidade não hematológica grau 3 ou 4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional: interrupção definitiva do tratamento em curso e mudança do esquema terapêutico.
- » Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod (OMS), evidência de má adesão ao tratamento ou agravamento de comorbidade devem motivar avaliação multiprofissional do doente e decisão compartilhada sobre a continuidade ou interrupção do tratamento.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento da LMC é contínuo e não é recomendada a tentativa de suspensão definitiva do tratamento com ITQ, mesmo obtida resposta citogenética completa/molecular completa de longa duração.

Orientações sobre cuidados pós-tratamento aplicam-se aos pacientes em remissão completa da doença, após TCTH-AL(45,109,110). A natureza dos cuidados vai depender de fatores individuais, devendo ser indicada uma rotina de

retorno ao hospital para consultas ambulatoriais frequentes nas semanas e meses seguintes ao término do tratamento.

A equipe médica fornecerá instruções específicas ao acompanhamento diário do doente, incluindo:

- » necessidade de uso de medicamentos para controle sintomático;
- » informações sobre o reconhecimento e a prevenção de infecções;
- » manifestações de anemia, que pode requerer tratamento medicamentoso ou transfusões de hemácias;
- » efeitos adversos de longo prazo dos esquemas de condicionamento para TCTH-AL, como catarata, infertilidade e câncer secundário; manifestações da doença crônica do enxerto versus hospedeiro, que pode afetar o fígado, pele ou o trato digestivo; e efeitos adversos de longo prazo de medicamentos utilizados para o tratamento de complicações do transplante;
- » manifestações de síndrome metabólica, condição clínica cujo risco está aumentado entre sobreviventes de LMC.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de leucemia mieloide crônica devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial/acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, freqüência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira linha maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - O mesilato de imatinibe (para uso em 1^a linha), padronizado neste Protocolo, é, hoje, adquirido pelo Ministério e fornecido pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por estes, aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Assim, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de outros medicamentos contra a leucemia mieloide crônica, observando o presente Protocolo, que eles, livremente, padronizem, adquiram e forneçam, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento, inclusive aqueles de 1^a linha terapêutica, compatíveis com o mesilato de imatinibe, seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos se encontram na tabela do SUS e são autorizados por APAC para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica do adulto:

CÓDIGO	DESCRIÇÃO
03.04.03.007-4	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica - Qualquer Fase - Controle Sangüíneo
03.04.03.011-2	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – 1ª Linha
03.04.03.022-8	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – 2ª Linha
03.04.03.012-0	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – 3ª Linha
03.04.03.015-5	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação – 1ª Linha
03.04.03.014-7	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação – 2ª Linha
03.04.03.013-9	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação – 3ª Linha
03.04.03.009-0	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica – 1ª linha
03.04.03.008-2	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica – 2ª linha
03.04.03.010-4	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica – 3ª Linha

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

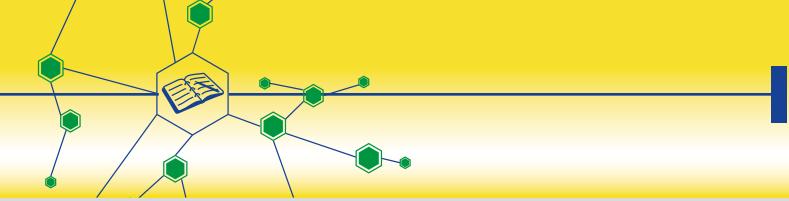
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado neste Protocolo.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bortolheiro TC, Chiattone CS. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(Suppl.1):3-7.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, S. JE, A. PS, H. S, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4a. ed. Lion: IARC 2008.
3. de Campos MG, Arantes Ade M, de Oliveira JS, Chauffaille Mde L. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. Leuk Res. 2010 Apr;34(4):542-4.
4. ABHH, SBP, SBP. Leucemia mieloide crônica. In: de Souza CA, Pagnano KBB, Bendit I, Conchon M, Freitas CMBM, Coelho AM, et al., eds. Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM 2012.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Condutas do INCA - Leucemia Mieloide Crônica. Rev Bras Cancerologia. 2003;49(1):5-8.
6. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. Blood. 1993 Jul 15;82(2):398-407.
7. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. Blood. 1994 Dec 15;84(12):4064-77.
8. ICSGCM. A prospective comparison of alpha-IFN and conventional chemotherapy in Ph+ chronic myeloid leukemia. Clinical and cytogenetic results at 2 years in 322 patients. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Haematologica. 1992 May-Jun;77(3):204-14.
9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
10. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
11. Xu Y, Wahner AE, Nguyen PL. Progression of chronic myeloid leukemia to blast crisis during treatment with imatinib mesylate. Arch Pathol Lab Med. 2004 Sep;128(9):980-5.
12. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid

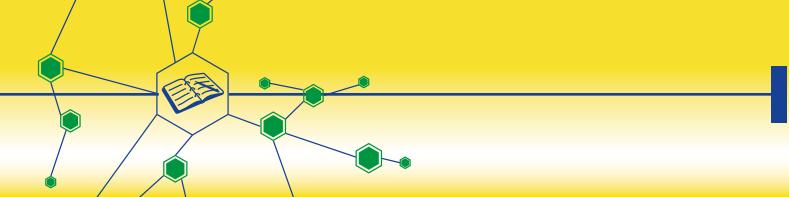
leukemia after failure of interferona-alpha treatment. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1039-43.

13. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 Jun;23(6):1054-61.
14. Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, Dong H, Elenitoba-Johnson K, Press R, et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2009 Jan;11(1):4-11.
15. Keating A, Wang XH, Laraya P. Variable transcription of BCR-ABL by Ph+ cells arising from hematopoietic progenitors in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1994 Apr 1;83(7):1744-9.
16. Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferona alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2401-9.
17. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferona alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2138-46.
18. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferona alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1423-32.
19. Muller MC, Gattermann N, Lahaye T, Deininger MW, Berndt A, Fruehauf S, et al. Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line therapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferona alpha/ara-C. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2392-400.
20. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferona and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.
21. Cortes J, De Souza C, Ayala-Sanchez M, Bendit I, Best-Aguilera C, Enrico A, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer*. 2010 Nov 1;116(21):4991-5000.
22. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousset P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5143-50.
23. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4136-47.
24. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4933-8.
25. Abbott BL. Dasatinib: from treatment of imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia to treatment of patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Clin Ther*. 2012 Feb;34(2):272-81.
26. Santos FP, Kantarjian H, Fava C, O'Brien S, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Clinical impact of dose reductions and interruptions of second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(3):303-12.
27. Breccia M, Tiribelli M, Alimena G. Tyrosine kinase inhibitors for elderly chronic myeloid leukemia patients: A systematic review of efficacy and safety data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Oct;84(1):93-100.
28. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2012 Feb;28(2):213-9.
29. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):398-404.
30. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.



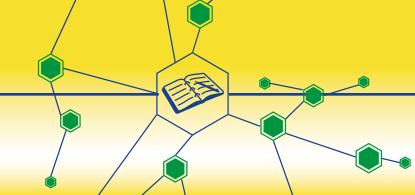
31. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
32. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2011 Oct 27;118(17):4541-6; quiz 759.
33. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4260-5.
34. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumur I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med.* 2012;3:51-76.
35. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012 Feb 2;119(5):1123-9.
36. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chromic myeloid leukemia. *Blood.* 2012 Aug 28.
37. Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, Guo A, et al. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun;27(6):1263-71.
38. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Shan J, Ravandi F, Kadia T, et al. Impact of treatment end point definitions on perceived differences in long-term outcome with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 10;29(23):3173-8.
39. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012 Oct;26(10):2172-5.
40. Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012;16(22):1-410.
41. Collaboration CAT. Autologous stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of six randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2007 Feb;33(1):39-47.
42. Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ, Hasford J, Goldman JM, Heimpel H, et al. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferona for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood.* 1998 Mar 1;91(5):1810-9.
43. Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb HJ, Hasford J, Gratwohl A, Heimpel H, et al. Interferona-alpha before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood.* 1999 Dec 1;94(11):3668-77.
44. BRASIL, Ministério da Saúde. Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portaria GM/MS Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.
45. Reiter E, Greinix HT, Keil F, Brugger S, Rabitsch W, Schulenburg A, et al. Long-term follow-up of patients after related- and unrelated-donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol.* 1999 Nov;78(11):507-13.
46. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferona, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999 Sep 1;94(5):1517-36.
47. Olsson-Stromberg U, Simonsson B, Ahlgren T, Bjorkholm M, Carlsson K, Gahrton G, et al. Comparison of busulphan, hydroxyurea and allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in chronic myeloid leukaemia: BMT prolongs survival. *Hematol J.* 2004;5(6):462-6.
48. de Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica.* 2005 Feb;90(2):232-7.

49. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, Giralt S, Andersson BS, Giles F, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. *Cancer.* 2007 Jul 15;110(2):340-4.
50. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer.* 2007 Apr 15;109(8):1556-60.
51. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood.* 2010 Mar 11;115(10):1880-5.
52. CMLTCG. Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):573-6.
53. Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferona-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet.* 1995 Jun 3;345(8962):1392-7.
54. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferona-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood.* 1995 Aug 1;86(3):906-16.
55. BCSG. Low-dose interferona-alpha 2b combined with hydroxyurea versus hydroxyurea alone for chronic myelogenous leukemia. The Benelux CML Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 1996 May;17 Suppl 3:S19-20.
56. Hehlmann R, Heimpel H, Hossfeld DK, Hasford J, Kolb HJ, Löffler H, et al. Randomized study of the combination of hydroxyurea and interferona alpha versus hydroxyurea monotherapy during the chronic phase of chronic myelogenous leukemia (CML Study II). The German CML Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 1996 May;17 Suppl 3:S21-4.
57. Shepherd PC, Richards SM, Allan NC. Progress with interferona in CML--results of the MRC UK CML III study. *Bone Marrow Transplant.* 1996 May;17 Suppl 3:S15-8.
58. CMLTCG. Interferona alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Nov 5;89(21):1616-20.
59. BCSG. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferona-alpha 2b for chronic myeloid leukemia. The Benelux CML Study Group. *Blood.* 1998 Apr 15;91(8):2713-21.
60. Ohnishi K, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, Dohy H, et al. A long term follow-up of a randomized trial comparing interferona-alpha with busulfan for chronic myelogenous leukemia. The Kouseisho Leukemia Study Group. *Leuk Res.* 1998 Sep;22(9):779-86.
61. Giles FJ, Shan J, Chen S, Advani SH, Supandiman I, Aziz Z, et al. A prospective randomized study of alpha-2b interferona plus hydroxyurea or cytarabine for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukemia: the International Oncology Study Group CML1 study. *Leuk Lymphoma.* 2000 Apr;37(3-4):367-77.
62. Tothova E, Fricova M, Kafkova A, Stecova N, Guman T, Raffac S, et al. Hematological and cytogenetic response of interferona alpha 2b alone and combined interferona alpha plus cytarabine as a first-line treatment in chronic myeloid leukemia. *Neoplasma.* 2000;47(2):125-8.
63. Tothova E, Fricova M, Stecova N, Svorcova E, Guman T, Raffac S, et al. (The 6M 12M trial--study of the effectiveness and tolerance of treatment in chronic myeloid leukaemia with a combination of interferona alfa and cytarabine). *Vnitr Lek.* 2000 Jul;46(7):391-4.
64. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, et al. A randomized study of interferona-alpha versus interferona-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002 Mar 1;99(5):1527-35.
65. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Hochhaus A, Metzgeroth G, Maywald O, et al. Randomized comparison



- of interferona alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferona alpha and hydroxyurea. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1529-37.
66. Kuhr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, Linkesch W, Seewann H, Fridrik M, et al. A randomized study comparing interferona (IFN alpha) plus low-dose cytarabine and interferona plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). *Leuk Res*. 2003 May;27(5):405-11.
67. Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, Heimpel H, Heinze B, Schmeil A, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia - prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2444-53.
68. Buesche G, Freund M, Hehlmann R, Georgii A, Ganser A, Hecker H, et al. Treatment intensity significantly influencing fibrosis in bone marrow independently of the cytogenetic response: meta-analysis of the long-term results from two prospective controlled trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004 Sep;18(9):1460-7.
69. Deenik W, van der Holt B, Verhoef GE, Schattenberg AV, Verdonck LF, Daenen SM, et al. High-vs low-dose cytarabine combined with interferona alfa in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. A prospective randomized phase III study. *Ann Hematol*. 2007 Feb;86(2):117-25.
70. Penarrubia MJ, Odriozola J, Gonzalez C, Massague I, Miguel A, Gonzalez San Miguel JD, et al. A randomized study of intermediate as compared with high doses of interferona-alpha for chronic myeloid leukemia: no differences in cytogenetic responses. *Ann Hematol*. 2003 Dec;82(12):750-8.
71. Kluin-Nelemans HC, Buck G, le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH, et al. Randomized comparison of low-dose versus high-dose interferona-alfa in chronic myeloid leukemia: prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and HOVON groups. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4408-15.
72. Michallet M, Maloisel F, Delain M, Hellmann A, Rosas A, Silver RT, et al. Pegylated recombinant interferona alpha-2b vs recombinant interferona alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: a phase III study. *Leukemia*. 2004 Feb;18(2):309-15.
73. Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, Abdulkadyrov K, Nair K, Raghunadharao D, et al. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferona-alpha-2a (40 kD) (Pegasys) versus interferona alpha-2a (Roferon-A) in patients with treatment-naive, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007 Mar;48(3):497-505.
74. Chomel JC, Turhan AG. Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy. *Oncotarget*. 2011 Sep;2(9):713-27.
75. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest*. 2010 Jul;120(7):2254-64.
76. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, O'Brien SG, Mone M, Rudoltz M, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):551-60.
77. Petzer AL, Wolf D, Fong D, Lion T, Dyagil I, Masliak Z, et al. High-dose imatinib improves cytogenetic and molecular remissions in patients with pretreated Philadelphia-positive, BCR-ABL-positive chronic phase chronic myeloid leukemia: first results from the randomized CELSG phase III CML 11 "ISTAHit" study. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):908-13.
78. Breccia M, Alimena G. The current role of high-dose imatinib in chronic myeloid leukemia patients, newly diagnosed or resistant to standard dose. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Sep;12(13):2075-87.
79. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2381-8.
80. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, Haznedaroglu I, Porkka K, Abruzzese E, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood*. 2009 May 7;113(19):4497-504.
81. Gafter-Gvili A, Leader A, Gurion R, Vidal L, Ram R, Shacham-Abulafia A, et al. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients--systematic review and meta-analysis. *Am J*

- Hematol. 2011 Aug;86(8):657-62.
- 82. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 20;29(12):1634-42.
 - 83. Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;60(1):35-44.
 - 84. Yin OQ, Gallagher N, Fischer D, Zhao L, Zhou W, Leroy E, et al. Effects of nilotinib on single-dose warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics: a randomized, single-blind, two-period crossover study in healthy subjects. *Clin Drug Investig.* 2011;31(3):169-79.
 - 85. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19):3204-12.
 - 86. Latagliata R, Breccia M, Castagnetti F, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, et al. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk Res.* 2011 Sep;35(9):1164-9.
 - 87. Li J, Xu G, Yu S, He L, Guo L. Dasatinib treatment for imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukaemia. *J Int Med Res.* 2011;39(2):337-47.
 - 88. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3852-61.
 - 89. de Lavallade H, Punnilalingam S, Milojkovic D, Bua M, Khorashad JS, Gabriel IH, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br J Haematol.* 2008 May;141(5):745-7.
 - 90. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Vidal-Senmache G, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer.* 2009 Jun 1;115(11):2482-90.
 - 91. Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, Rix U, Baumgartner C, Bohm A, et al. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. *Eur J Clin Invest.* 2009 Dec;39(12):1098-109.
 - 92. Breccia M, Latagliata R, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, Castagnetti F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica.* 2011 Oct;96(10):1457-61.
 - 93. Tanaka C, Yin OQ, Sethuraman V, Smith T, Wang X, Grouss K, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Feb;87(2):197-203.
 - 94. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia.* 2012 May;26(5):959-62.
 - 95. Etienne G, Milpied B, Rea D, Rigal-Huguet F, Tulliez M, Nicolini FE. (Guidelines for the management of nilotinib (Tasigna)-induced side effects in chronic myelogenous leukemia: recommendations of French Intergroup of CML (Fi-LMC group)). *Bull Cancer.* 2010 Aug;97(8):997-1009.
 - 96. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006 Sep 15;108(6):1809-20.
 - 97. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Soverini S. Response definitions and European Leukemianet Management recommendations. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Sep;22(3):331-41.
 - 98. Buno I, Wyatt WA, Zinsmeister AR, Dietz-Band J, Silver RT, Dewald GW. A special fluorescent in situ hybridization technique to study peripheral blood and assess the effectiveness of interferon therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1998 Oct 1;92(7):2315-21.
 - 99. Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, O'Brien S, Tam C, Koller C, et al. Long-term outcome of patients with chronic



myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood*. 2009 Sep 3;114(10):2037-43.

100. Chu S, Xu H, Shah NP, Snyder DS, Forman SJ, Sawyers CL, et al. Detection of BCR-ABL kinase mutations in CD34+ cells from chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission on imatinib mesylate treatment. *Blood*. 2005 Mar 1;105(5):2093-8.
101. Corbin AS, La Rosee P, Stoffregen EP, Druker BJ, Deininger MW. Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4611-4.
102. Willis SG, Lange T, Demehri S, Otto S, Crossman L, Niederwieser D, et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood*. 2005 Sep 15;106(6):2128-37.
103. Khorashad JS, Anand M, Marin D, Saunders S, Al-Jabary T, Iqbal A, et al. The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. *Leukemia*. 2006 Apr;20(4):658-63.
104. Sherbenou DW, Wong MJ, Humayun A, McGreevey LS, Harrell P, Yang R, et al. Mutations of the BCR-ABL-kinase domain occur in a minority of patients with stable complete cytogenetic response to imatinib. *Leukemia*. 2007 Mar;21(3):489-93.
105. Mahon FX, Belloc F, Lagarde V, Chollet C, Moreau-Gaudry F, Reiffers J, et al. MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood*. 2003 Mar 15;101(6):2368-73.
106. Zhang WW, Cortes JE, Yao H, Zhang L, Reddy NG, Jabbour E, et al. Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3642-9.
107. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1208-15.
108. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):497-9.
109. an Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr;32(3):171-9.
110. Jung HS, Myung SK, Kim BS, Seo HG. Metabolic syndrome in adult cancer survivors: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Feb;95(2):275-82.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE HIDROXIUREIA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de HIDROXIUREIA para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- » diminuição temporária das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » melhora temporária da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de hidroxiureia na gravidez; portanto, caso engravidar, devo avisar imediatamente o médico;
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com hidroxiureia;
- » a hidroxiureia é excretada no leite humano. Pelo o potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;
- » efeitos adversos da hidroxiureia - depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia); estomatite, anorexia, náusea, vômitos, diarreia e constipação; erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, ulceração da pele, hiperpigmentação, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas e alopecia em alguns pacientes após vários anos de terapia de manutenção diária (longa duração) com a hidroxiureia; câncer de pele tem sido raramente observado; letargia, raros casos de cefaleia, tontura, desorientação, alucinações e convulsões; elevação dos níveis séricos de ácido úrico, ureia e creatinina; Febre, calafrios, mal-estar, astenia e elevação de enzimas hepáticas; raramente pode ocorrer reações pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos, fibrose e dispneia).
- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.
- » Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____	Data: _____	
Nome do paciente: _____		
Cartão Nacional de Saúde: _____		
Nome de responsável legal: _____		
Documento de identificação do responsável legal: _____		
Assinatura do responsável legal ou do paciente		
Médico responsável: _____	CRM: _____	UF: _____
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALFA- INTERFERONA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de Interferona Alfa para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de interferona alfa na gravidez; portanto, caso engravidie, devo avisar imediatamente o médico. No entanto, o interferona alfa pode ser a opção mais segura de tratamento caso ocorra gravidez, em comparação com os medicamentos antineoplásicos alternativos.
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com interferona alfa;
- » não existe dados sobre a excreção do interferona alfa no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e pelo o potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;
- » efeitos adversos do interferona alfa - Sintomas gerais: a maioria dos pacientes apresenta sintomas semelhantes aos de gripe, tais como: fadiga, febre, calafrios, anorexia, mialgia, cefaleia, artralgias e sudorese. Estes sintomas são geralmente reduzidos ou eliminados pelo uso do paracetamol e tendem a diminuir com a continuação do tratamento, embora esta possa levar à letargia, fraqueza e fadiga. Trato gastrintestinal: anorexia, náuseas, vômitos, alterações do paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dor abdominal leve a moderada, constipação, flatulência; foram relatados casos isolados de reativação de úlcera péptica e sangramento gastrintestinal sem risco de vida para o paciente; alterações das funções hepáticas, caracterizadas por elevação de transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase lática e bilirrubina. Sistema nervoso: parestesia, tontura, vertigem, distúrbios visuais, diminuição da capacidade mental, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, como ansiedade e nervosismo, e distúrbios do sono; complicações raras incluem comportamento suicida, sonolência profunda, convulsões, coma, reações adversas cerebrovasculares, impotência transitória e retinopatia isquêmica. Sistemas cardiovascular e pulmonar: episódios de hipotensão e hipertensivos passageiros, edema, cianose, arritmias, palpitações e dor no peito; tosse e dispneia de caráter moderado raramente foram observadas. Pele, mucosas e anexos: reações cutâneas no local da administração, reagravamento de herpes labial, exantema, prurido, ressecamento cutâneo e das mucosas, rinorreia, epistaxe e alopecia. Raramente observou-se diminuição da função renal, elevações dos níveis séricos de ureia, creatinina e ácido úrico. Pode ocorrer leucopenia transitória, trombocitopenia e anemia.
- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____ Data: _____
Nome do paciente: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____
Nome de responsável legal: _____
Documento de identificação do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável:

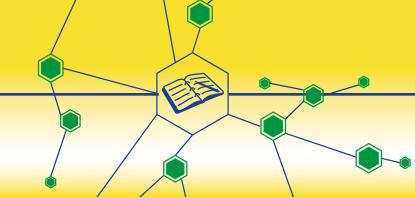
CRM:

UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

MESILATO DE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de MESILATO DE IMATINIBE para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC).

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo;
- » melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » o mesilato de imatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- » o mesilato de imatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contraceção adequados durante a terapia com mesilato de imatinibe;
- » o mesilato de imatinibe é excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- » efeitos adversos: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia, cãibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia são frequentes. Raramente ocorrem derrame pleural, ascite, edema pulmonar e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial, desidratação, hiperuricemias, hipocalêmias, gota, hipofosfatemia, hipercalemia, hiponatremia, depressão, ansiedade, diminuição da libido, confusão mental, hemorragia cerebral, síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, sonolência, enxaqueca, comprometimento da memória, edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia vítreo, glaucoma, vertigem, zumbido, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, taquicardia, pericardite, tamponamento cardíaco, hematoma, hipertensão, hipotensão, rubor, extremidades frias, tromboembolismo, fibrose pulmonar, pneumonite intersticial, hemorragia gastrintestinal, melena, ascite, úlcera gástrica, gastrite, eructação, boca seca, colite, diverticulite, obstrução intestinal, pancreatite, icterícia, hepatite, hiperbilirrubinemia, insuficiência hepática, petéquias, sufusão, aumento da sudorese, urticária, onicoclase, reações de fotossensibilidade, púrpura, hipotrofose, queilite, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele, psoríase, dermatite esfoliativa, erupções bolhosas, angioedema, erupção cutânea vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), dor ciática, rigidez articular e muscular, necrose avascular, osteonecrose de quadril, insuficiência renal, dor renal, polaciúria, hematúria, ginecomastia, edema escrotal, menorragia, dor no mamilo e disfunção sexual.
- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do mesilato de imatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____ Data: _____

Nome do paciente: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____

Nome de responsável legal: _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável:

CRM:

UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

DASATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de DASATINIBE para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC).

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo;
- » melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » o dasatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- » o dasatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com dasatinibe;
- » o dasatinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- » as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico: dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios.
- » efeitos adversos muito frequentes (afetam mais de 1 doente em cada 10): Infecções, incluindo infecção bacteriana, viral e fungica; Coração e pulmões: falta de ar, tosse; Problemas digestivos: diarreia, náuseas e vômitos; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: erupção na pele, febre, inchaço em volta das mãos e dos pés, dores de cabeça, sensação de cansaço ou fraqueza, hemorragia; Dor: dores musculares, dor abdominal (barriga); Os exames podem mostrar: baixo número de plaquetas, baixo de número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia, líquido em volta dos pulmões.
- » efeitos adversos frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 100): Infecções: pneumonia, infecção viral por herpes, infecção das vias respiratórias superiores, infecção grave do sangue ou dos tecidos (incluindo desfechos fatais); Coração e pulmões: palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção cardíaca, pressão arterial elevada, pressão sanguínea aumentada nas artérias que fornecem sangue aos pulmões; Problemas digestivos: perda do apetite, alteração do paladar, acúmulo de líquido no abdome, inflamação do cólon (intestinos), prisão de ventre, azia, ulceração na boca, gastrite; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: aumento de peso por retenção de líquidos, inchaço (edema) generalizado, perda de peso, sensação de formigamento, prurido, pele seca, acne, inflamação da pele, ruído persistente nos ouvidos, queda de cabelo, transpiração excessiva, alterações da visão (incluindo visão turva e visão distorcida), secura ocular, hematomas (manchas arroxeadas), depressão, insônia, vermelhidão, tonturas, sonolência; Dor: dor nas articulações, fraqueza muscular, dor no peito, dor em volta das mãos e dos pés, arrepios, rigidez nos músculos e nas articulações, espasmos musculares; Os exames podem mostrar: líquido em volta do coração, líquido nos pulmões, arritmia, neutropenia febril, alterações em todas as células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, níveis elevados de ácido úrico no sangue.
- » efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 1.000): Coração e pulmões: ataque cardíaco (incluindo desfechos fatais), inflamação da membrana que reveste o coração (pericardite), ritmo cardíaco irregular, dor no peito por falta de fornecimento de sangue ao coração (angina), pressão arterial baixa, estreitamento das vias respiratórias que pode provocar dificuldades em respirar, asma; Problemas digestivos: inflamação do pâncreas, úlcera péptica, inflamação do tubo digestivo, abdome (barriga) inchado, fissura na pele do canal anal, dificuldade em engolir, inflamação da vesícula biliar, bloqueio dos ductos biliares; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: reações alérgicas, incluindo nódulos vermelhos e moles na pele (eritema nodoso), ansiedade, confusão, alterações do humor, diminuição do desejo sexual, desmaios, tremor, inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor, uma doença na pele caracterizada por placas vermelhas, moles e bem definidas, acompanhadas de febre de início rápido e elevação do número de células brancas no sangue (dermatose neutrofílica febril aguda), sensibilidade à luz, alteração na coloração da pele, inflamação do tecido subcutâneo, úlceras na pele, bolhas na pele, alterações nas unhas, alterações nos pés e mãos, insuficiência renal, aumento da frequência em urinar, aumento das mamas nos homens, menstruações irregulares, desconforto e fraqueza geral, intolerância à temperatura; Dor: inflamação das veias que pode provocar vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão; Cérebro: perda de memória; Os exames podem mostrar: resultados

anormais nos testes sanguíneos e possível diminuição da função dos rins, pela destruição rápida de células tumorais (síndrome de lise tumoral), níveis baixos de albumina no sangue, hemorragia no cérebro, atividade elétrica irregular do coração, aumento do coração, inflamação do fígado, presença de proteínas na urina, creatinafosfoquinase aumentada (uma enzima normalmente encontrada no coração, no cérebro e nos músculos esqueléticos).

- » efeitos adversos raros (afetam 1 a 10 doentes em cada 10.000): Coração e pulmões: aumento do ventrículo direito no coração, inflamação do músculo do coração, conjunto de condições que resultam na interrupção do fornecimento de sangue ao músculo cardíaco (síndrome coronariana aguda); Problemas digestivos: obstrução do intestino; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: convulsões, inflamação do nervo ótico que pode provocar perda total ou parcial da visão, diminuição da visão, manchas azul-arroxeadas na pele; Cérebro: AVC (acidente cerebrovascular), episódio temporário de disfunção neurológica provocado por perda de fluxo sanguíneo, paralisia do nervo facial; Os exames podem mostrar: produção insuficiente de células vermelhas do sangue.
- » outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: inflamação dos pulmões, alterações nos vasos sanguíneos que fornecem sangue aos pulmões e coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (trombose).
- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do dasatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome de responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do responsável legal ou do paciente		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE NILOTINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de NILOTINIBE para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC).

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo;
- » melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » o nilotinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica e de transformação, mas não em fase blástica;
- » o nilotinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com nilotinibe;
- » o nilotinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- » as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico: aumento de peso rápido, inchaço das mãos, tornozelos, pés ou face; dor no peito, pressão arterial elevada, ritmo cardíaco irregular, coloração azul nos lábios, língua ou pele; dificuldade em respirar, tosse, chiado no peito, inchaço dos pés ou pernas; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios; visão turva, perda de visão; dor abdominal, náuseas, obstipação, abdome distendido; pele e olhos amarelos, urina de cor escura; sede excessiva, elevado volume urinário, aumento do apetite com perda de peso, cansaço; dor, desconforto, fraqueza ou cãibras nos músculos das pernas, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam, e mudanças visíveis de cor (azulada ou palidez) ou diminuição da temperatura afetando todo um membro (perna ou braço) ou sua extremidade (dedos dos pés e das mãos).

Se sentir qualquer um destes efeitos, informe o seu médico imediatamente.

- » efeitos adversos muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes): dores de cabeça; cansaço; dor muscular; prurido, eritema, urticária; náuseas; nível elevado de bilirrubina no sangue (disfunção hepática); nível elevado de lipase no sangue (disfunção pancreática).
- » efeitos adversos frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes): diarreia, vômitos, desconforto abdominal, desconforto gástrico após as refeições, flatulência, inchaço ou distensão do abdome; dor óssea, dor nas articulações, espasmos musculares, dor nas extremidades, dor nas costas, dor ou desconforto num lado do corpo; irritação, inchaço, secreção, prurido ou vermelhidão nos olhos, olhos secos; vermelhidão da pele, pele seca, acne, verrugas, diminuição da sensibilidade da pele; perda de apetite, alterações do paladar, aumento de peso; perda de cabelo; tontura, insônia, ansiedade; suores noturnos, sudorese excessiva; palpitações (sensação de batimento car).
- » efeitos adversos pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes): lesões dolorosas na pele; inchaço nas pálpebras; sangramento do nariz; sintomas gripais; sensação de formigamento ou adormecimento na pele; alterações visuais; sensação de alteração de temperatura do corpo (incluindo sensação de calor e sensação de frio); placas espessadas da pele vermelhas e descamação.
- » outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: perda de memória, humor alterado ou depressivo, perda de energia, sensação geral de mal-estar; infecção bacteriana da pele; monilíase oral; bolhas, quistes na pele, pele oleosa, adelgaçamento da pele, manchas escuras da pele, descoloração da pele; sensibilidade aumentada da pele; sensibilidade dentária, hemorragia (sangramento), sensibilidade e aumento do tamanho das gengivas; boca seca, garganta inflamada e aftas; tremores; dor e inchaço de articulações (gota); fraqueza muscular; inconsciência; dificuldade e dor ao urinar, sensação exagerada de necessidade de urinar; produção de urina frequente, cor anormal da urina; sensação de endurecimento do peito, períodos menstruais extensos, inchaço dos mamilos; dores de cabeça graves, acompanhadas por náuseas, vômitos

e sensibilidade à luz; azia; desenvolvimento mamário nos homens; síndrome das pernas inquietas (uma vontade irresistível de mover uma parte do corpo, normalmente as pernas, acompanhada por sensações desconfortáveis).

- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.
- » Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do nilotinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____ Data: _____

Nome do paciente: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____

Nome de responsável legal: _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável:

CRM:

UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B NO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 956, de 26 de setembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para linfoma difuso de grandes células B (“Diffuse Large B-Cell Lymphoma”): (systematic review (ti) OR meta-analysis (pt) OR meta-analysis (ti) OR systematic literature review (ti) OR (systematic review (tiab) AND review (pt)) OR consensus development conference (pt) OR practice guideline (pt) OR cochrane database syst rev (ta) OR acp journal club (ta) OR health technol assess (ta) OR evid rep technol assess summ (ta)) OR ((evidence based(ti) OR evidence-based medicine (mh) OR best practice* (ti) OR evidence synthesis (tiab)) AND (review (pt) OR diseases category(mh) OR behavior and behavior mechanisms (mh) OR therapeutics (mh) OR evaluation studies(pt) OR validation studies(pt) OR guideline (pt))) OR ((systematic (tw) OR systematically (tw) OR critical (tiab) OR (study selection (tw)) OR (predetermined (tw) OR inclusion (tw) AND criteri* (tw)) OR exclusion criteri* (tw) OR main outcome measures (tw) OR standard of care (tw) OR standards of care (tw)) AND (survey (tiab) OR surveys (tiab) OR overview* (tw) OR review (tiab) OR reviews (tiab) OR search* (tw) OR handsearch (tw) OR analysis (tiab) OR critique (tiab) OR appraisal (tw) OR (reduction (tw)AND (risk (mh) OR risk (tw)) AND (death OR recurrence))) AND (literature (tiab) OR articles (tiab) OR publications (tiab) OR publication (tiab) OR bibliography (tiab) OR bibliographies (tiab) OR published (tiab) OR unpublished (tw) OR citation (tw) OR citations (tw) OR database (tiab) OR internet (tiab) OR textbooks (tiab) OR references (tw) OR scales (tw) OR papers (tw) OR datasets (tw) OR trials (tiab) OR meta-analy* (tw) OR (clinical (tiab) AND studies (tiab)) OR treatment outcome (mh) OR treatment outcome (tw))) NOT (letter (pt) OR newspaper article (pt) OR comment (pt)).

Entre 103 referências encontradas, as 64 mais recentes (últimos cinco anos) foram selecionadas para revisão, das quais foram incluídos 22 estudos clínicos e meta-análises referentes a tratamento; e não foram considerados 20 estudos de ciência básica ou pré-clínica; 13 artigos sobre doenças fora do escopo deste Protocolo; 7 revisões narrativas ou estudos opinativos; e 2 textos sobre produtos sem registro na ANVISA.

2 INTRODUÇÃO

Os linfomas (Doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. Os Linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos compreendem um grupo biológica e clinicamente heterogêneo de hemopatias malignas. Destes, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGC B) é o mais comum, correspondendo a cerca de 40% dos novos casos diagnosticados e a cerca de 30% de todos os casos de LNH. Juntamente com o Linfoma de Burkitt, o LDGC B é dos mais incidentes em indivíduos HIV positivos(1-4).

O LDGC B pode-se manifestar nos linfonodos ou sítios extra-nodais, como osso, pele, tireoide, trato gastrointestinal (TGI), sistema nervoso central (SNC) e testículo. A taxa de resposta completa (RC) a diversos tratamentos do LDGC B, encontrada em muitos estudos, varia entre 70% e 80%; e, há 25 anos, o tratamento padrão, com um índice de cura dos doentes adultos com LDGC B de 30% a 40%, é o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona)(5-7).

Consultores: Jane de Almeida Dobbin e Carlos Chiatonne

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal químérico contra o antígeno CD 20 presente na superfície dos linfócitos B normais e neoplásicos, que, quando associado ao CHOP (R-CHOP), conforme demonstrado estatisticamente, aumenta os percentuais de RC, de SLD e de sobrevida global (SG). Os resultados estatísticos conhecidos de pesquisas feitas com o R-CHOP mostram um aumento de 20,6% na taxa de RC e uma diminuição de 31% no risco de morte em 04 anos. Um estudo da University of British Columbia (Vancouver, Canadá) mostrou que doentes com linfomas agressivos de célula B tratados com R-CHOP tiveram uma melhora absoluta de 18% na sobrevida livre de doença (SLD) em 02 anos e de 25% na sobrevida global (SG), quando comparado aos esquemas semelhantes ao CHOP, resultando numa diminuição de aproximadamente 50% no risco de morte nos primeiros 02 anos do diagnóstico(8-10).

As taxas de SLD e SG dos doentes tratados com o R-CHOP permanecem estatisticamente superiores no seguimento de 05 anos. Em revisões sistemáticas envolvendo doentes de LDGC B, o uso associado na quimioterapia com finalidade curativa apresentou um impacto de mais de 11% de probabilidade de sobrevida em 36 meses. Quando comparados CHOP versus R-CHOP, os seguintes resultados se apresentaram no estudo GELA (idosos): 53% versus 36% vivos em 07 anos; no estudo E4494 (idosos): 74% versus 63% vivos em 02 anos; e no estudo MinT (adultos): 95% versus 86% vivos. A quimioterapia com Rituximabe, no Canadá, aumentou a sobrevida em 2 anos para idosos (67% vs 40%) e adultos (87% vs 69%) com LDGC B(11-13).

Não se recomenda o uso de Rituximabe em doentes de LDGC B com anti-HIV positivo, mesmo em associação a terapia anti-retroviral muito ativa e antibioticoterapia profilática, particularmente se os doentes apresentam contagem baixa de linfócitos CD4(14,15).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C83.3 Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células, reticulossarcoma ou sarcoma de células reticulares.

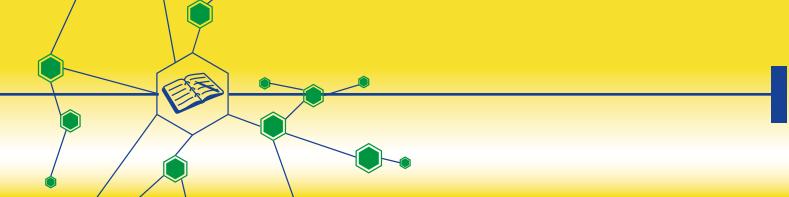
4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico de LDGC B é estabelecido pela biopsia do tumor e, ao exame imuno-histoquímico ou de citometria de fluxo, a identificação de抗ígenos de linfócitos B (CD 19, 20, 22 e 79a), CD 45 e IgM de superfície(3,6,16).

Os seguintes exames são necessários para a avaliação inicial do doente e da extensão da doença (estadiamento):

- » Exame físico;
- » Hemograma completo com contagem de plaquetas e reticulócitos;
- » Teste de Coombs;
- » Desidrogenase lática sérica;
- » Beta-2-microglobulina;
- » Exame sorológico para hepatite do tipo B e C;
- » Exame sorológico para HIV;
- » Biopsia de medula óssea;
- » Tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdômino-pélvica ou Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT); e
- » Exame do líquor em caso de infiltração linfomatosa da medula óssea, SNC ou estrutura na cabeça e pescoço.

O sistema de estadiamento preconizado é dado pela classificação - TNM – Classificação de Tumores Malignos – UICC (Ann Arbor)(17), em quatro estágios tumorais (estadios):



ESTÁDIO	EXTENSÃO DA DOENÇA	SUBESTÁDIO
I	Cadeia linfonodal única. Localização/órgão extralinfático único, localizado.	IE
II	Duas ou mais cadeias linfonodais, mesmo lado do diafragma. Local/órgão extra-linfático único, localizado, com seus linfonodos regionais, com ou sem outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma.	IIE
III	Cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma com ou sem local/órgão extra-linfático único, localizado.	IIIE
	Baço.	IIIS
	Ambos.	IIIE+S
IV	Comprometimento difuso ou multifocal de órgão(s) extra-linfático(s) com ou sem linfonodo(s) regional(ais); órgão extra-linfático isolado e linfonodos não regionais.	
Qualquer	Sem perda de peso/febre/sudorese.	A
	Com perda de peso/febre/sudorese.	B

Com a finalidade de estimar prognóstico, recomenda-se registrar o número de fatores de risco segundo o Índice Prognóstico Internacional (IPI), entre os seguintes: Idade maior do que 60 anos, estágio III ou IV, acometimento de mais de um sítio extra-nodal, perfomance status maior do que 2 e dosagem sérica de desidrogenase láctica além do limite máximo normal.

De acordo com o número de fatores presentes, classificam-se os seguintes grupos de risco(2,6):

- » Baixo risco: 0 ou 1 fator de risco;
- » Risco intermediário-baixo: 2 fatores de risco;
- » Risco intermediário-alto: 3 fatores de risco;
- » Alto risco: 4 ou 5 fatores de risco.

O IPI foi desenvolvido a partir de informações históricas sobre o tratamento de doentes com linfoma antes da introdução do rituximabe. Para doentes tratados com esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo este medicamento, um agrupamento mais simples fornece boa discriminação prognóstica(18):

- » Baixo risco: nenhum fator de risco;
- » Risco intermediário: 1 ou 2 fatores de risco;
- » Alto risco: 3, 4 ou 5 fatores de risco.

Nos doentes com LDGC e infecção por HIV, o diagnóstico prévio de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA) e presença de 3 ou mais fatores de risco pelo IPI parecem indicar pior prognóstico(4).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade de 18 ou mais anos.
- » Diagnóstico inequívoco de LDGC B.

Nota: Doentes com LDGC B com menos de 18 anos devem ser avaliados e tratados segundo protocolos institucionais.

6 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

6.1 QUIMIOTERAPIA DE 1^a LINHA

6.1.1 CHOP

- » Ciclofosfamida – 750mg/m² – EV - Dia 1
- » Doxorrubicina – 50mg/m² – EV – D1
- » Vincristina – 1,4mg/m² (máximo de 2mg) – EV – D1
- » Prednisona – 40mg/m² – VO – D1 a D5

Intervalo de 21 dias

Total de ciclos = 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo. Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.

NOTA: O CHOP aqui descrito, caracterizado como CHOP-21, pode ser substituído pelo CHOP-14. Embora haja outros esquemas quimioterápicos de 1^a linha, o CHOP deve ser considerado o de escolha(5).

6.1.2 R-CHOP

Indicado para doentes com mais de 18 anos de idade e diagnóstico histopatológico de LDGC B CD 20 positivo de novo (ou seja, sem ser por evolução de outro tipo de linfoma), excluindo-se linfoma primário cerebral; em estágio III ou IV, ou em estádio I ou II com sintomas B ou com doença volumosa (maior do que 7,5 cm); sem tratamento prévio; e com resultado de exame sorológico negativo para HIV e incompatível com hepatite tipo B e tipo C ativa(9,10). O Rituximabe não é indicado se o CHOP é contra-indicado.

O esquema terapêutico consiste no CHOP (o mesmo do item 6.1.1) associado ao rituximabe (375mg/m² – EV – D1 – antes dos demais quimioterápicos), administrado em intervalo de 21 dias por um total de seis (se se alcançar RC ao 4º ciclo) a oito ciclos (se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo). Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.

6.2 QUIMIOTERAPIA DE 2^a LINHA

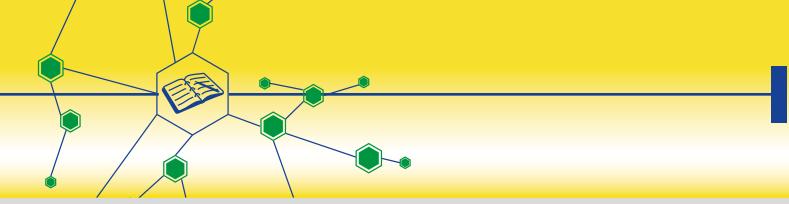
Indicada em caso de ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de RC após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1^a linha, ou à primeira recidiva, utilizando-se esquemas terapêuticos como DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE, com objetivo de identificar casos de doença sensível à quimioterapia e que possam se beneficiar de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (7,19-21).

O total de ciclos é 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo, porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia. O número total de ciclos dependerá da resposta clínica obtida, tolerância do paciente e tratamento subsequentemente indicado – transplante de células-tronco hematopoéticas ou radioterapia.

6.3 QUIMIOTERAPIA DE 3^a LINHA

Indicada com intuito paliativo em casos selecionados, quando houver ausência de resposta, progressão clínica ou recidiva após a quimioterapia de 2^a linha em doente com capacidade funcional classificada como Zubrod 0, 1 ou 2(19,22). Utiliza-se esquema terapêutico não utilizado anteriormente como de 2^a linha.

Total de ciclos = 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após os 06 ciclos. Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.



6.4 FATOR ESTIMULANTE DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS

Reservado para os casos de doentes intensamente neutropênicos, em intervalo de quimioterapia (fora do nadir) e impedidos de receber a quimioterapia programada(23). Caso as neutropenias (fora do nadir) se repetirem em pelo menos dois ciclos consecutivos, comprovadas por hemograma, pode-se adotar o tratamento profilático com o fator estimulante.

6.5 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

A indicação de TCTH autólogo se faz para doentes com recidiva sensível à quimioterapia de 2^a linha, medicamente aptos para o procedimento.

O uso do rituximabe no tratamento inicial não limita a indicação de TCTH, mas pacientes primariamente refratários ou com recidiva resistente ao tratamento de 2^a linha não se beneficiam desta modalidade terapêutica. A obtenção de células-tronco para o procedimento pode ser feita da medula óssea (punção aspirativa) ou, preferencialmente, a partir do sangue periférico (aférese)(25-27).

As indicações e os procedimentos de TCTH devem observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante em vigor no Brasil.

6.6 RADIOTERAPIA

A radioterapia não é uma modalidade terapêutica de uso estabelecido para doentes com LDGC B, ficando a sua utilização a critério das condutas adotadas nos serviços(28,29).

NOTA 1: Embora ainda sem evidência consistente de efetividade, a quimioterapia intratecal profilática tem sido indicada no tratamento inicial ou da doença recidivada, em casos de estádio IV, massa paravertebral e acometimento primário de sítios na cabeça.

NOTA 2: Esgotadas as possibilidades terapêuticas descritas no item 6, o atendimento do doente assume caráter palliativo e deve ser privilegiado o controle de sintomas e a preservação da qualidade de vida.

7 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

7.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

O exame físico e os exames complementares de resultado anormal à avaliação inicial do doente e da extensão da doença (estadiamento) devem ser repetidos para a avaliação da resposta terapêutica ao final do 4º ciclo (se o doente apresentar RC ao exame físico) e do último ciclo da quimioterapia planejada (6º, se alcançada RC ao 4º ciclo, ou 8º, se não alcançada RC ao 4º ciclo), sendo a resposta terapêutica assim estabelecida:

- » Resposta Completa (RC) - Quando há o desaparecimento total da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.
- » Resposta Parcial (RP) - Quando se observa uma redução de, no mínimo, 50% da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.
- » Doença Estável (DE) - Redução inferior a 50% ou aumento inferior a 25%. Sem aparecimento de novas lesões.
- » Progressão de Doença (PD) - Aumento de 25%, ou mais, no tamanho de uma ou mais lesões, comparado à avaliação prévia, ou aparecimento de uma nova lesão.

NOTA 1: Define-se como Recidiva o reaparecimento de lesão antiga ou o aparecimento de nova lesão, após o alcance de resposta completa.

NOTA 2: A TC é o exame de imagem padrão para avaliar a resposta terapêutica, podendo ser substituída pela PET-CT, se disponível na avaliação final, ao término da quimioterapia.

7.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de:

- » Graus de toxicidade 3 e 4, conforme os parâmetros mensuráveis do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional.
- » Capacidade funcional do doente, também mensurada como medida dos graus de toxicidade 3 e 4, utilizando-se os critérios propostos pelo Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG.
- » Ausência de resposta após o 4º ou o 8º ciclo.
- » Progressão de doença.
- » Falta de aderência ao tratamento.

8 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O acompanhamento pós-tratamento para doentes com LDGC-B visa à identificação e tratamento de complicações do tratamento e recidivas da doença. Apesar de potencialmente curável, 10% a 65% dos pacientes apresentarão recidiva da doença, a depender do estádio clínico e do IPI; quando a recidiva ocorre após um ano do tratamento, recomenda-se a repetição da biópsia para confirmar o tipo histopatológico do linfoma. Após o tratamento, deve-se atentar para o rastreamento de infertilidade, hipotiroidismo (irradiação do pescoço), cárie e doença periodontal (irradiação da boca e glândulas salivares), mielodisplasia e neoplasias malignas secundárias, tais como leucemia mieloide aguda, câncer de mama, melanoma e câncer do colo uterino(6,34,35).

Inexiste evidência inquestionável de que exames de imagem no paciente em remissão completa possam melhorar a sobrevida com o diagnóstico precoce de recaída. Além do mais, algumas alterações de imagem podem levar a resultado falso positivo, passando esses exames a representarem fonte de ansiedade. Assim, exame de imagem deve ser solicitado conforme os achados anormais ao exame físico, na suspeita de recaída. A PET-CT não deve ser indicada no acompanhamento de doentes com LBGC B tratados.

Além de vacinação anual para influenza e antipneumocócica a cada cinco anos, recomenda-se:

A cada 3 meses, por dois anos e semestral no terceiro ano:

- » Exame físico, atentando em especial para os linfonodos superficiais, pele, tireoide, tórax e abdome; e
- » Hemograma e dosagem de desidrogenase lática sérica; e
- » Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), se houve irradiação do pescoço.

A cada 6 meses, no quarto e quinto ano de seguimento:

- » Exame físico, atentando em especial para os linfonodos superficiais, pele, tireoide, tórax e abdome; e
- » Hemograma e dosagem de desidrogenase lática sérica.

Anualmente, no quarto e quinto ano de seguimento:

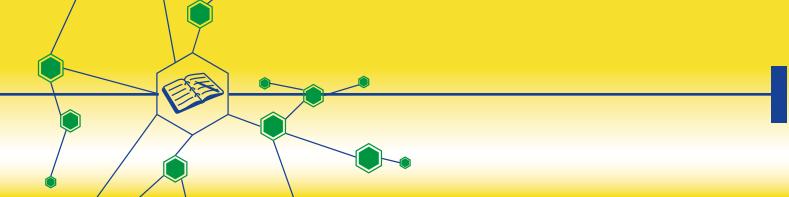
- » Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), se houve irradiação do pescoço.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados



à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com linfoma difuso de grandes células B:

- 03.04.06.013-5 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de graus de malignidade intermediário ou alto – 1^a linha
- 03.04.06.022-4 - Quimioterapia de linfoma difuso de grandes células B – 1^a linha (excludente com o procedimento 03.04.06.013-5 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Grau Intermediário ou Alto – 1^a linha)
- 03.04.06.011-9 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 2^a linha
- 03.04.06.012-7 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 3^a linha

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica) e análise dos percentuais de LDGC B entre o total de LNH de graus intermediário e alto e entre o total de todos os procedimentos de LNH.

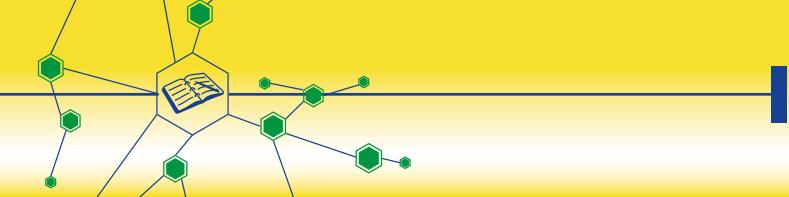
Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico (LDGC B e CD 20 positivo); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, Bonadonna G, Bloomfield CD, Rudders RA, et al. The Non-Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas. Ann Intern Med. 1988 Dec 15;109(12):939-45.
2. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):987-94.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol. 2000;11 Suppl 1:3-10.
4. Tanaka PY, Pracchia LF, Bellesso M, Chamone DA, Calore EE, Pereira J. A prognostic score for AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma in Brazil. Ann Hematol. 2009 Jun 4.

5. Hallack Neto AE, Pereira J, Beitler B, Chamone DA, Llacer PD, Dulley FL, et al. Results of CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Oct;39(10):1315-22.
6. Jost L. Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 2:ii55-6.
7. Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(6):393-408.
8. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5027-33.
9. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, 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 May;7(5):379-91.
10. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):235-42.
11. Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med.* 2008;59:237-50.
12. Hill M, Kyle F. NHL (diffuse large B-cell lymphoma). *Clin Evid (Online).* 2010;2010.
13. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2010;49(1):3-12.
14. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005 Sep 1;106(5):1538-43.
15. Levine AM. HIV-associated lymphoma. *Blood.* 2010 Apr 15;115(15):2986-7.
16. Costa FPS, Pereira FG, Vassalo J, Freitas LLL, Lorand-Metzel I. A utilidade da citologia por punção com agulha fina aliada a imunofenotipagem no diagnóstico dos linfomas não-Hodgkin. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(1):16-20.
17. International Union Against Cancer. TNM: classificação de tumores malignos, 6a. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p.
18. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):1857-61.
19. Seshadri T, Kuruvilla J, Crump M, Keating A. Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(3):259-67.
20. Gisselbrecht C, Mounier N. Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2004 Feb;31(1 Suppl 2):12-6.
21. Prichard M, Harris T, Williams ME, Densmore JJ. Treatment strategies for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Apr;10(6):983-95.
22. Salminen E, Nikkanen V, Lindholm L. Palliative chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology.* 1997 Mar-Apr;54(2):108-11.
23. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005 Jul;3(4):557-71.
24. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1342-8.



25. Baldissera R, Bigni R, Neto AEH, Dias DF, Souza RA, Chiatcone CS, et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(Supl.1):106-14.
26. Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, Irwin FD, Lazarus HM, Omel J, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1):20-47 e30.
27. Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, Kang T, Dean R, Advani A, et al. Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(2):262-6.
28. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):86-92.
29. Akoum R, Brihi E, Saade M, Hanna T, Chahine G. Salvage abdominal irradiation for refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Ther.* 2007 Jul-Sep;3(3):143-9.
30. Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2010;15(7):750-9.
31. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1906-14.
32. Terasawa T, Nagai H. Current clinical evidence on interim fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography for advanced-stage Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(11):1750-2.
33. Hosein PJ, Lossos IS. The evolving role of F-FDG PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *European J Clin Med Oncol.* 2010 Feb;2(1):131-8.
34. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v172-4.
35. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(5):308-18.

LINFOMA FOLICULAR

Portaria SAS/MS nº 1.051, de 10 de outubro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/11/2013 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para linfoma folicular (“lymphoma, follicular”(MeSH Terms) OR (“lymphoma”(All Fields) AND “follicular”(All Fields)) OR “follicular lymphoma”(All Fields) OR (“follicular”(All Fields) AND “lymphoma”(All Fields))) AND (Clinical Trial, Phase III(ptyp) OR Randomized Controlled Trial(ptyp) OR Meta-Analysis(ptyp)). Pesquisa adicional não identificou outros artigos relevantes em consultas às bases LILACS e HTA/Biblioteca Cochrane usando o termo “linfoma folicular” (“lymphoma, follicular”).

Entre 186 artigos encontrados e selecionados para revisão, foram incluídos 97 estudos clínicos e revisões sistemáticas e não foram considerados 36 artigos sobre medicamentos não registrados no pela ANVISA; 24 artigos sobre doenças fora do escopo destas Diretrizes, 20 artigos sobre pesquisas epidemiológicas sem cunho diagnóstico ou terapêutico; 7 revisões narrativas ou estudos opinativos; e 2 estudos de ciência básica ou pré-clínica. Foram ainda consultados artigos clássicos sobre a epidemiologia e história natural da doença. No total, 119 referências foram utilizadas e acrescidas três publicações do Ministério da Saúde: incidência do câncer no Brasil, versão nacional da classificação de tumores malignos e recomendação da CONITEC sobre rituximabe no linfoma folicular, todas devidamente referidas nestas Diretrizes.

2 INTRODUÇÃO

Os linfomas não Hodgkin (LNH) respondem por cerca de 2,5% de todos os tumores malignos diagnosticados no Brasil, excluindo-se o câncer de pele não melanótico de pele (1). O número estimado de casos novos da doença em 2014, no Brasil, é de 9.790, com distribuição equilibrada por gênero (razão de masculinidade de 1,02). Inexistem dados nacionais sobre a prevalência dos diferentes subtipos de LNH, mas estatísticas internacionais dão conta que entre 22% e 40% dos LNH são linfomas foliculares (LF), dependendo do sistema usado para classificá-los (22% utilizando a classificação REAL), com idade ao diagnóstico entre 60 e 65 anos (2). Dados de registros de base populacional nos Estados Unidos indicam que a incidência anual do LF aumentou 0,5% ao ano entre 1992 e 2001, com estimativa de incidência de 3,18 casos/100.000 pessoas-anو (3).

O LF é uma doença indolente, recidivante e de evolução crônica. A maior parte dos doentes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevida média é de cerca de 8-10 anos (4-6). As manifestações clínicas podem incluir febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga e massa em topografia de cadeia de linfonodos, bem como falência da hematopose. Muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos ao diagnóstico. A doença é considerada incurável, exceto em poucos casos de pacientes diagnosticados em estágio inicial.

A história natural do LF é heterogênea, e os pacientes apresentam caracteristicamente períodos de remissão com duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão da doença necessitam tratamento antineoplásico. Alguns pacientes têm doença indolente que apresenta pouca ou nenhuma progressão ao longo de várias décadas. A presença de linfadenopatia (linfonodomegalia) é variável, e os pacientes podem

Consultores: Flavia Dias Xavier, Marcos Antonio dos Santos, Martha Mariana de Almeida Santos Arruda e Jane de Almeida Dobbin

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

apresentar remissões espontâneas e prolongadas (4). Assim, certos pacientes podem permanecer em seguimento por período variável, sob observação clínica, e mesmo nunca necessitarem de radioterapia ou de um tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, ao longo dos anos, 20%-30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF (7).

Os objetivos do cuidado do doente com LF são reduzir o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, menos comumente, a finalidade curativa. A cada sucessiva recidiva e re-tratamento, os períodos livres de progressão da doença e a sobrevida diminuem. Índices prognósticos podem ajudar a discriminar grupos de doentes com riscos diferentes para evolução desfavorável, auxiliando a decisão terapêutica. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha para doentes sintomáticos incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes, com ou sem corticoesteróide. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções para tratamento de primeira linha. O tratamento de doentes com doença recorrente ou refratária consiste em poliquimioterapia, muitas vezes contendo antraciclinas ou análogos nucleosídeos. Doentes que respondem ao tratamento de segunda linha podem ser candidatos a intensificação de dose da terapia antineoplásica, com resgate por transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo, ou a transplante de medula óssea alogênico após condicionamento de intensidade reduzida.

A assistência integral ao doente com LF requer que toda decisão terapêutica em um caso específico seja preferencialmente parte de um plano de cuidado de longo prazo, definido após análise de todas as evidências clínicas, laboratoriais, radiológicas (de imagem) e patológicas da doença. Sabe-se que muitas modalidades terapêuticas estão disponíveis, mas o uso de algumas delas pode comprometer futuras escolhas, por exemplo, o emprego de análogos de nucleosídeos e a coleta de células-tronco autólogas. Também deve ser ponderado o risco de complicações no longo prazo, tais como infertilidade, cardiotoxicidade, síndromes mielodisplásicas e outros cânceres secundários, dada a sobrevida cada vez mais prolongada de muitos pacientes (8,9).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

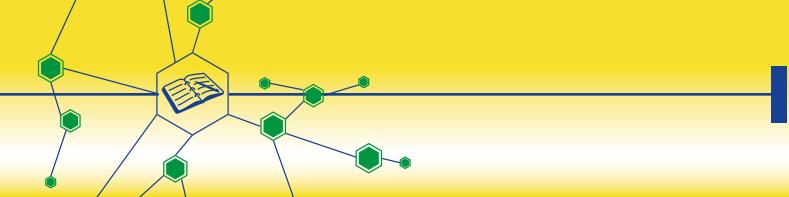
- » C82.0 Linfoma não-Hodgkin, pequenas células clivadas, folicular.
- » C82.1 Linfoma não-Hodgkin, misto, de pequenas e grandes células clivadas, folicular.
- » C82.2 Linfoma não-Hodgkin, grandes células, folicular.
- » C82.7 Outros tipos de linfoma não-Hodgkin, folicular.
- » C82.9 Linfoma não-Hodgkin, folicular, não especificado.

4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico é baseado na histopatologia, preferencialmente pelo estudo de material obtido por uma biópsia excisional de linfonodo, inclusive com exame de imuno-histoquímica. Mesmo que as células do LF possam ser detectadas em espécimes de citologia (10), sendo possível confirmação da origem clonal por reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização in situ fluorescente (FISH) ou por citometria de fluxo em alguns casos, a aspiração com agulha fina não é um método diagnóstico apropriado. Todos os casos de LF exigem um diagnóstico histopatológico para se classificar o tumor e para excluir a transformação da doença para outro padrão celular de linfoma, como o difuso de grandes células B ou o linfoblástico.

4.1 MORFOLOGIA

O LF é uma neoplasia de células B, derivadas de células de centros germinativos (folículo). Os linfonodos acometidos mostram a substituição da arquitetura normal por folículos neoplásicos de tamanho uniforme, pobres em macrófagos e com zonas do manto mal formadas. Centros germinaisreativos contêm uma mistura de centroblastos e centrócitos organizados em zonas bem definidas, enquanto que os centros germinativos no LF contêm uma população



monomórfica, geralmente de centrócitos, e carecem de qualquer evidência de zoneamento. O LF pode apresentar padrão histológico focalmente folicular, folicular e difuso, ou mesmo completamente difuso (11):

- » Padrão folicular: arquitetura com predomínio (acima de 75%) de arranjos foliculares;
- » Padrão folicular e difuso: arranjos foliculares em 25% a 75% do tecido;
- » Padrão focalmente folicular: arranjos foliculares em menos de 25% do tecido;
- » Padrão difuso: ausência de arranjos foliculares no tecido.

As células entre os folículos formam o componente interfolicular do LF (12). Estas células são normalmente pequenos centrócitos e podem mostrar diferença fenotípica em relação às células neoplásicas dentro dos folículos. Cerca de metade de todos os casos de LF apresentam acometimento da medula óssea ao diagnóstico (13), normalmente constituído por agregados de tecido linfóide paratrabecular, com células exibindo a morfologia das células do centro folicular.

4.2 IMUNO-HISTOQUÍMICA

O exame imuno-histoquímico das células tumorais é positivo em praticamente todos os casos na superfície celular para CD19, CD20, CD10 e a imunoglobulina monoclonal, bem como há expressão citoplasmática de proteína Bcl-2. Os linfócitos centrofoliculares normais expressam marcadores de linhagem de células B e os抗ígenos CD10 e Bcl-6, mas são Bcl-2 negativos. O componente interfolicular do LF (12) e a doença na medula óssea muitas vezes apresentam baixa expressão ou perda destes marcadores. A arquitetura folicular pode ser confirmada pela identificação da rede de células dendríticas foliculares subjacente marcadas com o CD21. O LF de alto grau (grau 3) pode perder a expressão de CD10 e Bcl-2, embora permaneça com a marcação do BCL6 (14).

4.3 EXAMES MOLECULARES

No nível molecular, o LF apresenta uma translocação genética característica, que recoloca o gene anti-apoptose BCL2 de modo adjacente a um gene promotor de imunoglobulinas, o que conduz à superexpressão da proteína Bcl-2. Esta translocação cromossômica t(14;18)(q32;q21) é vista em cerca de 90% dos casos (15) e pode ser detectada por PCR ou por FISH utilizando uma sonda para o gene BCL2 (16). Em alguns casos, especialmente no LF grau 3, pode haver uma translocação alternativa envolvendo o gene BCL6 (17,18), cuja detecção não é essencial para o planejamento terapêutico.

4.4 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora o LF seja normalmente disseminado no momento do diagnóstico e indolente na sua evolução clínica, tem sido reconhecido que a agressividade clínica e o risco de transformação para linfoma difuso de grandes células B (LDGC-B) aumentam proporcionalmente com o número de centroblastos ("células grandes") e a fração de células em proliferação. Assim, o LF é classificado, para fins de planejamento terapêutico e prognóstico, com base no número de centroblastos presentes no espécime patológico: LF grau 1-2, até 15 centroblastos por campo de maior aumento; grau 3A, acima de 15 centroblastos, centrócitos presentes; e grau 3B, acima de 15 centroblastos, ausência de centrócitos (11). O LF grau 3B apresenta perfil genético, imunofenotípico e comportamento clínico tais que podem ser considerados como variante folicular do LDGC-B (17,19).

A classificação por estes critérios pode apresentar problemas em alguns casos. A identificação histológica de centroblastos nem sempre é simples; a contagem do número absoluto de centroblastos de um campo de alta potência x40, em 10 folículos, é morosa e propensa a erro. Casos difíceis incluem aqueles com morfologia atípica, aqueles que não possuem uma arquitetura folicular e em que a imunoexpressão de BCL2 é negativa. Biópsias por agulha podem obter espécimes que consistem apenas de áreas difusas do LF ou predominantemente do componente interfolicular. Assim, é recomendável que os casos sejam submetidos a revisão central de rotina por perito em hematopatologia.

O diagnóstico diferencial do LF inclui a doença/linfoma de Hodgkin (DH) com predominância linfocitária, linfoma leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma de células do manto (LCM) e linfoma de zona marginal (LZM). Os nódulos linfocitários na DH podem conter linfócitos pequenos e dispersos, em vez de apresentar células centrofoliculares. A

LLC cursa com infiltrados linfocitários B que são CD5, CD23 e CD10 positivos e negativos para BCL6. O LCM tem uma aparência monomórfica, e as células expressam CD5 e ciclina D1. O LZM nodal pode infiltrar os folículos pré-existentes, podendo ser necessário o uso de métodos moleculares para se excluir uma translocação BCL2 (20). O LF em áreas extranodais pode formar lesões linfoepiteliais (21), assemelhando-se ao tecido linfóide associado à mucosa (MALT), lembrando-se ainda que o linfoma MALT pode apresentar áreas de proliferação de células dendríticas foliculares, que podem mimetizar o LF, mas o linfoma MALT é CD10 e BCL6 negativo, e não apresenta translocação envolvendo BCL2 aos métodos moleculares (22).

5 AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO

A avaliação após o diagnóstico de LF deve permitir a determinação do estágio tumoral, pela correta identificação dos sítios e volumes de doença, e a aplicação de sistemas de escores prognósticos, que fornecem uma base racional para o tratamento.

O exame da medula óssea é considerado essencial na avaliação e estadiamento do LF, bem como, oportunamente, após a terapia. A infiltração linfocitária paratrabecular está normalmente associada com o LF, mas também tem sido descrita nos casos LZM e LCM. No entanto, estas doenças apresentam estruturas foliculares com centro germinativo normal (23). A positividade para CD10 e Bcl-2 nos folículos descarta o LZM e negatividade para CD5 e ciclina D1 afasta LCM. É importante observar o padrão folicular e paratrabecular do acometimento medular pelo LF, e a presença de pequenos agregados linfóides no interstício, na ausência de envolvimento paratrabecular, denota uma natureza benigna (24).

5.1 ESTADIAMENTO

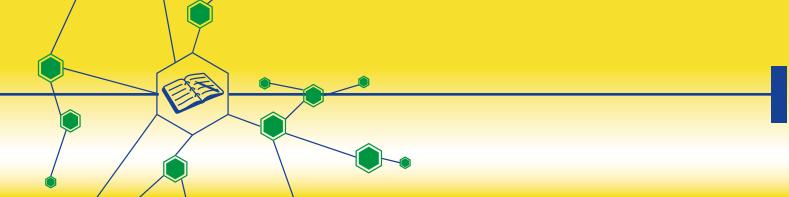
O estadiamento clínico do LF é realizado pelos critérios de Ann Arbor (os adotados pela Classificação TNM/UICC - União Internacional Contra o Câncer), modificados na conferência de Cotswolds, que mantém o agrupamento clínico e patológico em quatro estágios (Ann Arbor/TNM) e inclui informações sobre o significado prognóstico da doença volumosa (indicado por uma designação X) e do acometimento de um sítio ou órgão extralinfático (indicado por uma designação E). As designações A e B indicam a ausência ou a presença de sintomas constitucionais, respectivamente, e que se correlaciona com a resposta ao tratamento e prognóstico (25):

- » Estágio I: doença restrita a uma única cadeia de linfonodos (I) ou a único órgão ou localização extralinfática (IE);
- » Estágio II: doença acomete duas ou mais cadeias de linfonodos no mesmo lado do diafragma (II) ou acometimento localizado de um único órgão ou localização extralinfática e seu(s) linfonodo(s) regional(ais), com ou sem acometimento de outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma (IIE);
- » Estágio III: doença acomete cadeias de linfonodos em ambos os lados do diafragma (III), que pode também ser acompanhado pelo acometimento localizado de um órgão ou localização extralinfática relacionada (IIIE), ou acometimento do baço (IIIS), ou de ambos (IIIE+S);
- » Estágio IV: doença acomete um ou múltiplos sítios extralinfáticos, com ou sem acometimento linfonodal associado, ou acomete uma área extranodal com acometimento linfonodal não regional;
- » Descritor X: presença de massa tumoral maior que 10 centímetros;
- » Descritor E: acometimento extranodal por contiguidade ou único local isolado da doença extranodal;
- » Descritor A ou B: ausência (A) ou presença (B) de sintomas “B” - perda inexplicada de peso maior que 10%, febre inexplicada e sudorese noturna.

5.2 ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

Na avaliação clínica dos doentes é útil computar o Índice Prognóstico Internacional do LF (FLIPI), obtido a partir de cinco variáveis associadas com maus resultados clínicos em um estudo multicêntrico de 1.795 casos novos de LF diagnosticados entre 1985 e 1992 (26). São fatores de risco (1 ponto para cada variável presente):

- » Idade acima de 60 anos;
- » Estágio III ou IV;



- » Nível de hemoglobina menor que 12 g/dL;
- » Nível de desidrogenase láctica (DHL) acima do limite superior da normalidade; e
- » Presença de quatro ou mais sítios nodais de doença.

As seguintes categorias de risco foram descritas com o uso do escore FLIPI:

- » Baixo risco (escore 0 ou 1) – taxa de SG em 10 anos estimada em 70%;
- » Risco intermediário (escore 2) – sobrevida em 10 anos de 50%; e
- » Alto risco (escore 3, 4 ou 5) – sobrevida em 10 anos de 35%.

Outros modelos prognósticos podem ser usados, como o escore FLIPI2, que propõe a substituição dos fatores estágio tumoral, nível de DHL e número de sítios nodais do escore FLIPI pela dosagem de beta-2 microglobulina, infiltração de medula óssea e maior diâmetro linfonodal, (27). Mesmo tendo sido elaborado a partir de dados clínicos de doentes tratados antes da introdução do rituximabe (28), o escore FLIPI permanece com capacidade de discriminação prognóstica para pacientes que receberam esquemas de quimioterapia com esse medicamento, como o R-CHOP (29,30).

5.3 EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de eleição para avaliar a extensão da doença no LF (31). O exame por TC deve incluir o pescoço, tórax, abdome e pelve e se estender a partir da base do crânio para a sínfise púbica. Imagem do sistema nervoso central não é realizada rotineiramente. O exame requer a administração oral de contraste para diferenciar entre alças intestinais e massas nodais abdominais e entre os vasos sanguíneos e os nódulos linfáticos, podendo aumentar a sensibilidade para a detecção de doença extranodal no fígado e no baço. A TC pode ser usada para identificar o tipo de lesão mais apropriado para biópsia e para auxiliar o radiologista na localização de lesões durante biópsias percutâneas por agulha. Assim, TC de pescoço, tórax, abdome e pelve, com uso de contraste oral e intravenoso sempre que não haja contra-indicação médica, devem ser realizadas após o diagnóstico, para estadiamento.

Ressonância magnética (RM)

A RM é a imagem de escolha quando há suspeita de acometimento do sistema nervoso central (SNC) por LF, incluindo o cérebro, medula espinhal e leptomeninges, casos em que se faz necessário complementar pelo exame citológico do líquor. Infiltração do SNC por LF clinicamente manifesta é um evento incomum, tardio na história natural da doença, ocorrendo em até 3% dos casos (32,33). O uso de contraste intravenoso (gadolínio) aumenta a sensibilidade do exame e deve ser considerado em doentes com um elevado risco de doença no sistema nervoso central e em que uma RM foi negativa (34).

Ultra-sonografia (US)

A US é de valor limitado no estadiamento de LF. Ela permite avaliar linfonodomegalia cervical, em torno do eixo celíaco, hilo esplênico, porta hepática e nas regiões inguinais, podendo demonstrar doença no fígado e no baço. No entanto, todo o retroperitônio, mediastino e espaço retrofaríngeo não podem ser avaliados.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)

A imangenologia funcional pela tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodeoxiglicose (PET-CT) é uma técnica que pode substituir o uso da TC no estadiamento de doentes com LF (35). Há evidências de que a maioria dos sítios de doença no LF é visualizada no PET-CT, independentemente do grau histopatológico, o que pode permitir, em comparação com TC, maior precisão na definição da extensão da doença nodal e a detecção de locais inesperados de acometimento extranodal (36,37). No entanto, permanece indefinido o significado clínico de sítios exígios de doença encontrados com o PET-CT, mas não à TC (38). O método tem um valor limitado para a detecção de LF na

medula óssea e não substitui para esta finalidade a biópsia deste tecido (36,39,40), bem como não permite avaliar acometimento intestinal, dada a captação de glicose pelo tecido normal deste órgão (40). Portanto, os resultados do PET-CT não devem ser usados exclusivamente para decisões sobre o tratamento. O exame presta-se ainda para avaliar a presença de doença residual após o tratamento, condição que confere um pior prognóstico ao doente (41).

Exames laboratoriais

Outros exames complementares auxiliam o planejamento terapêutico, sendo requisitos para o estadiamento e pontuação de escores prognósticos ou parte da boa prática clínica, permitindo a detecção de condições clínicas relevantes relacionadas ao paciente e comorbidades específicas, e incluem (27,42,43):

- » Avaliação do padrão de doença cardíaca, respiratória ou outra condição clínica relevante, para determinar a aptidão do paciente para um tratamento específico;
- » Hemograma, se possível com imunofenotipagem por citometria de fluxo quando houver linfocitose;
- » Bioquímica sérica: ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, ácido úrico e fosfato, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas, gammaglutamiltransferase e desidrogenase láctica (DHL);
- » Dosagem sérica de beta-2 microglobulina, imunoglobulinas e quantificação da banda monoclonal se presente;
- » Testes sorológicos para a hepatite B e C;
- » Teste sorológico para HIV;
- » Teste de gravidez, nas mulheres em idade fértil.

Exames citogenéticos ou moleculares de medula óssea não devem ser considerados na rotina, mas podem ser úteis onde houver incerteza diagnóstica.

6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade de 18 ou mais anos.
- » Diagnóstico definitivo de linfoma folicular.

Doentes com LF menores de 18 anos devem ser avaliados e tratados segundo protocolos institucionais de oncopediatria.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de LF devem ser atendidos em hospitais habilitados na alta complexidade em oncologia e que possuam porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

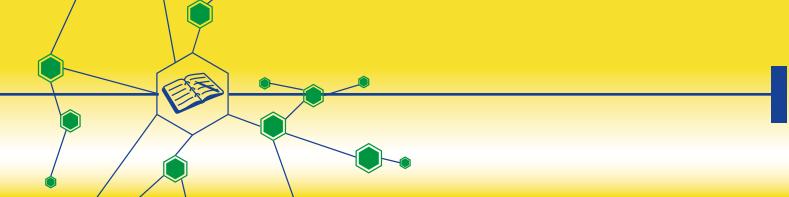
8 TRATAMENTO

As opções terapêuticas diferem segundo a classificação histológica do tumor, visto que o LF grau 3B comporta-se biologicamente como o linfoma difuso de grandes células B e como tal deve ser tratado (5,17-19), embora não codificado. A conduta a seguir aplica-se aos LF grau 1, 2 ou 3A.

Doentes com LF podem ser simplesmente acompanhados e não necessitar de quimioterapia antineoplásica até ocorrência de sintomas, sinais de aumento da massa tumoral ou acometimento da função de outro órgão, extralinfático, pelo linfoma. As indicações para a terapia sistêmica (estágio III/IV ou estágio I/II X; categorias de risco intermediário e alto) incluem:

- » Sintomas (febre, suores noturnos, perda de peso, mal-estar, dor);
- » Linfonodomegalia significativa (massa maior que 7 cm, mais que três cadeias nodais acometidas ou linfonodomegalia maior que 3 cm rapidamente progressiva);
- » Esplenomegalia, com baço além de 6 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, hiperesplenismo ou dor local;
- » Acometimento orgânico iminente (risco de compressão, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite); ou
- » Citopenias no sangue periférico secundárias à infiltração da medula óssea.

Na ausência dessas condições, a conduta recomendada é expectante (“espera vigilante”), com avaliações clínicas a cada 3-6 meses, podendo se considerar irradiação nodal como tratamento exclusivo (44-46).



8.1 DOENÇA EM ESTÁGIO INICIAL (ESTÁGIO I OU II)

É importante obter tanta informação quanto possível para se excluir o diagnóstico de doença mais avançada, que resultaria em mudança no planejamento terapêutico. O índice FLIPI também deve ser registrado nesse grupo de doentes (47).

Vigilância clínica

Inexistem estudos de fase III comparando nenhuma terapia com o tratamento imediato de pacientes com LF em estágio inicial. Uma análise retrospectiva de 43 pacientes com LF em estágio IA e IIA grau 1/2 sugere que esta é uma conduta aceitável, com taxa de SG em 10 anos de 8 %, que não é inferior à dos doentes tratados com radioterapia (48). Neste estudo, 56% dos pacientes ainda não haviam recebido qualquer terapia por 10 anos. Outro estudo de observação clínica isolada de 26 pacientes com LF em estágio I e cujo tumor havia sido totalmente retirado na biópsia (49), a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 82,5%, sugerindo que uma conduta expectante em pacientes com LF em estágio I é razoável, especialmente se há preocupações com efeitos colaterais da irradiação do campo envolvido, como a preservação da fertilidade em mulheres jovens, evitação da xerostomia ou a manutenção da capacidade funcional de idosos frágeis.

Radioterapia

O LF é uma doença radiosensível e a irradiação nodal é o tratamento padrão nos estágios iniciais, ou seja, I e II. Relatos na literatura confirmam altas taxas de resposta, com cerca de 80% dos pacientes obtendo controle da doença por 5 e 10 anos, podendo inclusive ser terapêutica curativa isolada (50-52). Quando há recaída, esta se dá usualmente do lado de fora do campo irradiado (53,54). Na doença avançada (estágios III e IV), a irradiação de sítios nodais de doença volumosa, após quimioterapia inicial, pode conferir maior sobrevida livre de progressão (SLP) e maior sobrevida global, com toxicidade aceitável (55,56).

A radioterapia de campo envolvido é o tratamento padrão. As doses convencionais de 30 a 45 Gy, que foram utilizadas no passado são agora reconhecidas como superiores à necessária para o controle local da doença, podendo ser recomendada a dose de 24 Gy em 12 frações. Doses mais baixas, como 4 Gy em duas frações são empregadas para palição ou re-tratamento (57-59).

Quimioterapia e radioterapia

Como a maioria das recaídas ocorre fora do campo de radiação e é vista em até 50% dos pacientes, alguns doentes podem se beneficiar de uma terapia seqüencial (quimioterapia e radioterapia).

Há dados limitados e conflitantes até a data, predominantemente anteriores à introdução do rituximabe no armamentário terapêutico do LF (60). Em uma série prospectiva de pacientes com LF em estágio I tratados, diversas condutas de tratamento inicial (observação clínica, radioterapia, quimioterapia e radioterapia, mono- ou poliquimioterapia com rituximabe) resultaram em resultados semelhantes, desafiando o paradigma de que a radioterapia deva ser o tratamento padrão para esta apresentação. Idealmente, um ensaio clínico randomizado teria de ser conduzido para comparar essas várias opções terapêuticas, mas é improvável que ocorra pelo tamanho grande da amostra necessária e a raridade de eventos nesta população de pacientes (2). Porém, tendo em vista o risco aumentado de mielodisplasia relacionada à terapia e de neoplasias secundárias, observado após terapias intensivas, recomenda-se cautela na indicação de terapia sistêmica para doentes com LF em estágio inicial. Por isso, nestas Diretrizes não se recomenda tratamento sistêmico para doentes com LF em estágio inicial, uma vez que a segurança e o benefício clínico não estão demonstrados no longo prazo.

8.2 DOENÇA EM ESTÁGIO AVANÇADO (III ou IV)

8.2.1 - DOENTE ASSINTOMÁTICO

Três estudos randomizados mostraram que não há vantagem, em termos de SG, para o tratamento imediato de pacientes com LF em estágio avançado, quando assintomáticos, em comparação com uma conduta de espera

vigilante, em termos de SG (44,45,61) ou sobrevivência por causa específica (44). Os seguintes critérios do *Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires* (GELF) (61) foram usados para identificar doentes para os quais é necessário tratamento imediato:

- » Grande carga tumoral: maior massa nodal ou extranodal com maior diâmetro acima de 7 centímetros, pelo menos três sítios locais nodais com um diâmetro maior que 3 centímetros, esplenomegalia sintomática, derrame pleural ou ascite;
- » Presença de sintomas sistêmicos;
- » Capacidade funcional na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) maior que 1;
- » DHL ou beta-2 microglobulina acima dos valores normais.
- » Já os critérios adotados pelo British National Lymphoma Investigation (BNLI) são (44):
- » Presença de prurido ou sintomas B;
- » Progressão rápida ou generalizada da doença nos 3 meses precedentes;
- » Acometimento de órgãos vitais;
- » Lesões ósseas;
- » Infiltração significativa da medula óssea que justifique quimioterapia imediata - concentração de hemoglobina menor que 10g/dl, leucometria menor que 3.000/mm³ ou plaquetopenia menor que 100.000/mm³, excluindo-se outras causas.

Na prática clínica, a espera vigilante não necessita ser limitada a pacientes com baixa carga tumoral, embora seja provável que pacientes com maior volume de doença tenham um intervalo mais curto até a progressão da doença e necessidade de tratamento.

A conduta expectante é capaz de adiar o início da terapia sistêmica por 2 a 3 anos (44,45,61). No estudo BNLI, 40% dos pacientes com mais de 70 anos não tinham recebido quimioterapia ou falecido por linfoma em 10 anos após a entrada no estudo. Esta taxa foi de 16% em pacientes com menos de 70 anos. Assim, há pouca justificativa para o tratamento imediato de pacientes com LF avançado, desde que assintomáticos. Importa notar que os pacientes que ficam apenas sob observação não têm um risco aumentado de transformação do LF para linfoma de alto grau durante o seguimento, em comparação com aqueles que começam o tratamento imediatamente (4,61,62).

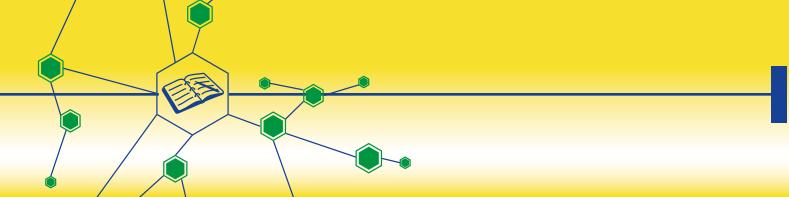
A vantagem presumível de uma espera vigilante é que os pacientes são temporariamente poupadados dos eventos adversos associados à quimioterapia, sem prejuízo para a SG. No entanto, para alguns pacientes essa conduta pode ensejar risco de sofrimento psicológico, por se saber ter uma doença maligna em estágio avançado e para a qual não recebe tratamento específico.

O tratamento inicial com rituximabe de doentes com LF avançado, porém assintomáticos, pode ser uma opção alternativa. Resultados preliminares de um estudo internacional de fase III, comparando a espera vigilante com tratamento imediato com rituximabe, usando a indução de 4 semanas, com ou sem rituximabe de manutenção administrado bimestralmente por 2 anos, com tempo de seguimento ainda curto (mediana 32 meses), sugere que essa quimioterapia possa retardar o tempo para início de outra terapia: após um seguimento mediano de 32 meses, permaneciam com doença controlada e sem necessidade de nova terapia 46%, 80% e 91% dos doentes alocados para observação clínica, quimioterapia com rituximabe e manutenção com rituximabe, respectivamente, porém sem diferença na SG, com 95% dos pacientes vivos em 3 anos (63). No estudo F2, no entanto, com maior tempo de seguimento (mediana de 64 meses), a taxa de controle da doença em 4 anos foi equiparável entre aqueles em espera vigilante e os que receberam rituximabe (21% vs. 31%, P=0,10), permanecendo indefinido se a exposição precoce ao rituximabe importará em diferenças no comportamento clínico da doença frente aos tratamentos posteriores (46).

8.2.2 DOENTE SINTOMÁTICO

Quimioterapia de primeira linha

Os pacientes com LF em estágio avançado (estágio III ou IV) sintomáticos são tratados com a expectativa de que a doença vai evoluir de forma recidivante e remitente, podendo exigir várias linhas de tratamento durante o seu curso. Por muitos anos, o padrão de tratamento de primeira linha foi baseado em agentes alquilantes, frequentemente em



combinações com alcalóide da vinca e corticosteróide. As tentativas para aumentar a intensidade da quimioterapia, por adição de uma antraciclina, não conseguiram demonstrar vantagem de sobrevida (64-66). Qualquer melhoria na taxa de resposta a poliquimioterapia com antraciclina deve ser ponderada com o inevitável aumento da toxicidade e da exclusão da antraciclina como um agente terapêutico no caso de transformação subsequente para linfoma de alto grau.

A fludarabina é um fármaco com atividade no LF, se usada como um agente único ou em combinação. Nenhum estudo identificou uma vantagem de sobrevida de tratamentos baseados em fludarabina se comparado ao uso de alquilantes (67,68). A comparação entre fludarabina e a associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (CVP) em 381 pacientes com LF sem tratamento prévio mostrou taxas de resposta mais elevadas no grupo de fludarabina, sem resultar em melhoria nos parâmetros tempo para progressão ou SG (69). O uso de fludarabina na terapia de primeira linha pode, no entanto, ter um efeito prejudicial sobre a mobilização de células-tronco hematopoéticas para o transplante autólogo, conduz a um risco aumentado de infecções oportunistas e pode ser associado com um aumento do risco de mielodisplasia e leucemia secundárias (70).

A interferona (IFN) também foi estudada no LF como parte do esquema de quimioterapia inicial e em monoterapia de manutenção, após poliquimioterapia baseada em antraciclina (71-74). Revisões sistemáticas que examinaram o papel da IFN em pelo menos 10 ensaios clínicos conduzidos antes da introdução da fludarabina ou do rituximabe no tratamento do LF registraram melhoria na duração da remissão e maior sobrevida, quando o medicamento integrava o esquema de terapia inicial, mas não quando usado isoladamente em manutenção prolongada (75-77).

O rituximabe é um medicamento ativo no tratamento do LF (78,79). Cinco ensaios de fase III demonstraram a eficácia do rituximabe em poliquimioterapia contendo alquilantes, com e sem a inclusão de antraciclina, com benefício em termos de aumento na SG verificado em revisões sistemáticas (80,81). Há uma sugestão nestes estudos que a duração da resposta em pacientes tratados com as terapias à base de antraciclina pode ser superior àquela obtida com esquemas menos intensos baseados em alquilantes, o que levou à adoção generalizada de R-CHOP como esquema padrão para a quimioterapia de primeira linha do linfoma folicular. Inexiste vantagem para a associação com bortezomibe no tratamento do LF (82).

A terapia de manutenção é o tratamento dado aos pacientes que responderam à quimioterapia inicial (“de indução”), com objetivo de ajudar a manter o câncer em remissão. No LF, o valor do rituximabe como terapia “de manutenção” tem sido pouco claro. Em dois estudos (83,84), não houve impacto sobre a mortalidade e qualidade de vida do tratamento com rituximabe (85). A SLP foi prolongada com a terapia de manutenção, com base na avaliação radiológica sem oclusão, dados laboratoriais ou critérios clínicos. Porém os estudos apresentam vieses que dificultam a interpretação dos resultados, incluindo a falta de cegamento, a cessação prematura do estudo, tempo de seguimento curto ante a expectativa de sobrevida dos doentes e recrutamento de pacientes heterogêneos. Ambos os ensaios confirmaram o perfil de efeito adverso do rituximabe, que inclui distúrbios hematológicos, infecções, alterações cardíacas e distúrbios digestivos. Esses efeitos adversos foram graves em cerca de 7% dos pacientes. Há também uma maior freqüência de queixas musculoesqueléticas e distúrbios neuropsiquiátricos com o tratamento, permanecendo em aberto a segurança de longo prazo. Na prática, os benefícios da terapia de manutenção com rituximabe após uma primeira linha de quimioterapia permanecem por ser demonstrados em termos de prolongamento ou melhoria da qualidade de sobrevida nos doentes com LF, enquanto que os efeitos adversos são evidentes.

Devido à escassez de relatos de acometimento primário ou secundário do SNC por LF, a quimioterapia intratecal profilática não é recomendada no tratamento inicial ou da doença recidivada. Note-se que pacientes que têm transformação histológica de LF podem requerer quimoprofilaxia do SNC, de acordo com recomendações apropriadas para o subtipo histológico do linfoma transformado.

Quimioterapia de 2ª linha (doença refratária ou recidivada)

Pacientes com LF apresentam recaídas após o tratamento inicial, contendo ou não rituximabe, e necessitam uma sucessão de tratamentos ao longo de muitos anos [86-88]. O objetivo global da terapia na recaída é semelhante ao da quimioterapia inicial - melhorar a sobrevida global e preservar a qualidade de vida dos doentes. Na recaída, os efeitos cumulativos de terapias anteriores são particularmente relevantes.

Antes de iniciar a terapia em pacientes com sintomas ou sinais consistentes com recaída de LF, é altamente recomendável a repetição da biópsia e estudo histopatológico, sempre que possível, para se afastar transformação histológica de LF para um subtipo de linfoma mais agressivo [7,62,89]. Se a transformação histológica foi excluída, o plano terapêutico vai depender de uma combinação dos seguintes fatores:

- » Indicações para a terapia - não há nenhuma evidência de que a intervenção precoce será benéfica ou melhorará os resultados para os pacientes com recaída assintomática de LF. Por exemplo, doença nodal recorrente, assintomática, detectada em exame clínico de rotina não deve necessariamente resultar em re-tratamento.
- » Aptidão do paciente para a terapia.
- » Tratamento recebido anteriormente e a duração observada da resposta.

Pacientes com LF recidivado, sintomáticos, que não foram anteriormente tratados com rituximabe, podem receber quimioterapia contendo este medicamento [81,90,91]. Inexiste um esquema quimioterápico claramente superior no momento da recidiva, e as opções incluem agentes alquilantes com ou sem antraciclina e análogo de nucleosídeos. A decisão de usar uma combinação com antraciclina deve ser tomada com base nas características do paciente, tais como a função cardíaca e a duração da resposta de terapias anteriores, em função da cardiotoxicidade cumulativa do uso da antraciclina, que impossibilita seu uso mais tarde no curso da doença ou se houver transformação para linfoma mais agressivo.

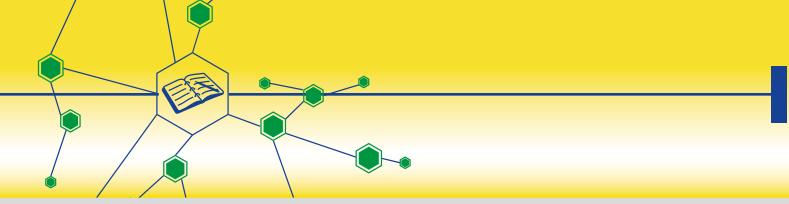
Em pacientes com doença refratária a quimioterapia inicial ou que tiveram recaída precoce após quimioterapia baseada em antraciclina, ou que têm contra-indicação ao seu uso, agentes alternativos devem ser considerados. Os análogos de nucleosídeos são ativos no LF pré-tratado e esquemas quimioterápicos baseados em fludarabina e rituximabe produzem altas taxas de resposta e podem prolongar a SLP na doença refratária a terapias anteriores. Em um estudo com 65 pacientes que não responderam à quimioterapia anterior sem rituximabe, estes foram randomizados para receber fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona com ou sem o rituximabe (R-FCM versus FCM) [92]. Foi observado taxa de resposta objetiva de 94% no grupo R-FCM, com uma taxa de resposta completa de 40%, e mediana de SLP mediana não alcançada após 3 anos de seguimento. Infecções grau 3-4 foram observadas em menos de 2% dos pacientes tratados com R-FCM.

Para doentes com LF recidivado após quimioterapia de 1^a linha contendo rituximabe, há descrição do uso continuado deste medicamento [93,94], no entanto, permanece incerto se o re-tratamento com esquemas contendo rituximabe é mais eficaz ou tem efeitos colaterais aceitáveis se comparado ao uso de esquemas sem este medicamento, pelo que não é indicado nestas Diretrizes.

O rituximabe pode ser utilizado como monoterapia em caso de recaída após quimioterapia inicial que não continha este medicamento [78,95], mas como as taxas de resposta e SLP são melhoradas com a poliquimioterapia, recomenda-se que os pacientes que necessitam de terapia sejam tratados com a terapia combinada. Para aqueles pacientes que não toleram quimioterapia, devido à comorbidades ou outras razões, a monoterapia com rituximabe pode ser considerada alternativa terapêutica.

Embora seja incerto se há ou não perda da eficácia do medicamento para aqueles que receberam anteriormente quimioterapia contendo rituximabe, em virtude da ausência de estudos clínicos delineados para demonstrar tal benefício, não é possível inferir sobre a eficácia relativa da quimioterapia contendo rituximabe para pacientes que receberam rituximabe previamente.

Em uma análise conjunta de dados de nove ensaios clínicos em doentes com linfoma folicular, cuja doença tinha recaído ou foi resistente ao tratamento, aqueles que receberam terapia de manutenção com rituximabe sobreviveram mais tempo do que aqueles que não receberam terapia de manutenção [85]. Os nove estudos usaram uma variedade de esquemas de terapia “de indução” - apenas quimioterapia [84,96], quimioterapia e transplante autólogo [97], rituximabe em monoterapia [63,94,98] e quimioterapia com ou sem rituximabe [90,91,99]. O uso de diferentes esquemas iniciais reduz a comparabilidade dos estudos, porém não foi observado heterogeneidade na meta-análise dos desfechos de eficácia. Note-se que três dos nove ensaios foram interrompidos mais cedo do que inicialmente previsto, o que poderia ter inflado as estimativas de benefício do tratamento. Os pacientes que foram aleatoriamente designados para a terapia “de manutenção” com rituximabe receberam uma única infusão a cada dois ou três meses



ou quatro infusões semanais a cada seis meses, por dois anos. No geral, um ganho de sobrevida para a terapia “de manutenção” com rituximabe foi restrito a pacientes previamente tratados (ou seja, com doença refratária ou recorrente); tal benefício não foi observado em pacientes que não tinham recebido tratamento prévio (manutenção do rituximabe após quimioterapia de primeira linha). Os pacientes tratados com rituximabe de manutenção desenvolveram infecções mais graves e outros efeitos adversos do que os pacientes do grupo controle [85]. A quimioterapia de manutenção com rituximabe isolado após qualquer terapia inicial que tenha se mostrado eficaz melhora a sobrevida livre de progressão, mas não houve evidência conclusiva de melhora na sobrevida global nos ensaios clínicos randomizados primários [85]. Os pacientes tratados com rituximabe “em manutenção” tiveram vantagem em termos de sobrevida global em comparação com os pacientes no grupo sem essa manutenção (razão de risco de morte = 0,76, IC95% = 0,62-0,92). Não houve heterogeneidade estatística nestes resultados, e análise gráfica em funil dos resultados primários não sugeriu ocorrência de viés de publicação. A análise de subgrupo de sobrevida global mostrou que os pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (doentes previamente tratados, 909 pacientes) tiveram um claro benefício em sobrevida com o tratamento “de manutenção” com rituximabe (razão de riscos = 0,72, IC = HR 0,57-0,91), mas não entre pacientes sem tratamento prévio (manutenção após quimioterapia de primeira linha, 1.650 pacientes; razão de riscos = 0,86, IC95% = 0,60-1,25). O tipo de quimioterapia ou o esquema de manutenção empregado não influenciaram este resultado.

Importante destacar que nos ensaios clínicos a manutenção com rituximabe foi avaliada pelo seu uso apenas uma vez no decurso de doença de um paciente, quer após a primeira remissão, cenário em que não resultou em ganho de sobrevida, quer na doença recaída. Inexiste atualmente evidência de estudos randomizados que demonstre o benefício em termos de ganho de sobrevida ou melhora na qualidade de vida para manutenção com rituximabe em caso de doentes com LF recidivado ou refratário que foram expostas ao rituximabe previamente.

Nenhum dos estudos randomizados de rituximabe como manutenção avaliou qualidade de vida do ponto de vista do paciente. Geralmente, assume-se que um paciente tenha uma melhor qualidade de vida se experimenta períodos de remissão prolongados. No entanto, para alguns pacientes as visitas repetidas para receber quimioterapia quando eles estão de outro modo bem pode ser um constante lembrete de sua doença e ter um impacto negativo sobre a sua qualidade de vida.

Estas diretrizes não propõem a monoterapia de manutenção com rituximabe para doentes responsivos à poliquimioterapia [100].

8.2.3 - DOENTE COM LF TRANSFORMADO

A transformação histopatológica em um linfoma agressivo é um evento frequente na história natural do LF e evolução clínica dos pacientes, com risco atuarial de 60% em 8 anos (7,101). Em geral, os pacientes com LF transformado (LFt) apresentam quadro clínico diferente da doença original, com piora da capacidade de desempenho, elevação de DHL e piora da anemia, mas a relação entre as características clínicas e a transformação histopatológica não é absoluta, sendo obrigatória a realização de nova biópsia para o diagnóstico correto. Ocassionalmente, há transformação para linfoma difuso de grandes células ou para linfoblastico, condições que requerem protocolos de tratamento específico. No entanto, um estudo demonstrou que o prognóstico de pacientes com características clínicas adversas na recaída, sugestivas de transformação histopatológica (aumento repentino no nível de DHL, linfadenomegalia rapidamente progressiva, novos sítios de doença extranodal e hipercalcemia), mas sem confirmação histológica é tão pobre como que em pacientes com transformação confirmada por exame morfológico; se a obtenção de uma biópsia do tecido não é viável, esses pacientes devem ser tratados como pacientes com LFt (62).

O prognóstico do LFt é sombrio, com uma sobrevida média após transformação em torno de um ano (7,62). Os dados referentes ao melhor tratamento para pacientes com LFt são escassos, uma vez que estes pacientes são freqüentemente excluídos de estudos clínicos para LF ou linfomas agressivos. Pacientes com LFt são geralmente tratados com esquemas quimioterápico com antraciclina, se eles não a receberam no início do curso da doença, ou com esquemas utilizados como terapia de salvamento na recaída de linfomas agressivos, co-administrados com rituximabe, se não houve utilização prévia a este medicamento. Em pacientes que conseguem uma resposta

após quimioterapia de resgate, este é freqüentemente seguido pela consolidação com quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Alguns estudos demonstram que a evolução de pacientes com LF que recebem tais tratamentos é semelhante a de pacientes com linfomas agressivos que se submetem a esses mesmos tratamentos(102,103).

8.2.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

Três estudos randomizados compararam o TCTH autólogo (todos com ciclofosfamida e irradiação corporal total como condicionamento) com quimioterapia como tratamento de primeira linha para LF (104-106). Em meta-análise com estes estudos, não houve diferença na SG entre os grupos (107,108), mas dois deles mostraram uma significativa melhoria na SLP para pacientes submetidos TCTH autólogo (104,105). No entanto, a toxicidade no longo prazo é considerável, com um risco aumentado de doenças malignas secundárias, e, como resultado, o TCTH autólogo não é recomendado para LF como terapia de primeira linha que não seja em ensaio clínico.

Em contraste, o TCTH é considerado entre as opções padrão para pacientes com LF recaído. Vários estudos na era pré-rituximabe demonstraram uma melhora no prognóstico de pacientes tratados com TCTH em comparação com controles históricos tratados com quimioterapia (108,109), o que foi confirmado num estudo randomizado, demonstrando uma vantagem em termos de SLP e SG para pacientes com LF recidivado tratados com TCTH sobre aqueles submetidos à quimioterapia (110). Três estudos recentes com um longo tempo de seguimento mostraram um platô na curva de SLP, com cerca de um terço dos pacientes vivos e sem doença 10 anos após o tratamento (111-113). É provável que o TCTH continue a ser um procedimento eficaz também quando a quimioterapia inclua o rituximabe, havendo relato de SG de 80% em 8 anos (97). A principal discrepância reside no momento apropriado para a indicação do transplante, sendo apropriado reservá-la para tardivamente no curso da doença, lembrando-se de que o prognóstico após TCTH correlaciona-se com o número de linhas de tratamento prévias e que o risco de mielodisplasia e leucemia aguda secundária parece estar associado com a utilização de irradiação total do corpo condicionamento pré-transplante (112) e com o número de recaídas anteriores (113).

Estudos históricos mostram que o transplante de células-tronco alogênico mieloablativo é um tratamento curativo, mas tem uma alta mortalidade associada. O advento de esquemas de condicionamento de intensidade reduzida (CIR) ampliou o uso do transplante alogênico, pela menor toxicidade mesmo em doentes idosos, pelo que é considerado como uma opção clínica adequada para o doente com LF recaído (114). A maioria das séries publicada relata uma taxa de recaída consistente de cerca de 20% em 3 anos e uma taxa de mortalidade relacionada com o transplante de 3 anos varia de 20% a 30%, doença enxerto contra o hospedeiro crônica em 40% a 60%, com SLP e SG em 3 anos de 50%-65% e 43%-55%, respectivamente (115-120).

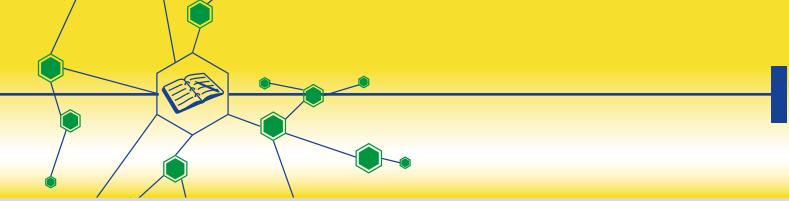
Deve-se considerar a terapêutica com TCTH autólogo ou transplante alogênico com CIR nos pacientes que obtenham remissão após quimioterapia de segunda linha. A decisão deve ser baseada na duração da remissão anterior, condição clínica do doente, índice FLIPI na recaída e disponibilidade de doador. Se a primeira remissão é inferior a 2 anos, é razoável proceder a transplante em segunda remissão. Se a primeira remissão tiver sido maior que 5 anos, poliquimioterapia de resgate com ou sem rituximabe é uma opção. Se a primeira remissão durou entre 2 e 5 anos, as opções terapêuticas incluem TCTH autólogo, especialmente se o paciente recebeu rituximabe no primeiro tratamento, ou transplante alogênico com CIR se houver doador totalmente compatível em pacientes com menos de 60 anos.

As indicações e os procedimentos de TCTH devem observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes em vigor no Brasil.

8.2.5 CUIDADOS PALIATIVOS

Cuidados paliativos exclusivos, eventualmente com emprego de radioterapia paliativa, costumam ser a melhor opção para pacientes em uma das seguintes condições:

- » Com doença refratária a até dois esquemas quimioterápicos recentes;
- » Com acometimento do sistema nervoso central pelo linfoma; ou
- » Com uma capacidade funcional comprometida (escala ECOG de 3-4).



8.2.6 RESUMO DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS:

a) Princípios do tratamento

- » Espera vigilante ou observação clínica contínua em caso de pacientes assintomáticos com linfoma folicular, na tentativa de retardar a necessidade de quimioterapia.
- » A radioterapia de campo envolvido é a modalidade terapêutica padrão nos estágios iniciais (Ann Arbor I e II) com indicação de tratamento, podendo inclusive ser terapêutica curativa isolada.
- » Rituximabe deve ser utilizado em pacientes sintomáticos com diagnóstico recente de LF em fase avançada que requerem poliquimioterapia de primeira linha. Inexiste evidência forte que indique um ou outro esquema de quimioterapia preferencial.
- » Monoterapia de manutenção com rituximabe após quimioterapia de 1ª linha bem-sucedida não é recomendada nestas Diretrizes, vez que o medicamento possui índice terapêutico favorável quando usado na quimioterapia de primeira linha e é incerto o benefício para re-tratamento de doentes que previamente falharam à quimioterapia com este medicamento.
- » O transplante de células-tronco autólogas não tem nenhum papel na terapia de primeira linha para linfoma folicular fora de um ensaio clínico.
- » Pacientes que estão sendo re-avaliados por suspeita de uma recaída da doença devem passar por um procedimento de biópsia, quando indicada.
- » A combinação de poliquimioterapia com rituximabe deve ser o padrão para os pacientes que necessitem de tratamento no momento da recidiva e não receberam quimioterapia com rituximabe previamente.
- » A monoterapia com rituximabe pode ser usada em doentes considerados frágeis ou clinicamente incapazes para a poliquimioterapia com associada no momento da recidiva e que não receberam rituximabe previamente.
- » A escolha do esquema de quimioterapia dependerá das características do paciente. Antraciclinas e terapias baseadas em análogos nucleosídeos são ativas em doentes com LF recidivado ou refratário após uso de alquilantes.
- » Os benefícios da quimioterapia em doses altas e resgate medular por transplante de células-tronco hematopoéticas não se obtêm na maioria dos casos e precisam ser avaliados frente aos riscos do procedimento de modo individual, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.
- » Pacientes com doença sintomática localizada devem ser considerados para irradiação paliativa, com doses de 4 Gy a 24 Gy.
- » Pacientes não tratados previamente com antraciclina devem receber esquema poliquimioterápico com doxorrubicina no tratamento do LFT. Caso contrário, recomenda-se usar a quimioterapia de segunda linha padrão da instituição para linfoma difuso de grandes células.
- » Pacientes não tratados previamente com rituximabe que apresentem transformação histopatológica podem receber quimioterapia contendo este medicamento no tratamento do LFT.
- » Quimioterapia em alta dose e resgate por células-tronco hematopoéticas autólogas deve ser considerada em pacientes jovens e aptos que apresentem resposta à terapia de resgate para LFT.
- » Doentes sem quimioterapia anterior no momento da transformação histopatológica e aqueles com doença em estágio localizado apresentam melhor prognóstico e podem não necessitar a intensificação com quimioterapia em alta dose.

b) Quimioterapia de primeira linha (em pacientes que não receberam tratamento sistêmico prévio):

- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia (CVP, CHOP, FCM ou FC) com ou sem rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos. A prednisona é uma pró-

droga, convertida no fígado no metabólito ativo esteroidal prednisolona, sendo fármacos intercambiáveis nos regimes de quimioterapia para LF.

- » Em pacientes com LF grau 3B, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): CHOP com ou sem rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos.

c) Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio sem rituximabe):

- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia CVP, CHOP, FCM ou FC com rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos. Considerar encaminhamento para TCTH.
- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea semanal por quatro semanas. Considerar cuidados paliativos exclusivos.

d) Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio com rituximabe):

- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): quimioterapia sem rituximabe conforme resposta anterior, esquema quimioterápico prévio e protocolos institucionais vigentes, máximo de 8 ciclos. Considerar encaminhamento para TCTH.
- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): quimioterapia conforme resposta anterior, esquema quimioterápico prévio e protocolos institucionais vigentes, máximo de 8 ciclos. Considerar cuidados paliativos exclusivos.
- » Em pacientes com LF grau 3B: usar a quimioterapia de segunda linha padrão da instituição.

9 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

A TC é atualmente a ferramenta de imagem padrão para avaliar a resposta da doença durante o tratamento, podendo ser substituída pelo PET-CT, se disponível, na avaliação final, ao término da quimioterapia (121).

A biópsia de medula óssea ou mielograma é indicado para avaliação da resposta nos casos com infiltração medular prévia ao tratamento, sempre que clinicamente indicado.

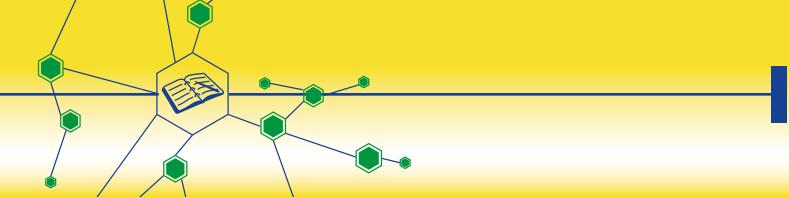
A freqüência de acompanhamento por exames de imagem que envolve a exposição à radiação deve ser definida por uma análise individual cuidadosa. Deve sempre ser justificada em termos de benefício provável para evitar potencial risco desnecessário devido à exposição à radiação ionizante.

Em que pese ser amplamente aceito que a duração da remissão do LF esteja relacionada com a duração da resposta clínica, a monitorização molecular da resposta ao tratamento é de utilidade limitada, pela baixa representatividade da doença entre linfócitos do sangue periféricos ou de espécimes da medula óssea, falta de reprodutibilidade de exames moleculares entre diferentes laboratórios e ausência de demonstração inequívoca de vantagem para tratamento da doença subclínica (16,122). Assim, o acompanhamento da fração de células com translocação IgH/BCL2 não pode ser recomendado na rotina de acompanhamento de doentes com LF fora de protocolos de pesquisa.

10 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

10.1 PACIENTES EM ESPERA VIGILANTE

Pacientes mantidos sob espera vigilante são acompanhados para que se detecte a progressão doença. A consulta de acompanhamento pode ser feita a cada 4 a 6 semanas após o diagnóstico inicial. Se após três visitas não houver mudança clínica significativa, o intervalo entre as consultas pode ser alongado e o doente orientado para



retornar ao serviço antecipadamente se notar mudança na sua condição clínica.

As consultas de acompanhamento devem incluir anamnese sobre os sintomas e sinais, exame físico de linfonodos, baço e fígado e avaliação de exames complementares (hemograma, testes de função renal e hepática e dosagem de DHL). Manifestações clínicas devem justificar a indicação de tomografia computadorizada.

Indicações padrão para início de terapia estão descritas no item 8. A elevação isolada da DHL não é uma indicação para início da terapia, mas pode justificar novas investigações. Não há consenso sobre o grau de linfonodomegalia que justificaria o início do tratamento, se o paciente permanece assintomático, devendo-se considerar a taxa de crescimento nodal observada (aumento de tamanho maior que 25%), presença de massa linfonodal maior que 7 cm ou mais de três sítios com lesões de diâmetro acima de 5 cm. A decisão final nestes casos deve ser compartilhada entre o médico e o doente ou sua família.

10.2 PACIENTES TRATADOS

Devido à variabilidade considerável na taxa de progressão do LF, não há um padrão para seguimento de rotina após a terapia. A freqüência de visitas de acompanhamento e os meios usados para monitorar a progressão da doença devem, portanto, ser adaptados a cada doente, segundo a apresentação clínica da doença, modalidades de tratamento subsequentes e expectativas individuais, sendo necessário continuar a acompanhar todos os pacientes indefinidamente.

A maioria dos pacientes com doença progressiva, salvo outras eventualidades, morrerá com LF descontrolado em vez complicações da terapêutica. Os pacientes que recebem quimioterapia em alta dose precisam ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de mielodisplasia, leucemia e efeitos tardios de agentes cardiotóxicos.

Entende-se como apropriado realizar anamnese e exame clínico pelo menos a cada três meses no primeiro ano após a terapia, sendo o intervalo para os próximos anos adaptado às circunstâncias individuais. Minimamente deve estar disponível em cada consulta hemograma completo e dosagens de uréia, creatinina, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas e DHL. A função da tireoide deve ser avaliada anualmente em pacientes que se submeteram à irradiação de pescoço e exames de imagem após o tratamento devem ser solicitados na suspeita de recaída clínica, havendo expectativa de exigir terapia, não sendo apropriado solicitá-los apenas como rotina de acompanhamento.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Dentes com diagnóstico de linfoma folicular devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia para controle temporário do linfoma folicular:

03.04.03.016-3 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade – 1^a linha

03.04.03.017-1 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade – 2^a linha

03.04.03.023-6 - Quimioterapia de Linfoma Folicular (excludente com o procedimento 03.04.03.016-3 – 1^a linha).

03.04.03.024-4 - Quimioterapia de Linfoma Folicular – 2^a linha (excludente com o procedimento 03.04.03.017-1 – 2^a linha).

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e

garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda – sinaliza a efetividade terapêutica) e análise dos percentuais de linfoma folicular entre o total de LNH de baixo grau e entre o total de todos os procedimentos de LNH.

Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de linfoma folicular, o perfil clínico do doente (escore FLIPI, FLIPI2 ou outro que surja, capacidade funcional, estadiamento, indicação terapêutica), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

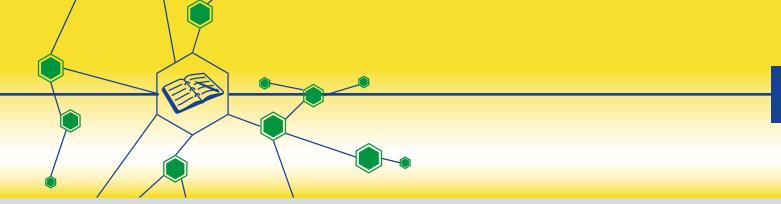
Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia prévia e adjuvante do câncer de mama, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados a tratamento preconizado nestas Diretrizes.

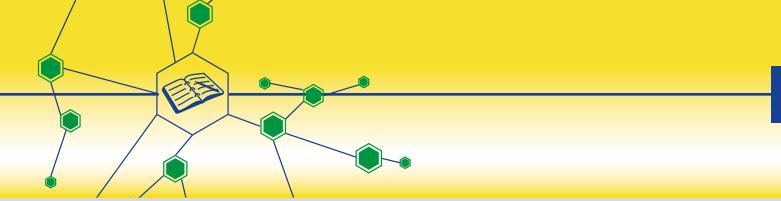
13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, 2014 (acessado em 15/01/2014); Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2014
2. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1202-8.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006; 107(1):265-276.
4. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med.* 1984 Dec 6;311(23):1471-5.
5. Bierman PJ. Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2007 Sep;19(5):433-7.
6. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8447-52.
7. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2426-33.
8. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagermeister FB, Ayers GD, Hess M, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 1;24(10):1582-9.
9. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5019-26.



10. Saikia UN, Dey P, Saikia B, Das A. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma: cytomorphologic and immunohistochemical analysis. *Diagn Cytopathol*. 2002 Apr;26(4):251-6.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2008.
12. Dogan A, Du MQ, Aiello A, Diss TC, Ye HT, Pan LX, et al. Follicular lymphomas contain a clonally linked but phenotypically distinct neoplastic B-cell population in the interfollicular zone. *Blood*. 1998 Jun 15;91(12):4708-14.
13. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1990 Jul;8(7):1163-72.
14. Eshoa C, Perkins S, Kampalath B, Shidham V, Juckett M, Chang CC. Decreased CD10 expression in grade III and in interfollicular infiltrates of follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2001 Jun;115(6):862-7.
15. Bende RJ, Smit LA, van Noesel CJ. Molecular pathways in follicular lymphoma. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):18-29.
16. Gu K, Chan WC, Hawley RC. Practical detection of t(14;18)(IgH/BCL2) in follicular lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Aug;132(8):1355-61.
17. Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, de Jong D, Boonstra R, Kluin P, et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006 May;37(5):528-33.
18. Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Muller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol*. 2004 Aug;165(2):481-90.
19. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011 Sep;96(9):1327-34.
20. Naresh KN. Nodal marginal zone B-cell lymphoma with prominent follicular colonization - difficulties in diagnosis: a study of 15 cases. *Histopathology*. 2008 Feb;52(3):331-9.
21. Tzankov A, Hittmair A, Muller-Hermelink HK, Rudiger T, Dirnhofer S. Primary gastric follicular lymphoma with parafollicular monocytoid B-cells and lymphoepithelial lesions, mimicking extranodal marginal zone lymphoma of MALT. *Virchows Arch*. 2002 Dec;441(6):614-7.
22. Fellbaum C, Strater J, Hansmann ML. Follicular dendritic cells in extranodal non-Hodgkin lymphomas of MALT and non-MALT type. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423(5):335-41.
23. Torlakovic E, Torlakovic G, Brunning RD. Follicular pattern of bone marrow involvement by follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002 Nov;118(5):780-6.
24. Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;29(12):1549-57.
25. União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. xxv, 325p. (7ª Edição).
26. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.
27. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4555-62.
28. Czuczzman MS, Grillo-Lopez AJ, Alkuzweny B, Weaver R, Larocca A, McLaughlin P. Prognostic factors for non-Hodgkin's lymphoma patients treated with chemotherapy may not predict outcome in patients treated with rituximab. *Leuk Lymphoma*. 2006 Sep;47(9):1830-40.
29. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006 Sep 1;108(5):1504-8.

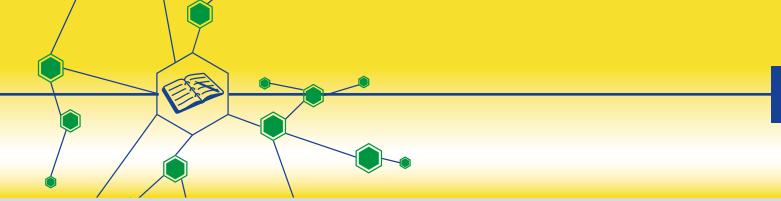
30. Numata A, Tomita N, Fujimaki K, Tanaka M, Hashimoto C, Oshima R, et al. Retrospective study of the utility of FLIPI/FLIPI-2 for follicular lymphoma patients treated with R-CHOP. *J Clin Exp Hematop.* 2012;52(1):77-9.
31. Kwee TC, Kwee RM, Nielstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):504-16.
32. Spectre G, Gural A, Amir G, Lossos A, Siegal T, Paltiel O. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Ann Oncol.* 2005 Mar;16(3):450-4.
33. Nowakowski GS, Call TG, Morice WG, Kurtin PJ, Cook RJ, Zent CS. Clinical significance of monoclonal B cells in cerebrospinal fluid. *Cytometry B Clin Cytom.* 2005 Jan;63(1):23-7.
34. Kwee TC, Vermoolen MA, Akkerman EA, Kersten MJ, Fijnheer R, Ludwig I, et al. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: Comparison with CT in a prospective multicenter study. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Oct 31.
35. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2108-12.
36. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol.* 2001 Jun;12(6):825-30.
37. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer.* 2006 Jul 1;107(1):175-83.
38. Bodet-Milin C, Eugene T, Gastinne T, Frampas E, Le Gouill S, Kraeber-Bodere F. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management. *J Oncol.* 2012;2012:370272.
39. El-Najjar I, Montoto S, Mc-Dowell A, Matthews J, Gribben J, Szyszko TA. The value of semiquantitative analysis in identifying diffuse bone marrow involvement in follicular lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2013 Dec 5.
40. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3875-6.
41. Pyo J, Won Kim K, Jacene HA, Sakellis CG, Brown JR, Van den Abbeele AD. End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2013 Dec 1;19(23):6566-77.
42. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3199-202.
43. Cave J, Edwards SG, Miller RF, Ardeshra KM, Lee SM. Should we implement 'opt-out' HIV testing for patients with lymphoma? *Clin Med.* 2009 Aug;9(4):320-2.
44. Ardeshra KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Aug 16;362(9383):516-22.
45. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT, Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol.* 1988 Apr;25(2 Suppl 2):11-6.
46. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3848-53.
47. Plancarte F, Lopez-Guillermo A, Arenillas L, Montoto S, Gine E, Muntanola A, et al. Follicular lymphoma in early stages: high risk of relapse and usefulness of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index to predict the outcome of patients. *Eur J Haematol.* 2006 Jan;76(1):58-63.
48. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 15;22(8):1454-9.
49. Soubeyran P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hoerni B. Is there any place for a wait-and-see



policy in stage I0 follicular lymphoma? A study of 43 consecutive patients in a single center. Ann Oncol. 1996 Sep;7(7):713-8.

50. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Mar 1;64(3):928-34.
51. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Cancer. 2010 Aug 15;116(16):3843-51.
52. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Dec 1;51(5):1219-27.
53. Eich HT, Heimann M, Stutzer H, Kriz J, Reiser M, Muller RP. Long-term outcome and prognostic factors in early-stage nodal low-grade non-hodgkin's lymphomas treated with radiation therapy. Strahlenther Onkol. 2009 May;185(5):288-95.
54. Reddy S, Saxena VS, Pellettieri EV, Hendrickson FR. Stage I and II non-Hodgkin's lymphomas: long-term results of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989 Mar;16(3):687-92.
55. Aviles A, Delgado S, Fernandez R, Talavera A, Neri N, Huerta-Guzman J. Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. Eur J Haematol. 2002 Mar;68(3):144-9.
56. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Sanchez E, Cortes HD, Ayala JR. Long-term results in patients with low-grade nodular non-Hodgkin's lymphoma. A randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy alone. Acta Oncol. 1991;30(3):329-33.
57. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. J Clin Oncol. 2003 Jul 1;21(13):2474-80.
58. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Verheij M, van der Hulst M, de Boer JP, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. Eur J Cancer. 2005 Aug;41(12):1724-30.
59. Luthy SK, Ng AK, Silver B, Degnan KO, Fisher DC, Freedman AS, et al. Response to low-dose involved-field radiotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2008 Dec;19(12):2043-7.
60. Carde P, Burgers JM, van Glabbeke M, Hayat M, Cosset JM, Somers R, et al. Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: the 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial. Radiother Oncol. 1984 Dec;2(4):301-12.
61. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1110-7.
62. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5165-9.
63. Ardeshta KM, Smith P, Qian W, Warden J, Stevens L, Pocock CFE, et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. Blood (52nd ASH Annual Meeting). 2010;118:LBA 6.
64. Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, Glimelius B, Hagberg H, Johansson B, et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. Ann Oncol. 1994;5 Suppl 2:67-71.
65. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in indolent non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncol. 2001;40(2-3):213-23.
66. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):5-15.

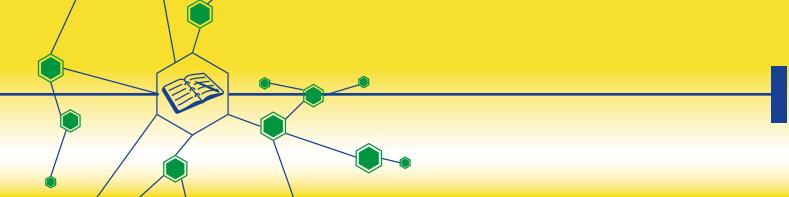
67. Coiffier B, Neidhardt-Berard EM, Tilly H, Belanger C, Bouabdallah R, Haioun C, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol.* 1999 Oct;10(10):1191-7.
68. Velasquez WS, Lew D, Grogan TM, Spiridonidis CH, Balcerzak SP, Dakhil SR, et al. Combination of fludarabine and mitoxantrone in untreated stages III and IV low-grade lymphoma: S9501. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):1996-2003.
69. Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, Vitolo U, Hoskin PJ, de Wolf-Peeters C, et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 1;24(10):1590-6.
70. Waterman J, Rybicki L, Bolwell B, Copelan E, Pohlman B, Sweetenham J, et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation.* 2012 Apr;47(4):488-93.
71. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Perez F, Sotelo L. Interferon alpha 2b as maintenance therapy improves outcome in follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2004 Nov;45(11):2247-51.
72. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2013 Jul;98(7):1107-14.
73. Chisesi T, Congiu M, Contu A, Coser P, Moretti L, Porcellini A, et al. Randomized study of chlorambucil (CB) compared to interferon (alfa-2b) combined with CB in low-grade non-Hodgkin's lymphoma: an interim report of a randomized study. *Non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. Eur J Cancer.* 1991;27 Suppl 4:S31-3.
74. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Leporrier M, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1608-14.
75. Allen IE, Ross SD, Borden SP, Monroe MW, Kupelnick B, Connelly JE, et al. Meta-analysis to assess the efficacy of interferon-alpha in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother.* 2001 Jan-Feb;24(1):58-65.
76. Baldo P, Rupolo M, Compagnoni A, Lazzarini R, Bearz A, Cannizzaro R, et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD004629.
77. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2215-23.
78. Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDE-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 1998 Sep;9(9):995-1001.
79. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, McLaughlin P, White CA, Saleh M, Gordon L, et al. Clearing of cells bearing the bcl-2 (t(14;18)) translocation from blood and marrow of patients treated with rituximab alone or in combination with CHOP chemotherapy. *Ann Oncol.* 2001 Jan;12(1):109-14.
80. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2010;49(1):3-12.
81. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 2;99(9):706-14.
82. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):773-84.
83. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, 3rd, Scullin DC, Jr., Corso SW, Yardley DA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 15;20(20):4261-7.
84. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent



- lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1607-14.
85. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Dec 7;103(23):1799-806.
86. Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1986-92.
87. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, 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 Dec 1;106(12):3725-32.
88. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005 Feb 15;105(4):1417-23.
89. Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1587-94.
90. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* 2006 Dec 15;108(13):4003-8.
91. Van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2853-8.
92. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004 Nov 15;104(10):3064-71.
93. Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczmar MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3135-43.
94. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1088-95.
95. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczmar MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2825-33.
96. Hochster HS, Weller E, Gascogne RD, Ryan T, Habermann TM, Gordon LI, et al. Cyclophosphamide and fludarabine (CF) in advanced indolent lymphoma: Results from the ECOG/CALGB intergroup E1496 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(18S):8004.
97. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2013 May 1;31(13):1624-30.
98. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular

lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4480-4.

99. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Jan 1;377(9759):42-51.
100. BRASIL, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Rituximabe para o tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B folicular CD20 positivo. Brasília: Ministério da Saúde, 22 pp, fevereiro de 2013.
101. Acker B, Hoppe RT, Colby TV, Cox RS, Kaplan HS, Rosenberg SA. Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 1983 Jan;1(1):11-6.
102. Foran JM, Apostolidis J, Papamichael D, Norton AJ, Matthews J, Amess JA, et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre. *Ann Oncol.* 1998 Aug;9(8):865-9.
103. Williams CD, Harrison CN, Lister TA, Norton AJ, Blystad AK, Coiffier B, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):727-35.
104. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood.* 2005 May 15;105(10):3817-23.
105. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004 Nov 1;104(9):2667-74.
106. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006 Oct 15;108(8):2540-4.
107. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 4;104(1):18-28.
108. Apostolidis J, Gupta RK, Grenzelias D, Johnson PW, Pappa VI, Summers KE, et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):527-36.
109. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Belanger C, Haioun C, Thieblemont C, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol.* 2000 Dec;11(12):1585-90.
110. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3918-27.
111. Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Sussmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):722-8.
112. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia.* 2007 Nov;21(11):2324-31.
113. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 20;25(18):2554-9.
114. Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular



lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Feb;14(2):236-45.

115. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3695-700.
116. van Besien K. Stem cell transplantation for indolent lymphoma: a reappraisal. *Blood reviews.* 2011 Sep;25(5):223-8.
117. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):211-7.
118. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation.* 2013 Nov;48(11):1409-14.
119. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, Attal M, Ades L, Bernard M, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica.* 2007 May;92(5):627-34.
120. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korblin M, Lee MS, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5530-6.
121. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghay FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):571-8.
122. van Oers MH, Tonnissen E, Van Glabbeke M, Giurgea L, Jansen JH, Klasa R, et al. BCL-2/IgH polymerase chain reaction status at the end of induction treatment is not predictive for progression-free survival in relapsed/resistant follicular lymphoma: results of a prospective randomized EORTC 20981 phase III intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2246-52.

102

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE

Portaria SAS/MS nº 114, de 10 de fevereiro de 2012.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca no dia 15/8/2011 na base de dados Medline/Pubmed. Uma estratégia de busca ampla foi selecionada (“imatinib”(Supplementary Concept) OR “imatinib”(All Fields)) AND cml(All Fields) AND (“child”(MeSH Terms) OR “child”(All Fields) OR “children”(All Fields)), em virtude da exigüidade de estudos em buscas restritas para ensaio clínico randomizado e meta-análise, resultando em 97 artigos.

Os artigos provenientes destas buscas foram revisados individualmente e utilizados aqueles com dados primários de experimentos clínicos e série de casos. Nenhum estudo de fase III ou meta-análise sobre uso do imatinibe em crianças e adolescentes foi encontrado na literatura pesquisada.

Utilizaram-se outras fontes bibliográficas, como trabalho de revisão e recomendações, a classificação da Organização Mundial da Saúde dos tumores dos tecidos hematopoético e linfóide e portarias do Ministério da Saúde.

Três novas referências foram incluídas após a busca, a partir das contribuições dadas à Consulta Pública.

2 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada a translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do Cromossoma Philadelphia (1,2). A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre a porção do gene BCR do cromossoma 22 e o segmento do gene ABL do cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade tirosinoquinase, responsável pela etiopatogenia da LMC(1).

A LMC tipicamente progride em três fases: fase crônica (FC), fase acelerada ou de transformação (FT) e uma fase terminal denominada fase aguda ou blástica (FB).

Em crianças a LMC é de ocorrência rara, representando menos do que 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 casos/milhão/ano, na faixa etária entre 1 a 14 anos de idade. Essa incidência aumenta para 1,2 /milhão/ano na adolescência. O diagnóstico, em geral, é feito na idade entre 11 e 12 anos (variação de 1-18 anos), sendo que 10% dos casos encontram-se em fase avançada(3).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

» C92.1 Leucemia Mielóide Crônica

Consultores: Jane de Almeida Dobbin e Sílvia Regina Brandalise

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma, plaquetometria, mielograma ou biópsia de medula óssea e exame de citogenética positivo para o Cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL.

E os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas:

CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA(4):

A LMC-FC apresenta leucocitose ($12\text{-}1.000 \times 10^9/\text{L}$, com mediana de $100 \times 10^9/\text{L}$). Não há displasias significativas da medula óssea. Blastos, geralmente, estão abaixo de 2% da leucometria global. Basofilia absoluta está presente e eosinofilia é comum. Monocitose absoluta pode estar presente, porém com monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, podendo confundir com a leucemia mielomonocítica crônica. A plaquetometria varia entre normal e valores acima de $1.000 \times 10^9/\text{L}$. Trombocitopenia não é comum. Na biópsia de medula óssea a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico. Blastos estão, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea na FC e se 10% ou mais é indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com número aumentado de megacariócitos e aumento do volume do baço e relacionados com um pior prognóstico.

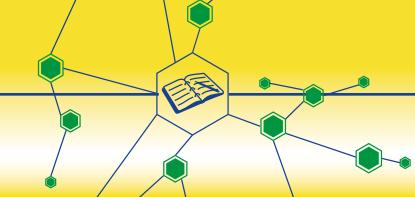
A LMC-FT é diagnosticada por: 1) aumento persistente da leucometria ou da esplenomegalia não responsivo à terapia; 2) trombocitose (plaquetas $> 1.000 \times 10^9/\text{L}$) não responsiva à terapia; 3) trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/\text{L}$) não relacionada à terapia; 4) evolução citogenética clonal ocorrendo após a cariotipagem diagnóstica; 5) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico; e 6) 10%-19% de mieloblastos no sangue periférico ou na medula óssea. (A LMC-FT traduz a resistência à terapia convencional. Os critérios 1-4 estão mais associados à transição da FC para a FT, enquanto os critérios 5 e 6 são mais indicativos de uma transição entre a FT e a FB. Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo sugeridos, recomenda-se que sejam considerados como progressão de doença.)

A LMC-FB é diagnosticada quando: 1) a quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou $\geq 20\%$ das células nucleadas da medula óssea ou 2) quando há proliferação blástica extra-medular.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no protocolo de tratamento os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- » Idade inferior a 19 anos;
- » diagnóstico firmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma, plaquetometria e mielograma ou biópsia de medula óssea;
- » exame de citogenética positivo para o Cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL;
- » exame de Beta-HCG negativo na suspeita de gravidez; e
- » na primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após transplante de células-tronco hematopoéticas ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) ou na intolerância ao Interferon alfa.



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- » Paciente com resultado de negativo para o cromossoma Philadelphia no exame de citogenética ou seu correspondente BCR-ABL em exame de biologia molecular; ou
- » paciente com teste de gravidez positivo. (O Interferon alfa é uma opção nesses casos.)

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que os doentes sejam atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

8 TRATAMENTO

O transplante de medula óssea (TMO) continua a ser o único tratamento curativo da LMC. Entretanto, nem todos os pacientes dispõem de doadores.

O tratamento da criança ou adolescente com LMC-FC com Hidroxiuréia seguido por Interferon alfa com ou sem Citosina arabinosídio promove 58% de remissão hematológica completa (RHC), 50% de remissão citogenética major (RCM), 14% de remissão citogenética completa (RCC) e 60% de sobrevida global (SG) em 8 anos (3).

Nos últimos dez anos, o Mesilato de Imatinibe, um inibidor seletivo da BCR-ABL quinase, tem sido utilizado no tratamento no adulto com LMC no Brasil (2).

Uma revisão de quatro estudos (3), com um total de aproximadamente 150 crianças com LMC-FC que receberam imatinibe como primeira linha de tratamento, mostrou um percentual de RHC de 96% e de RCC de 69%, após 1 ano. O Children's Oncology Group (COG) foi o primeiro a relatar um estudo de fase I com 31 crianças e adolescentes que receberem imatinibe após falha ao Interferon alfa. Houve também resposta nas fases mais avançadas, mas essas respostas não foram prolongadas (3). Um estudo francês, de fase IV, com 44 crianças uma duração mediana de 16 meses (1-67 meses), relatou um percentual de RHC de 86% e 98% aos 3 meses e 6 meses, respectivamente, enquanto 62% dos pacientes apresentaram RCC aos 12 meses de tratamento (5).

Embora o Imatinibe tenha aumentado o tempo de fase crônica da LMC, ainda não existem evidências que este medicamento promova a cura da LMC.

8.1 FÁRMACO (1)

O Imatinibe é um derivado da fenilaminopirimidina e um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão *BCR-ABL* (oncoproteína), o produto do cromossoma Philadelphia. O Mesilato de Imatinibe também possui alta atividade de bloqueio da atividade da tirosinoquinase do c-kit (receptor do fator stem-cell - SCF) e do receptor do Fator de Crescimento Derviado das Plaquetas (PDGF). A capacidade do Imatinibe de inibir a atividade da tirosinoquinase do *BCR-ABL* está relacionada com sua ocupação no local da quinase na proteína, que bloqueia o acesso ao ATP e previne a fosforilação do substrato, inibindo a proliferação celular dependente de Bcr-Abl. O Imatinibe causa a apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam *BCR-ABL* e é bem absorvido após a administração oral; níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração. A vida-média de eliminação do Imatinibe e seu maior metabólito ativo, derivados N-dismetil, é aproximadamente de 18 e 40 horas, respectivamente. Cerca de 95% do Imatinibe são ligados a proteína, principalmente a albumina e glicoproteína alfa-1-ácida. A maior enzima responsável por seu metabolismo é o CYP3A4. Medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas. A eliminação é predominantemente nas fezes, a maioria como metabólitos.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES

Após controle hematológico, com o uso da Hidroxiuréia por via oral na dose de 30-40mg/kg/dia, com ajustes da dose de acordo com a redução da leucometria global para aproximadamente 20.000/mm³, indica-se o Mesilato de Imatinibe nas seguintes posologias(3):

- » LMC-Fase Crônica – 300mg/m²/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400mg) por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.
- » LMC-Fase de Transformação – 400mg/m²/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600mg) via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.
- » LMC-Fase Blástica – 500mg/m²/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 800mg quando não associado à quimioterapia endovenosa), por via oral, uma vez ao dia e após a maior refeição do dia.

8.3 RESPOSTA TERAPÊUTICA (6):

A avaliação da resposta terapêutica ao Mesilato de Imatinibe deve considerar os seguintes critérios e definições:

Resposta Hematológica Completa (RHC):

- » Leucometria < 10 x 10⁹/L
- » Basófilos < 5%
- » Nenhum mielócito, pró-mielócito ou mieloblasto na contagem diferencial.
- » Contagem de plaquetas < 450 x 10⁹/L
- » Baço impalpável

Resposta Citogenética (RC):

- » Completa (RCC): ausência do cromossoma Ph+
- » Parcial (RCP): 1% a 35% de metáfases Ph+
- » Menor (RCm): 36% a 65% de metáfases Ph+
- » Mínima (RCmin): 66% a 95% de metáfases Ph+
- » Sem resposta: > 95% de metáfases Ph+

Resposta Molecular (RMo):

- » Completa (RMoC): transcritos de RNAm do BCR-ABL indetectáveis pelo PCR Real Time ou Nested em duas amostras de sangue consecutivas de adequada qualidade (sensibilidade > 10⁴).
- » Major (RMoM): Razão BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% na escala internacional.

Definições de resposta ótima ao Imatinibe:

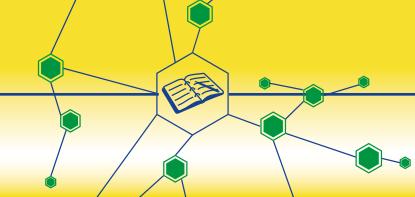
- » Em 3 meses – Atingir RHC e RCm (Ph+ ≤ 65%).
- » Em 6 meses – Atingir pelo menos RCP (Ph+ ≤ 35%).
- » Em 12 meses – Atingir RCC .
- » Em 18 meses – Atingir RMoM (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% (escala internacional)).
- » Em qualquer momento – Manter ou melhorar a RMoM.

Definições de resposta sub-ótima ao Imatinibe:

- » Em 3 meses – sem resposta citogenética (Ph+ > 95%).
- » Em 6 meses – não atingir RCP (Ph+ > 35%).
- » Em 12 meses – RCP (Ph+ 1% a 35%).
- » Em 18 meses – menos que RMoM.
- » Em qualquer momento – perda da RMoM.

Definições de falha ao Imatinibe:

- » Em 3 meses – Não atingir RHC.
- » Em 6 meses – Sem resposta citogenética (Ph+ > 95%).
- » Em 12 meses – Não atingir RCP (Ph+ > 35%).
- » Em 18 meses – Não atingir RCC.



- » Em qualquer momento – perder RHC, perder RCC e aparecimento de alterações cromossômicas
- » complexas/Ph+.

8.4 EFEITOS ADVERSOS (3, 5, 7-13):

Comuns (21%-100%): náusea/diarreia, retenção hídrica, edema periférico, edema periorbitário, mielossupressão (neutrófilos/plaquetas), fadiga, *rash*, câimbras musculares, artralgia. Retardo do crescimento, principalmente em pacientes impúberes.

Ocasionais (5%-20%): febre, tremores e calafrios, síndrome tipo resfriado, dor abdominal, cefaleia, dor no peito, dispepsia/queimação, flatulência, vômitos, zumbidos, insônia, constipação, sudorese noturna, ganho de peso, disgeusia, anemia, anorexia, mialgia, hemorragia, disfagia, esofagite, odinofagia, mucosite/estomatite, tosse, epistaxe, prurido, ascite, neuropatia (motora ou sensorial) e, mais tarde, despigmentação (vitiligo) e alopecia. Diminuição da densidade óssea e aumento do volume da trabécula óssea.

Raros (<5%): angioedema, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, desidratação, elevação das transferases/transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, derrame pleural, edema pulmonar, pneumonite, dispneia, edema pericárdico, dermatite exfoliativa, hemorragia/sangramento sem trombocitopenia de grau 3 ou 4 - incluindo o SNC, olho, pulmão e trato gastrointestinal, conjuntivite, borramento da visão, olho seco, hipocalêmia, hiponatremia, hipofosfatemia, ansiedade, alteração do humor, infecções. De aparecimento mais tardio, a hepatotoxicidade, toxicidade renal, insuficiência renal, rotura esplênica, artrite, osteonecrose, fraqueza muscular (descrita como temporária e nas extremidades inferiores), disfunção do ventrículo esquerdo (secundária a dano nos miócitos), trombose/tromboembolismo.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso do Imatinibe devem ser valorizados e registrados, pois podem contribuir para uma subutilização deste medicamento. O emprego do Imatinibe pode ser mantido na vigência de leve efeito adverso, desde que haja acompanhamento regular com o hematologista/oncologista pediátrico, porém a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige a suspensão do uso, passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do responsável pelo paciente.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Conforme orientação do European LeukemiaNet 2009 (<http://www.leukemia-net.org>), o Mesilato de Imatinibe deve ser mantido enquanto se mantenha o benefício esperado nos casos de pacientes adultos com LMC, até que novos resultados dos protocolos clínicos definam qual população de pacientes poderá suspendê-lo (6). Para os pacientes pediátricos, recomenda-se, atualmente, manter o Imatinibe durante 2 anos de remissão molecular completa mantida. A suspensão após 24 meses exige controle mensal por exame de biologia molecular no sangue periférico. Casos de recaída serão novamente tratados com Imatinibe, já que a sensibilidade a este medicamento é mantida, sugerindo que sua interrupção não leva ao fenômeno de resistência adquirida (14,15).

A suspensão do tratamento deve-se dar-se nas seguintes condições:

- » Resposta sub-ótima e falha ao Imatinibe.
- » Falta de adesão ao tratamento.
- » A ocorrência de intolerância (toxicidade de grau 3 e 4, segundo os critérios de Graduação do NCI/EUA) indica a suspensão temporária do medicamento em uso, dando-se o retorno a ele, com menor dose do que a anteriormente utilizada. Se esta dose menor ficar aquém da mínima dose efetiva terapêutica, deve-se suspender definitivamente o medicamento, passando-se para a linha terapêutica seguinte.
- » O imatinibe não pode ser utilizado tanto na concepção quanto na gestação por ser teratogênico em ratos.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitoração exige hemograma com contagem diferencial, mielograma com citogenética e biologia molecular do sangue periférico para medir os níveis do transcripto BCR-ABL.

Hemograma com contagem diferencial deve ser realizado com 1-2 semanas durante os três primeiros meses até a remissão hematológica completa (RHC) ter sido atingida. Depois, mensalmente.

Mielograma com citogenética no 3º e 6º meses, depois a cada 6 meses até que seja atingida a RCC. Ao atingir esta, dever-se-á manter a quantificação do BCR-ABL a cada três meses. Em caso de RMoC, realizar mielograma com citogenética anualmente.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doenças com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

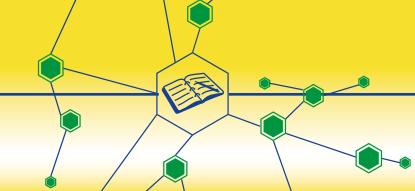
A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, freqüência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* resarcidos); a verificação dos percentuais das freqüências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - O Mesilato de Imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde, não podendo, assim, ser autorizada APAC, quando o seu uso é isolado. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser resarcido como consulta especializada.

NOTA 3 – Em caso de Leucemia Mieloide Crônica em fase blástica, o uso do Mesilato de Imatinibe pode ser associado a outros antineoplásicos e, assim, o fornecimento do Imatinibe pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Mieloide Crônica:

- » 03.04.07.001-7 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1ª linha
- » 03.04.07.002-5 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 2ª linha (primeira recidiva)
- » 03.04.07.004-1 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 3ª linha (segunda recidiva)
- » 03.04.07.003-3 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4ª linha (terceira recidiva)



11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado nestas Dire

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoffman R, Hematology – Basic Principles and Practice. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone, 2005. pp: 1247-1253. (Fourth Edition)
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portarias SAS 431/2001, 347/2008 e 649/2008 – Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília. Ministério da Saúde, 2001 e 2008.
3. Suttorp M and Millot F. Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year 2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation – Hematology 2010 American Society of Hematology Education Program Book 30th – Orlando, Florida December 4-7, 2010:368-376.
4. Swerdlow SH; Campo E; Harris NL; Jaffe ES; Pileri SA; Stein H; Thielo J, Vardiman JW - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. International Agency for Research on Cancer. 2008. (4th Edition)
5. Millot F; Baruchel A et al. Imatinib is efficient but has a negative impact on growth in children with previously untreated chronic myelogenous leukaemia (CML) in early chronic phase (CP): results of the French national phase IV trial (Abstract). Blood, 2009; 110:863
6. Baccarani M; Cortes J et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet – J Clin Oncol 27:6041-6051, 2009.
7. Millot F; Baruchel A et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French National Phase IV Trial – J Clin Oncol July 10, 2011:2827-2832.
8. Mariani S et al. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty – The Lancet 2008; 372:111-113.
9. Fitter S et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients – Blood 2008;111:2538-2547.
10. Champagne MA, Fu CH, Chang M et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer, 2011; 57(1):56-62 e DOI 10.1002/pbc.23031 (published online).
11. Shima H; Tokuyama M et al. Distinct Impact of Imatinib on Growth at Prepubertal and Pubertal Ages of Children with Chronic Myeloid Leukemia – J Pediatr, 2011 May 16 (Epub ahead of print).
12. Menon-Andersen D et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. – Cancer Chemother Pharmacol DOI 10.1007/s00280-008-0730.
13. Bernstein ML. Target Therapy in Pediatric and Adolescent Oncology – Cancer. May 15, 2011. page 2268-2274.
14. Mahon FX, Réa D et al. Discontinuation of Imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years; the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial –The Lancet Oncology, 2010; 11: 1029-1035.
15. Ross DDM, Grigg A et al. The majority of Chronic Myeloid Leukaemia patients who cease Imatinib after achieving a sustained complete molecular response (CMR) remain in CMR, and any relapses occur early – Blood 2008; 112 (suppl 1): 402-03.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

MESILATO DE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou de seu responsável legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, que apresenta o cromossoma Philadelphia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____

(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a tomar/fornecer ao meu(minha) filho(a) pode contribuir para trazer as seguintes melhorias:

- » recuperação das contagens celulares,
- » destruição das células malignas e
- » diminuição do tamanho do fígado, do baço e outros locais, decorrentes da destruição dessas células.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » risco de uso no imatinibe na gravidez; portanto, caso o(a) doente engravidar, devo avisar imediatamente o médico;
- » interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antiérgicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;
- » efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos do sangue, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;
- » contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim/meu(minha) filho(a), comprometendo-me a devolvê-lo ao hospital, para que este o devolva à Assistência Farmacêutica da secretaria estadual de saúde, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que eu/meu(minha) filho(a) continuarei/continuará a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretárias de saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento ou do(a) meu(minha) filho(a), desde que assegurado o anonimato.

Sim Não

Local: _____ Data: _____

Nome do paciente: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____

Nome de responsável legal: _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável: _____

CRM: _____

UF: _____

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do Mesilato de Imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

Portaria SAS/MS nº 494, de 18 de junho de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase em 02/04/2013.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Gastrointestinal Stromal Tumors”(Mesh), com os limites Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase III, Systematic Reviews, foram encontrados 110 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos ‘gastrointestinal stromal tumors’/exp AND ‘therapy’/exp AND (meta analysis)/lim OR (randomized controlled trial)/lim OR (systematic review)/lim) AND ((english)/lim OR (portuguese)/lim OR (spanish)/lim) AND (humans)/lim AND (embase)/lim, foram encontrados 159 artigos.

Primeiramente, foram selecionadas meta-análises e revisões sistemáticas relativas a opções de tratamento do tumor do estroma gastrointestinal, excluindo-se artigos não relacionados ao assunto e estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica; em seguida, estudos de fase III publicados após as meta-análises e revisões sistemáticas selecionadas.

Foi utilizada ainda a base de dados UpToDate 2013, com o termo GIST, e diretrizes clínicas de sociedades internacionais de especialistas.

2 INTRODUÇÃO

Os tumores do estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST) são neoplasias raras, tipicamente subepiteliais. Compreendem vários subtipos molecularmente distintos de sarcomas que coletivamente representam os tumores mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal. Afetam, em 75% dos casos, o estômago e intestino delgado proximal, mas podem ocorrer em qualquer segmento do trato digestivo, como cólon, reto e apêndice. Os GIST extragastrointestinais são raros e podem se originar no omento, mesentério ou retroperitônio (1).

Os GIST manifestam-se em ambos os sexos e em qualquer faixa etária; entretanto mais comumente afetam pessoas com mais de 40-50 anos, com idade ao diagnóstico variando de 58 a 63 anos. Esses tumores correspondem a aproximadamente 1% das neoplasias primárias do trato digestivo. Estima-se que a incidência anual seja de 7-20 casos por milhão de pessoas (1,2). Em mais jovens, estima-se que a incidência seja de 0,06 a cada 100.000 pessoas entre 20-29 anos e de 0,02 por milhão de crianças com menos de 14 anos (3).

A maioria dos casos parece ser esporádica, já que fatores de risco epidemiológicos não foram identificados até o momento. Há, porém, uma predisposição à ocorrência de GIST em crianças e adultos jovens com certas síndromes hereditárias, tais como GIST familiar (múltiplos GIST no estômago e no intestino delgado), neurofibromatose tipo 1, tríade de Carney (GIST gástrico, paraganglioma extra-adrenal e condroma pulmonar) e síndrome de Carney-Stratakis (GIST gástrico e paraganglioma) (2,3).

A etiologia do GIST parece estar relacionada às células intersticiais de Cajal (CIC) do plexo mioentérico envolvidas na peristalse. As CIC e as células do GIST apresentam similaridades ultraestruturais, como a expressão em comum do receptor transmembrana da tirosinoquinase KIT (receptor KIT) (4).

Consultores: Beatriz Antunes de Mattos, Alexander Welaussen Daudt, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Normalmente esse receptor desempenha papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção das CIC, sendo um produto do proto-oncogene c-KIT. Um experimento-chave para a compreensão molecular da patogênese da doença foi realizado em 1998 e confirmou a teoria vigente de que, no GIST, certas mutações no c-KIT induzem uma ativação não controlada do receptor KIT, com consequente proliferação e aumento da sobrevida celular (isto é, crescimento neoplásico) (4).

A identificação por imuno-histoquímica do antígeno CD117, que constitui parte do receptor KIT e, portanto, funciona como um marcador de sua presença, representou um passo essencial no diagnóstico diferencial do GIST em relação aos outros sarcomas do trato gastrointestinal.

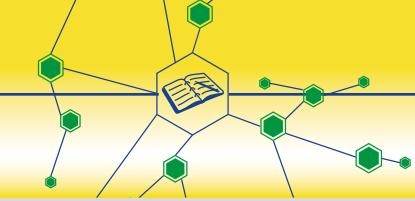
Embora 90% ou mais dos GIST apresentem positividade para a expressão do receptor KIT (isto é, são CD117 positivos), alguns subtipos podem sofrer mutações em outros genes. Mutações no gene de outra tirosinoquinase, como o receptor alfa do fator de crescimento derivado das plaquetas (*platelet-derived growth factor receptor alpha-PDGFRα*), são encontradas em menos de 5% dos GIST CD117 negativos.

Em geral, 5% dos GIST não apresentam quinases com mutações detectáveis, sendo chamados GIST de tipo selvagem (*wild type*). Nessa situação, até um terço dos GIST c-KIT, PDGFRα e com GIST tipo selvagem podem apresentar mutações em outras vias moleculares não relacionadas com as tirosinoquinases (5).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C15.0 Neoplasia maligna da porção cervical do esôfago (esôfago cervical)
- » C15.1 Neoplasia maligna da porção torácica do esôfago (esôfago torácico)
- » C15.2 Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal)
- » C15.3 Neoplasia maligna do terço superior do esôfago
- » C15.4 Neoplasia maligna do terço médio do esôfago
- » C15.5 Neoplasia maligna do terço inferior do esôfago
- » C15.8 Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva
- » C15.9 Neoplasia maligna do esôfago, não especificada
- » C16.0 Neoplasia maligna da cárdia
- » C16.1 Neoplasia maligna do fundo do estômago
- » C16.2 Neoplasia maligna do corpo do estômago
- » C16.3 Neoplasia maligna do antró pilórico
- » C16.4 Neoplasia maligna do piloro
- » C16.5 Neoplasia maligna da pequena curvatura do estômago, não especificada
- » C16.6 Neoplasia maligna da grande curvatura do estômago, não especificada
- » C16.8 Neoplasia maligna do estômago com lesão invasiva
- » C16.9 Neoplasia maligna do estômago, não especificada
- » C17.0 Neoplasia maligna do duodeno
- » C17.1 Neoplasia maligna do jejunum
- » C17.2 Neoplasia maligna do íleo
- » C17.3 Neoplasia maligna do divertículo de Meckel
- » C17.8 Neoplasia maligna do intestino delgado com lesão invasiva
- » C17.9 Neoplasia maligna do intestino delgado, não especificada
- » C18.0 Neoplasia maligna do ceco
- » C18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme)
- » C18.2 Neoplasia maligna do cólon ascendente



- » C18.3 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) hepática(o)
- » C18.4 Neoplasia maligna do cólon transverso
- » C18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica(o)
- » C18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente
- » C18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide
- » C18.8 Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva
- » C18.9 Neoplasia maligna do cólon, não especificada
- » C19 Neoplasia maligna da junção retossigmoide
- » C20 Neoplasia maligna do reto
- » C26.8 Lesão invasiva do aparelho digestivo
- » C47.4 Neoplasia maligna dos nervos periféricos do abdômen
- » C48.1 Neoplasia maligna de partes especificadas do peritônio
- » C49.3 Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles do tórax

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 DIAGNÓSTICOS CLÍNICO E LABORATORIAL

Os GIST (aproximadamente 70%) se apresentam com sintomas inespecíficos, que podem incluir sangramento, perfuração e, menos frequentemente, obstrução. Cerca de 20% dos casos são assintomáticos, sendo encontrados fortuitamente durante endoscópias, exames de imagem do abdômen ou procedimentos cirúrgicos, como gastrectomia.

Em estágios avançados, os tumores mais agressivos costumam metastatizar para o fígado e o peritônio. Metástases para linfonodos são raras em adultos, mas freqüentes em pacientes pediátricos. Outros sítios de metástases incluem ossos, pulmões, partes moles ou pele (2,6). No estadiamento inicial, está indicada tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen. Em razão de as metástases pulmonares serem raras, cerca de 2%, e inexistindo evidência de doença pulmonar, uma nova TC de tórax está indicada se houver progressão de doença abdominal.

Em casos iniciais de doença localizada e ressecável, um alto grau de suspeita e a familiaridade com a aparência radiológica do tumor bastam para o diagnóstico pré-operatório. Nessa situação, pode-se dispensar a biópsia antes do tratamento cirúrgico. No entanto, uma biópsia será necessária para confirmação de GIST se houver suspeita de metástase ou se a quimioterapia com mesilato de imatinibe estiver indicada para tumor localmente avançado (1,6,7).

Morfologicamente, os GIST podem ser divididos em três categorias: fusiforme (70%) epitelioides (20%) e misto (10%). De modo geral, alguns estudos mostram que o subtipo histológico não tem impacto no prognóstico, mas sim nas particularidades de localização da neoplasia. Por exemplo, as lesões epitelioides ocorrem mais comumente no estômago do que nos outros sítios. Quanto às demais, não há localização predominante.

A avaliação imuno-histoquímica complementar é recomendada para todos os casos suspeitos de GIST. Um painel imuno-histoquímico apropriado geralmente é suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo. A expressão de KIT (CD117), presente em 95% dos casos, é a mais específica e sensível característica do GIST, considerando um painel de diagnóstico diferencial padronizado. Outros marcadores, com suas respectivas positividades, utilizados comumente nos painéis incluem: CD34 (60%-70%), ACAT2 (30%-40%), S100 (5%), desmina (1%-2%) e queratina (1%-2%). A genotipagem dos GIST KIT-positivos não é recomendada de rotina (1,2,8). O DOG1 (*discovered on GIST1*) representa um novo e promissor marcador, pois é expresso em cerca de um terço dos GIST KIT-negativos. A proteína transmembrana DOG1, identificada recentemente, tem se mostrado tanto sensível quanto específica para GIST e independe das expressões de c-KIT ou PDGFR. O verdadeiro papel desse novo marcador ainda permanece desconhecido. De modo geral, é recomendado utilizar o CD117 para confirmação diagnóstica de GIST (9).

O comportamento clínico dos GIST é bastante variável, e diversas classificações na literatura tentam estratificar os subtipos com pior prognóstico. Conforme consenso estabelecido em 2002, tamanho do tumor, atividade mitótica e localização anatômica são as principais informações na estratificação do risco de recidiva e de desenvolvimento de metástases (Tabela 1). Os estudos mostram que GIST gástricos com menos de 2 cm com atividade mitótica baixa

(menos de 5 mitoses/50 campos de grande aumento) têm risco muito baixo de recidiva. Por outro lado, em conjunto, os GIST com mais de 2 cm apresentam algum risco de recidivar. Segundo a atividade mitótica tumoral, essa estratificação divide os tumores em com menos de 5 ou com mais de 5 mitoses/50 campos de grande aumento. Quanto menor o número de mitoses, menor o risco. O risco final deve ser avaliado em conjunto com o tamanho do tumor em todos os casos de GIST após ressecção cirúrgica ou biópsia (nos casos de tumores não ressecáveis ou metastáticos) (1,2,10-13).

Tabela 1 – Proposta para definir o risco da agressividade do comportamento dos GIST

Risco	Tamanho do tumor em cm (*)	Taxa mitótica/campos de grande aumento (**)
Muito baixo risco	Menor de 2	Menos de 5/50
Baixo risco	2-5	Menos de 5/50
Risco intermediário	Menor de 5 5-10	6-10/50 Menos de 5/50
Alto risco	Maior de 5 Maior de 10 Qualquer tamanho	Mais de 5/50 Qualquer taxa mitótica Mais de 10/50

(*) O tamanho representa a dimensão isolada maior. Admite-se que varie antes e depois da fixação e entre observadores. Existe consenso de que talvez o limiar para o comportamento agressivo deva ser menos de 1-2 cm para o intestino delgado do que para outros locais.

(**) Idealmente, a contagem de mitoses deve ser padronizada de acordo com a superfície examinada (baseada no tamanho dos campos de grande aumento (HPF)), mas não existem acordos definidos sobre isto. Apesar da subjetividade no reconhecimento das mitoses e da variabilidade das áreas de HPF, essas contagens são úteis (12).

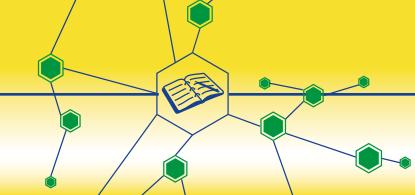
Além dos fatores mencionados para predizer o prognóstico, a localização anatômica também afeta o risco de recidiva da doença. Em geral, GIST intestinais são muito mais agressivos do que os localizados na região gástrica. Algumas séries de casos mostram que a mortalidade por GIST de intestino delgado foi maior que o dobro da registrada na série com tumores gástricos (13). A Tabela 2 apresenta dados de estudos a longo prazo de 1.055 casos de cânceres gástricos, 629 de intestino delgado, 144 de duodeno e 111 de reto. Esses estudos tiveram seguimentos variáveis de 2,5 até 40 anos com tempo médio de 17 anos.

Tabela 2 – Taxas de sobrevida livre de progressão dos casos de GIST em estômago, intestino delgado e reto agrupados pelas taxas de mitoses e pelo tamanho do tumor. (*)

Tamanho do tumor em cm	Taxa mitose/campos de grande aumento	Percentagem de pacientes livres de progressão durante longo acompanhamento – sítio primário			
		Estômago	Jejuno-ileo	Duodeno	Retos
Menor ou igual a 2	Menor ou igual a 5/50	100	100	100	100
2-5	Menor ou igual a 5/50	98,1	95,7	91,7	91,7
5-10	Menor ou igual a 5/50	96,4	76	66 (*)	43 (*)
Maior que 10	Menor ou igual a 5/50	88	48		
Menor ou igual a 2	Maior que 5/50	100 (**)	50 (**)		46
2-5	Maior que 5/50	84	27	50	48
5-10	Maior que 5/50	45	15	14 (*)	29 (*)
10	Maior que 5/50	14	10		

(*) Dados combinados para tumores com mais de 5 cm.

(**) Pequeno número de casos. (13)



4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A TC de abdômen ou de pelve é o exame de escolha inicial para a avaliação do tumor primário e estadiamento da doença (14).

Endoscopia digestiva alta geralmente é realizada e pode ser um meio útil para caracterizar melhor as lesões gástricas, demonstrando eventualmente ulcerações associadas. Durante o procedimento, podem ser realizadas biópsias das áreas suspeitas ou ulceradas. Como o GIST é um tumor submucoso e de crescimento mais endofítico, a aspiração endoscópica guiada por agulha fina permite a biópsia de material mais adequado para o diagnóstico do tumor primário, assim como a diferenciação de lesões semelhantes, como o leiomioma (15).

Cabe ressaltar que as lesões dos GIST são frágeis, e procedimentos com biópsia podem causar hemorragia e mesmo disseminação tumoral (6). Por isso, são necessários cirurgiões ou endoscopistas experientes para a realização do procedimento a fim de que não ocorra disseminação para outros sítios ou ruptura da pseudocápsula do tumor.

4.3 ESTADIAMENTO

O estadiamento do GIST é determinado pela classificação da UICC (União Internacional Contra o Câncer) ou da AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Tabelas 3A e 3B) (16).

Tabela 3A - Estadiamento TNM para GIST em todos os locais

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de tumor primário.
T1	Tumor com até 2 cm.
T2	Tumor com mais de 2 cm e com até 5 cm em sua maior dimensão.
T3	Tumor com mais de 5 cm e com até 10 cm em sua maior dimensão.
T4	Tumor com mais de 10 cm em sua maior dimensão.
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (*).
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais.
N1	Metástases em linfonodos regionais.
METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)	
M0	Ausência de metástase à distância.
M1	Metástase à distância.

(*) NX: O acrometimento de linfonodos regionais nos GIST é raro e, assim, os casos que não podem ser avaliados, pela clínica ou pela análise patológica, devem ser considerados N0, ao invés de NX ou pNX.

A graduação histopatológica (G) para o GIST depende da atividade mitótica:

- » Baixa atividade mitótica: até 5 mitoses/50 campos de grande aumento;
- » Alta atividade mitótica: mais de 5 mitoses/50 campos de grande aumento.

A atividade mitótica no GIST é melhor expressa como o número de mitoses/50 campos de grande aumento, usando-se a objetiva de 40x (área total 5 mm² em 50 campos).

Tabela 3B - Grupamento por Estadios

ESTÁDIO	T	N	M	ATIVIDADE MITÓTICA
GIST GÁSTRICO (*)				
IA	T1, T2	N0	M0	Baixa
IB	T3	N0	M0	Baixa
II	T1, T2 T4	N0 N0	M0 M0	Alta Baixa
IIIA	T3	N0	M0	Alta
IIIB	T4	N0	M0	Alta
IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer
GIST DE INTESTINO DELGADO (**)				
I	T1 ou T2	N0	M0	Baixa
II	T3	N0	M0	Baixa
III A	T1 T4	N0 N0	M0 M0	Alta Baixa
III B	T2, T3, T4	N0	M0	Alta
IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer

(*) Os critérios também podem ser aplicados para GIST solitários primários de omento.

(**) Os critérios também podem ser aplicados para localizações anatômicas menos comuns, como esôfago, cólon, reto e mesentério.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento com mesilato de imatinibe pacientes com diagnóstico dos seguintes tipos de GIST:

- » GIST irssecável;
- » GIST metastático ou recidivado após tratamento cirúrgico; e
- » GIST de alto risco de recidiva pós-operatória.

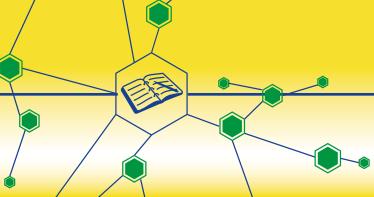
6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento com mesilato de imatinibe pacientes que apresentarem muito baixo ou baixo risco de recidiva pós-operatória e puderem ser tratados cirúrgica ou conservadoramente.

Serão também excluídos os que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo.

7 TRATAMENTO

O GIST é raro em crianças e adultos jovens (1,4%). Na falta de estudos prospectivos e, portanto, de consenso quanto ao tratamento padrão, a conduta em caso de GIST pediátrico deve ser feita por uma equipe multidisciplinar em serviços especializados em Oncologia pediátrica. Em menos de 15% dos pacientes com mutações dos proto-oncogenes KIT ou PDGFRA, sugere-se que a conduta terapêutica siga as preconizadas para o GIST em adultos.



As opções terapêuticas para o GIST em adultos incluem ressecção cirúrgica, radioterapia e utilização do inibidor da tirosinoquinase, o mesilato de imatinibe. As opções de tratamento variam de acordo com o estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico e com os grupos prognósticos (Tabelas 3A e 3B) (17).

7.1 CIRURGIA

Embora exista consenso de que GIST com mais de 2 cm devam ser ressecados, a ressecção de tumores com menos de 2 cm é tema controverso, não havendo consenso na literatura internacional. Na ausência de achados de alto risco à endoscopia (foco ecogênico, ulceração, margens irregulares), sugere-se que os pacientes sejam acompanhados com exames de imagens e endoscopias de controle.

O tratamento de escolha para a doença localizada é a ressecção cirúrgica completa, sem violação da pseudocápsula, a fim de reduzir o risco de disseminação tumoral local. O objetivo do tratamento cirúrgico é ressecção total da lesão com margens livres, sem necessidade de linfadenectomia, uma vez que o GIST raramente apresenta envolvimento de linfonodos (2,8,10-12,18,19). Reintervenção cirúrgica geralmente não está indicada quando as margens são positivas microscopicamente ao exame anatomo-patológico definitivo (6). Apesar da ressecção cirúrgica completa, somente metade dos pacientes permanece livre de recidiva em 5 anos ou mais (1,2). Portanto, um cuidado meticoloso do cirurgião é mandatório uma vez que a ressecção incompleta do tumor ou sua ruptura parecem ser preditores independentes de pior prognóstico de recidiva (18,20).

Os GIST localmente avançados, mesmo que ressecados, apresentam altas taxas de recidiva, independentemente da técnica cirúrgica utilizada. Portanto, ressecções cirúrgicas complexas (multiviscerais) devem ser evitadas a favor de procedimentos com mínima morbidade. A quimioterapia com mesilato de imatinibe deve ser considerada em casos de maior risco cirúrgico ou com baixa probabilidade de obtenção de margens negativas (6). Por exemplo, cirurgias mutilantes podem ser evitadas nos casos de GIST primários do reto e da junção gastroesofágica que mostrem regressão com imatinibe pré-operatório.

O fígado e o peritônio são os locais de metástases mais comuns, e cerca de 30% dos pacientes com doença recidivada ou metastática apresentam GIST potencialmente ressecável. Mesmo na ausência de estudos randomizados, a cirurgia em pacientes selecionados com doença metastática parece aumentar o controle da doença em longo prazo, quando há resposta ao tratamento inicial com imatinibe (isto é, resposta parcial, doença estável ou somente progressão focal). Nesses casos, o imatinibe deve ser mantido após a ressecção, mesmo se esta for completa.

7.2 RADIOTERAPIA

Radioterapia localizada é uma opção de tratamento para os pacientes não candidatos à cirurgia por quaisquer motivos, nos quais se deseja controlar localmente a progressão da doença. Entretanto, não há comprovação de benefício em termos de sobrevida geral (21).

O emprego de radioterapia também pode ser considerado nos casos de intolerância ou resistência a inibidor de tirosinoquinase, assim como no tratamento paliativo de pacientes sintomáticos (22).

7.3 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A terapia medicamentosa do GIST com mesilato de imatinibe abrange: a) a quimioterapia adjuvante, após o tratamento cirúrgico com ou sem ressecção microscópica completa do tumor primário, e b) a quimioterapia paliativa da doença avançada primariamente irressecável (que pode, ou não, tornar-se ressecável e operável) e da doença metastática ou recidivada.

7.4 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA OU PÓS-OPERATÓRIA)

O fundamento da quimioterapia adjuvante do GIST com mesilato de imatinibe inclui o fato de que a taxa de recidiva do tumor, independentemente da obtenção de margens negativas com a cirurgia, é de 50%. Além disso, a terapia adjuvante com outros antineoplásicos ou radioterapia não são efetivas no GIST (12,23). Taxas de resposta ao

redor de 5% têm sido observadas com quimioterapia com outros antineoplásicos. A radioterapia é raramente utilizada face à dificuldade de proteger os tecidos normais adjacentes.

Na expectativa de que mais pesquisas venham corroborar as conclusões iniciais de dois estudos randomizados recentes, o uso de imatinibe adjuvante por 3 anos pode ser considerado para pacientes com alto risco de recidiva (24-26).

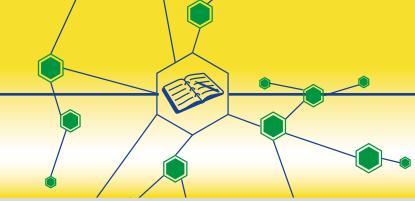
O primeiro estudo controlado versus placebo, envolvendo 713 pacientes, demonstrou aumento da sobrevida livre de doença em 1 ano de 15% (98% versus 83%) no grupo de pacientes de alto risco tratados com imatinibe adjuvante (400 mg/dia) (24). Esse estudo randomizado de fase III alocou pacientes adultos com diagnóstico de GIST primário localizado, com ao menos 3 cm de diâmetro, positivos para proteína KIT (CD117) por imuno-histoquímica, para receber de forma duplo-cega 400 mg/dia de imatinibe ou placebo durante 1 ano. A alocação foi realizada de forma a distribuir igualmente, entre os grupos, pacientes com diferentes tamanhos de tumor. Dos 778 casos registrados, 713 foram randomizados. A intervenção foi iniciada até 84 dias após a ressecção cirúrgica, independentemente de comprometimento microscópico da margem cirúrgica. Havendo recidiva tumoral, o cegamento era quebrado, permitindo-se a troca de braço para imatinibe no caso de pacientes que vinham recebendo placebo ou que já haviam terminado o tempo de tratamento com imatinibe, ou o aumento de dose para 800 mg/dia no grupo em tratamento com imatinibe.

Durante o estudo, o desfecho primário, originalmente a sobrevida total, foi modificado para sobrevida livre de doença, uma vez que o desenho, ao permitir a troca de braço no caso de recidiva e exposição de ambos os grupos ao agente em estudo, não favoreceria a demonstração de diferença na sobrevida total. A recidiva foi definida como recidiva tumoral (não detalhados critérios ou óbito por qualquer causa). Análise interina determinou interrupção da inclusão de novos pacientes antes de se completar o tempo de seguimento previsto, por ter sido atingido o limiar de eficácia pré-estabelecido. Com um seguimento médio de 19,7 meses, a sobrevida livre de doença foi de 98% no grupo imatinibe e de 83% no grupo placebo. Não foi verificada diferença na sobrevida total, tendo sido observadas 8 mortes (2,3%) no grupo placebo (5 atribuídas ao GIST) e 5 mortes no grupo imatinibe (nenhuma atribuída ao GIST). Análise de eficácia foi estratificada pelo tamanho do tumor, tendo sido demonstrado benefício em tumores com mais de 6 cm.

O estudo apresentou vários e graves problemas metodológicos, a começar pela randomização. Entre os 713 pacientes randomizados, 65 (9,1%) foram considerados inelegíveis (33 no grupo placebo e 32 no grupo imatinibe), mas tiveram seus dados incluídos na análise por intenção de tratar. A ocorrência de cruzamento entre os grupos prejudicou a avaliação da evolução do grupo placebo em termos de sobrevida. A interrupção do estudo também não permitiu avaliar a evolução em longo prazo, bem como a ocorrência de possíveis falhas tardias ao imatinibe. O estudo não foi capaz de demonstrar diferença na sobrevida total entre o grupo que empregou imatinibe logo após a ressecção cirúrgica e o grupo que fez uso após a recidiva.

Outra limitação deste estudo foi a falta de avaliação de possíveis diferenças na qualidade de vida ou demanda por serviços assistenciais nos dois grupos. O desfecho sobrevida livre de doença, cada vez mais usado em estudos oncológicos, tem relevância clínica relativa na medida em que pode não ser acompanhado de melhora da qualidade de vida ou de redução significativa na morbidade (hospitalizações, complicações infecciosas, demanda por serviços assistenciais, etc.). Considerando-se o número cinco vezes maior de retirada do estudo no grupo tratado por efeitos adversos e a ocorrência de eventos adversos de graus 3 ou 4 em 30% dos casos tratados, o perfil de toxicidade do imatinibe deve ser avaliado na decisão de tratar. Curiosamente, as causas de óbito não foram descritas e, apesar de os autores afirmarem que não houve óbitos relacionados ao GIST no grupo imatinibe, a tabela de efeitos adversos aponta 3 casos de efeitos adversos grau 5 (óbito diretamente causado pelo tratamento). Pode-se argumentar que, mesmo tendo causado diretamente a morte de 3 pacientes, isso não repercutiu na redução da mortalidade total, mas esse dado levanta sérios questionamentos, principalmente se essas mortes ocorreram no grupo de baixo risco. Apesar desses dados, essa é a melhor evidência disponível que justifica o uso de imatinibe nos pacientes classificados como de alto risco (25,26).

O estudo mais recente com cerca de 400 pacientes, comparou o uso de imatinibe adjuvante (400 mg/dia) por 1 ou 3 anos. Os resultados confirmaram o benefício do fármaco em relação à sobrevida livre de doença e, pela primeira vez, foi demonstrado aumento da sobrevida geral. Os pacientes com alto risco de recidiva da doença tratados por 36 meses comparados aos que utilizaram o fármaco por 12 meses apresentaram sobrevida geral em 5 anos de 92% e 81,7%, respectivamente (27).



Em suma, conforme a evidência disponível, ao se considerar a quimioterapia adjuvante com imatinibe, é essencial a seleção adequada de pacientes com alto risco de recidiva tomando-se por base o especificado na Tabela 1, que contempla um dos três esquemas de estratificação de risco validados (12,13,28).

Adicionalmente, um nomograma prognóstico recentemente validado pode ser utilizado para avaliar a sobrevida livre de doença em 2 e 5 anos de pacientes com GIST primário localizado e completamente ressecado (29).

A indicação de tratamento adjuvante para pacientes com risco intermediário é mais controversa. Entretanto, para fins da prática clínica, essa questão geralmente é contornável. Com a utilização da classificação modificada do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (critérios de Joensuu), pode-se re-estratificar a maioria dos pacientes com risco intermediário para baixo ou alto risco e, assim, auxiliar na tomada de decisão sobre quando tratar os pacientes com risco intermediário (28).

7.5 QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA AVANÇADA

» Quimioterapia da doença primariamente irressecável

Embora não existam estudos randomizados, o uso de imatinibe pode tornar ressecável doença primariamente irressecável ou com risco de morbidade significativa (10). Os GIST primários do reto ou da junção gastroesofágica, por exemplo, podem responder ao imatinibe e, assim, possibilitar tratamentos cirúrgicos mais conservadores (30).

» Quimioterapia da doença metastática ou recidivada

Dois estudos randomizados, incluindo cerca de 1.700 pacientes com GIST avançado, demonstraram uma taxa de resposta em torno de 50% com o uso paliativo de imatinibe, não havendo diferença significativa entre os dois níveis de dose testados (400 mg/dia versus 800 mg/dia). Após 3 anos de acompanhamento, a sobrevida livre de doença e a sobrevida geral não foram maiores no grupo que usou a dose maior. Tais dados, associados a uma menor toxicidade, confirmaram 400 mg/dia como a dose inicial adequada para a maioria dos pacientes. O aumento da dose-padrão (400 mg, duas vezes ao dia) pode ser prescrito se houver progressão da doença em pacientes com boa tolerância ao tratamento, ou seja, na ausência de reações adversas graves ao imatinibe (6,30,31).

A manutenção do imatinibe faz-se necessária nos casos de GIST sem progressão tumoral, já que a maioria dos pacientes apresenta recidiva da doença após a interrupção do medicamento. Também se aplica com o intuito de manter a intensidade da dose e o controle excelente dos sintomas relacionados aos efeitos adversos do fármaco antes de se considerar uma redução da dose-padrão diária (400 mg/dia), para uma dose mínima de 200 mg/dia (32).

A presença e o local da mutação em c-KIT ou em PDGFRA são fatores preditivos de resposta ao imatinibe em casos de doença avançada ou metastática (33,34). Esse fármaco tem seu papel principal estabelecido no tratamento do GIST avançado, mas alguns pacientes podem desenvolver resistência (35).

A resistência primária é definida como a presença de progressão da doença durante os primeiros 6 meses de tratamento com imatinibe e é mais frequentemente encontrada nos pacientes com as mutações em c-KIT exons 9, 13, 17, em PDGFRA exôn 18 e com GIST tipo selvagem (6,36).

A resistência secundária é detectada quando há progressão da doença após 6 meses de tratamento com imatinibe, depois de uma resposta inicial, e ocorre mais frequentemente pela aquisição de novas mutações em c-KIT. Nesses casos, diversos estudos avaliaram se o aumento da dose de 400 mg/dia para 800 mg/dia era seguro e eficaz. Em um deles, o aumento da dose proporcionou estabilização da doença em 27% dos pacientes avaliados e sobrevida geral em 18,1% ao final do primeiro ano, à custa de maior toxicidade (37-39).

O maleato de sunitinibe, um inibidor da fosforilação de múltiplas tirosinoquinases, foi testado na quimioterapia de segunda linha do GIST em um ensaio clínico versus placebo, que incluiu 312 pacientes com doença avançada, intolerantes ou resistentes ao imatinibe. No estudo, o cegamento foi suspenso precocemente após análise interina ter demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário, definido por tempo até progressão radiológica. O tempo até progressão de doença foi significativamente maior no grupo tratado (27,3 semanas, IC 95% 16-32,1 semanas versus 6,4 semanas, IC 95% 4,4-10 semanas; HR 0,33, IC 95% 0,23-0,47; $p<0,0001$). A sobrevida total foi descrita como superior no grupo tratado com sunitinibe, no entanto valores absolutos não são relatados; e, como mais da metade dos pacientes estavam vivos no momento da análise, a sobrevida mediana não pode ser calculada. Taxas de resposta objetiva (redução do tumor) foram baixas em ambos os grupos (7% no

grupo sunitinibe versus 0% no placebo; CI 95% 3,7-11,1; $p = 0,006$). Eventos adversos graves foram observados mais frequentemente no grupo sunitinibe (20% versus 5%). O delineamento, permitindo a suspensão do cegamento e a troca do grupo placebo para o grupo intervenção, uma vez identificada a progressão, não é adequado para mostrar efeito da intervenção na sobrevida. Qualidade de vida não foi avaliada, sendo o critério de progressão basicamente radiológico.

A principal crítica a esse estudo consiste no fato de haver evidências de que a suspensão do imatinibe está associada a aumento do risco de progressão acelerada da doença, o que pode ter impactado negativamente nos desfechos observados no grupo placebo. De fato, a sobrevida livre de progressão no grupo placebo foi de 6 semanas, enquanto a sobrevida livre de doença estimada com escalonamento de dose de imatinibe foi de cerca de 11,6 semanas. Esse dado aponta para um aspecto que pode ser criticável do ponto de vista ético. Não foi descrito quantos pacientes entre os definidos como resistentes tinham espaço para o escalonamento. Assim, a duração de estabilidade da doença, apontada como superior no grupo sunitinibe, como igual ou superior a 22 semanas observada em 17% dos pacientes que receberam sunitinibe e em 2% do grupo placebo, não pode ser aceita como verdadeira (40-43).

Os efeitos adversos comuns do sunitinibe incluem diarreia (40%), astenia (37%), fadiga (33%), hipertensão (28%) e náusea (27%), além de hipotireoidismo, anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfocitopenia e diminuição da fração de ejeção ventricular (40, 44).

Assim, diante da natureza da evidência disponível, recomenda-se aguardar novos e mais adequados estudos para que o sunitinibe possa ser devidamente avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), inclusive quanto ao custo-efetividade de considerá-lo terapia de segunda linha para GIST (44-47).

Por tais razões, o sunitinibe não está indicado neste Protocolo.

O mesilato de imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia.

7.6 FÁRMACO

Mesilato de imatinibe: comprimidos de 100 mg e 400 mg.

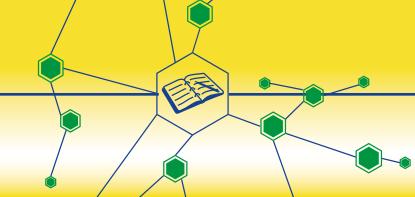
7.7 ESKEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Mesilato de imatinibe: 400 mg/dia por via oral, em dose única diária. A dose pode ser aumentada para 600 mg/dia ou 800 mg/dia na ausência de reações adversas e se houver resposta insuficiente à terapia com a dose-padrão. O comprimido deve ser ingerido durante as refeições com baixo teor de gordura para minimizar o risco de efeitos gastrointestinais, com um copo grande de água. Doses de 400 mg ou 600 mg devem ser administradas em dose única diária, enquanto a de 800 mg deve ser dividida em duas administrações diárias, pela manhã e à noite.

Os comprimidos podem ser dissolvidos em um copo de água ou suco de maçã para pacientes com dificuldade de deglutição. O número de comprimidos necessários deverá ser colocado em um volume apropriado (aproximadamente 50 ml para um comprimido de 100 mg e 200 ml para um comprimido de 400 mg) e misturando com auxílio de uma colher. A suspensão deve ser ingerida imediatamente após a dissolução completa do(s) comprimido(s).

A dose do mesilato de imatinibe para tratamento de crianças e adolescentes com GIST não está determinada, mas autores recomendam a mesma faixa de doses utilizadas na quimioterapia da leucemia mieloide crônica e linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, em tomada única. Na falta dessa determinação e considerando a raridade do GIST em crianças e adolescentes, bem como o grave evento adverso de retardo do crescimento com o uso crônico do imatinibe por doentes nessa faixa etária, aqui se protocola a dose de 300 mg/m²/dia.

Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor. Os comprimidos de 100 mg ou de 400 mg podem ser fracionados e diluídos com água. A proporção de água é de 50 ml para cada 100 mg. A mistura diluída deverá ser administrada imediatamente após a dissolução completa do medicamento. Recomenda-se a ingestão após a maior refeição do dia.



7.8 EFEITOS ADVERSOS

O Imatinibe é razoavelmente tolerado, e os efeitos adversos geralmente são de intensidade leve a moderada, melhorando com a continuação do tratamento. Os mais comuns são retenção hídrica, câimbras, náusea, fadiga, dor abdominal, diarreia e *rash* cutâneo.

Retenção hídrica com edema periférico e, ocasionalmente, derrame pleural e ascite são comuns em pacientes mais idosos e nos com comprometimento cardíaco. Edema periorbital é mais frequente e não responde a diuréticos, sendo mais acentuado pela manhã e melhorando ao longo do dia. As câimbras musculares são o efeito colateral mais desagradável, afetando panturrilhas, pés e mãos. Náusea, vômitos e dispepsia são amenizados com a ingestão do imatinibe com alimentos de baixo teor de gordura, o que não diminui a absorção. Podem ser utilizados antiácidos e bloqueadores da bomba de prótons. Dor abdominal e diarreia são comuns e tratadas sintomaticamente. *Rash* cutâneo é usualmente maculopapular e leve e se resolve com a continuação do tratamento (48).

A toxicidade hematológica compreende anemia grau 3 em até 42% e grau 4 em até 11% dos pacientes. Macrocitose pode ocorrer, e seu mecanismo é desconhecido. Neutropenia e plaquetopenia podem ocorrer em menos de 10%, com duração média de 3 semanas. Para a continuidade do uso do medicamento, o número absoluto de neutrófilos deve estar acima de 1.000 células/mm³. Ginecomastia e toxicidades hepática, pulmonar e cardíaca foram relatadas ocasionalmente. Sangramento gastrointestinal pode ocorrer em 5% dos pacientes com tumores grandes, não estando associado a trombocitopenia. Uma queda da hemoglobina igual ou superior a 2 g/dl deve levar à suspensão do imatinibe e imediata avaliação do paciente quanto à possibilidade de sangramento (48).

7.9 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deverá ser interrompido em casos de falta ou falha de resposta, toxicidade ou progressão da doença, evidenciadas por acompanhamento clínico e por exames de imagem.

A interrupção do imatinibe resulta em progressão rápida da doença na maioria dos pacientes com GIST avançado e não deve ser recomendada, a menos que haja toxicidade intolerável. Em estudo comparativo com sunitinibe, a intolerância ao imatinibe foi definida como qualquer grau 4 de toxicidade ou toxicidade inaceitável induzida pela dose-padrão (400 mg/dia) (45).

Conforme evidência atual, é recomendada quimioterapia paliativa contínua até a progressão da doença em casos de GIST avançado (metastático ou recidivado) e por 3 anos se a finalidade da quimioterapia for adjuvante (48).

Durante o tratamento medicamentoso, o paciente deve ser avaliado com relação a sintomas e sinais de toxicidade e ser submetido regularmente a exames laboratoriais (hemograma, contagem de plaquetas e dosagens de aminotransferases/transaminases - AST/TGO e ALT/TGP, ureia, creatinina, sódio e potássio), a cada 1-2 meses.

Deve-se buscar exaustivamente a ocorrência de possíveis interações de quaisquer medicamentos com imatinibe. Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por exemplo, paracetamol, varfarina e derivados azólicos).

8 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

8.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Preferencialmente, devem ser selecionadas para avaliação as lesões fixas, bem definidas e não confluentes (até duas por órgão).

A TC com contraste é o método de imagem-padrão para pacientes com GIST. A resposta ao imatinibe pode ser definida pela ausência de recidiva ou progressão da doença na primeira avaliação por TC, a ser realizada em torno de 3 meses após o início do tratamento. Em relação ao seguimento, recomenda-se controle a cada 3-6 meses, ou a utilização do método de acompanhamento desenvolvido por Joensuu e colaboradores, baseado na estimativa do risco de recorrência, que demonstrou reduzir o número total de exames, sem comprometer a capacidade de detecção precoce de recidiva (49). Diferentemente de outros quimioterápicos antineoplásicos, para a avaliação da resposta aos inibidores de tirosinoquinase têm sido utilizados os critérios introduzidos por Choi, que considera a redução da densidade do tumor além da diminuição do volume de doença mensurável (RECIST -

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Assim, a evidência sugere que uma diminuição de pelo menos 10% do tamanho ou de pelo menos 15% da densidade do tumor seja considerada uma resposta parcial ao tratamento com imatinibe (50). A máxima redução do tamanho do tumor pode ocorrer após 6-12 meses de tratamento.

Além do aparecimento de novas lesões ou aumento do tamanho de alguma lesão, ocasionalmente pode ocorrer a formação de novo(s) nódulo(s) hiperatenuado(s) dentro de uma massa aparentemente estável. Essas formas de progressão real no GIST devem ser diferenciadas de uma pseudoprogressão que ocorre, por exemplo, quando uma lesão aumenta devido à hemorragia intratumoral ou degeneração mixoide.

Em razão de sua melhor sensibilidade para avaliar lesões pequenas, a ressonância magnética do abdômen está indicada se houver intenção de ressecção de metástase(s) hepática(s).

Detecção de progressão da doença a despeito do tratamento indica resistência primária, e detecção de progressão após uma resposta clínica inicial, resistência secundária (51).

9 ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO E QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Após a suspensão da quimioterapia adjuvante, está indicada TC de 3/3 meses por 2 anos, a cada 6 meses por mais 3 anos e anualmente até o 10º ano pós-tratamento. Depois disso, a recorrência é rara, e não há mais benefício no controle por exames de imagem (52).

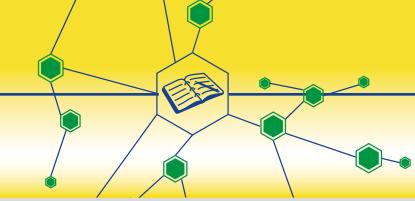
10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de GIST devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, tratamento, manejo das doses e controle dos efeitos adversos, eles dispõem de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, facilitando as ações de controle e avaliação. Incluem-se, entre essas ações: manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); autorização prévia dos procedimentos; monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, existência e observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod); compatibilidade da cobrança com os serviços executados; abrangência e integralidade assistenciais; e grau de satisfação dos pacientes.

Excetuando-se a talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo, o mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e o trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locoregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas estão indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme



o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) com versão mensalmente disponibilizada.

Os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com GIST, com o mesilato de imatinibe, são os seguintes:

- » Quimioterapia paliativa – adulto
- 03.04.02.031-1– Quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal
- » Quimioterapia adjuvante (pós-operatória, profilática) – adulto
- 03.04.05.033-4– Quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal

NOTA: O mesilato de imatinibe é adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia. Para crianças e adolescentes, não pode ser autorizada APAC com procedimento de quimioterapia para tumores na infância e adolescência e para uso isolado de mesilato de imatinibe para quimioterapia paliativa ou adjuvante de GIST. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser resarcido como consulta especializada.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

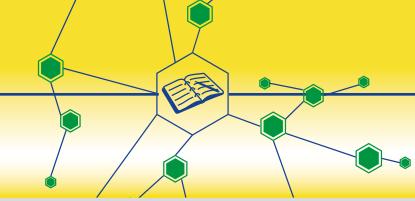
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demetri GD, Morgan J, Raut CP. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST: UpToDate; 2012 (May 23, 2014). Available from: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-mesenchymal-neoplasms-including-gist>.
2. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet. 2007;369(9574):1731-41.
3. Benesch M, Wardemann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(7):1171-9.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279(5350):577-80.
5. Janeway KA, Kim S, Lodish M, Nose V, Dahia P, Rustin P, et al. Succinate dehydrogenase in KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2010;28(15S):A10008.
6. Guidelines NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Soft Tissue Sarcoma 2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
7. Avritscher R, Gupta S. Gastrointestinal stromal tumor: role of interventional radiology in diagnosis and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(1):129-37, ix.
8. Ploner F, Zacherl J, Wrba F, Langle F, Bareck E, Eisterer W, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Recommendations on diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. Wien Klin Wochenschr. 2009;121(23-24):780-90.
9. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. Am J Surg Pathol. 2009;33(3):437-

46.

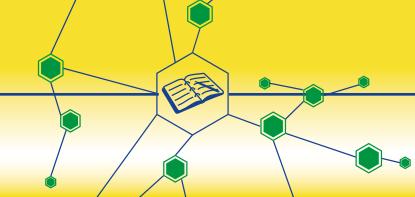
10. Samelis GF, Ekmekzoglou KA, Zografos GC. Gastrointestinal stromal tumours: clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):942-50.
11. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(6):818-24.
12. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
14. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98(5):384-92.
15. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(4):342-50.
16. Câncer UICCo. (TNM : classificação dos tumores malignos). 7 ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2012.
17. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(6):557-65.
18. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2018-27.
19. Loong HH. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. *Hong Kong Med J.* 2007;13(1):61-5.
20. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Strobel P, Wardemann E, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg.* 2010;97(12):1854-9.
21. Raut CP, George S, Demetri GD. Surgical treatment and other localized therapy for metastatic soft tissue sarcoma: UpToDate; 2012 (May 23, 2014). Available from: <http://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-and-other-localized-therapy-for-metastatic-soft-tissue-sarcoma>.
22. Knowlton CA, Brady LW, Heintzelman RC. Radiotherapy in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Rare Tumors.* 2011;3(4):e35.
23. Cirocchi R, Farinella E, La Mura F, Cavaliere D, Avenia N, Verdecchia GM, et al. Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a systematic review. *Tumori.* 2010;96(3):392-9.
24. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9669):1097-104.
25. Keun Park C, Lee EJ, Kim M, Lim HY, Choi DI, Noh JH, et al. Prognostic stratification of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the era of targeted therapy. *Ann Surg.* 2008;247(6):1011-8.
26. US National Institutes of Health. Imatinib Mesylate or Observation Only in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Localized Gastrointestinal Stromal Tumo 2010 (May 23, 2014). Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00103168>.
27. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-72.
28. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(10):890-6.
29. Gold JS, Gonan M, Gutierrez A, Broto JM, Garcia-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation



- of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-52.
30. Bamboat ZM, Dematteo RP. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012;21(2):301-16.
 31. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):626-32.
 32. Eisenberg BL, Pipas JM. Gastrointestinal stromal tumor--background, pathology, treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(6):1239-59.
 33. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008;53(3):245-66.
 34. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4342-9.
 35. Chen P, Zong L, Zhao W, Shi L. Efficacy evaluation of imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(33):4227-32.
 36. Benjamin RS, Debiec-Rychter M, Le Cesne A, Sleijfer S, Demetri GD, Joensuu H, et al. Gastrointestinal stromal tumors II: medical oncology and tumor response assessment. *Semin Oncol.* 2009;36(4):302-11.
 37. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1247-53.
 38. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer.* 2005;41(12):1751-7.
 39. Patel S, Zalcberg JR. Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: lessons from the phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2008;44(4):501-9.
 40. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329-38.
 41. Rutkowski P, Przybyl J, Zdzienicki M. Extended adjuvant therapy with imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors : recommendations for patient selection, risk assessment, and molecular response monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(1):9-19.
 42. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1107-13.
 43. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):942-9.
 44. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):1959-68.
 45. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoub K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2007;12(1):107-13.
 46. Contreras-Hernandez I, Mould-Quevedo JF, Silva A, Salinas-Escudero G, Villasis-Keever MA, Granados-Garcia V, et al. A pharmaco-economic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer.* 2008;98(11):1762-8.
 47. Younus J, Verma S, Franek J, Coakley N, Sacroma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in

Evidence-Based C. Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour in imatinib mesylate-resistant patients: recommendations and evidence. *Curr Oncol.* 2010;17(4):4-10.

48. Demetri GD, Jeffrey Morgan M. Tyrosine kinase inhibitor therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors: UpToDate; 2012 (May 23, 2014). Available from: http://www.uptodate.com/contents/tyrosine-kinase-inhibitor-therapy-for-advanced-gastrointestinal-stromal-tumors?source=see_link.
49. Joensuu H, Reichardt P, Eriksson M, Sundby Hall K, Vehtari A. Gastrointestinal stromal tumor: a method for optimizing the timing of CT scans in the follow-up of cancer patients. *Radiology.* 2014;271(1):96-103.
50. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.
51. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3969-74.
52. Verweij J. Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor: The Proof, The Pro, and the Practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012;32:659-62.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

MESILATO DE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento do tumor do estroma gastrointestinal (GIST).

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- » ausência de progressão da doença;
 - » redução do tamanho do tumor;
 - » redução do aparecimento de novas lesões ou aumento do tamanho de alguma lesão.
- Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:
- » risco de uso do imatinibe na gravidez; portanto, caso engravidar, devo avisar imediatamente o médico;
 - » interação do imatinibe com, por exemplo, anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, remédios contra fungos, entre outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;
 - » efeitos adversos mais comuns: diminuição da produção de glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e nos ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;
 - » contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;
 - » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____ Data: _____

Nome do paciente: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____

Nome de responsável legal: _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável: _____

CRM: _____

UF: _____

Assinatura e carimbo do médico

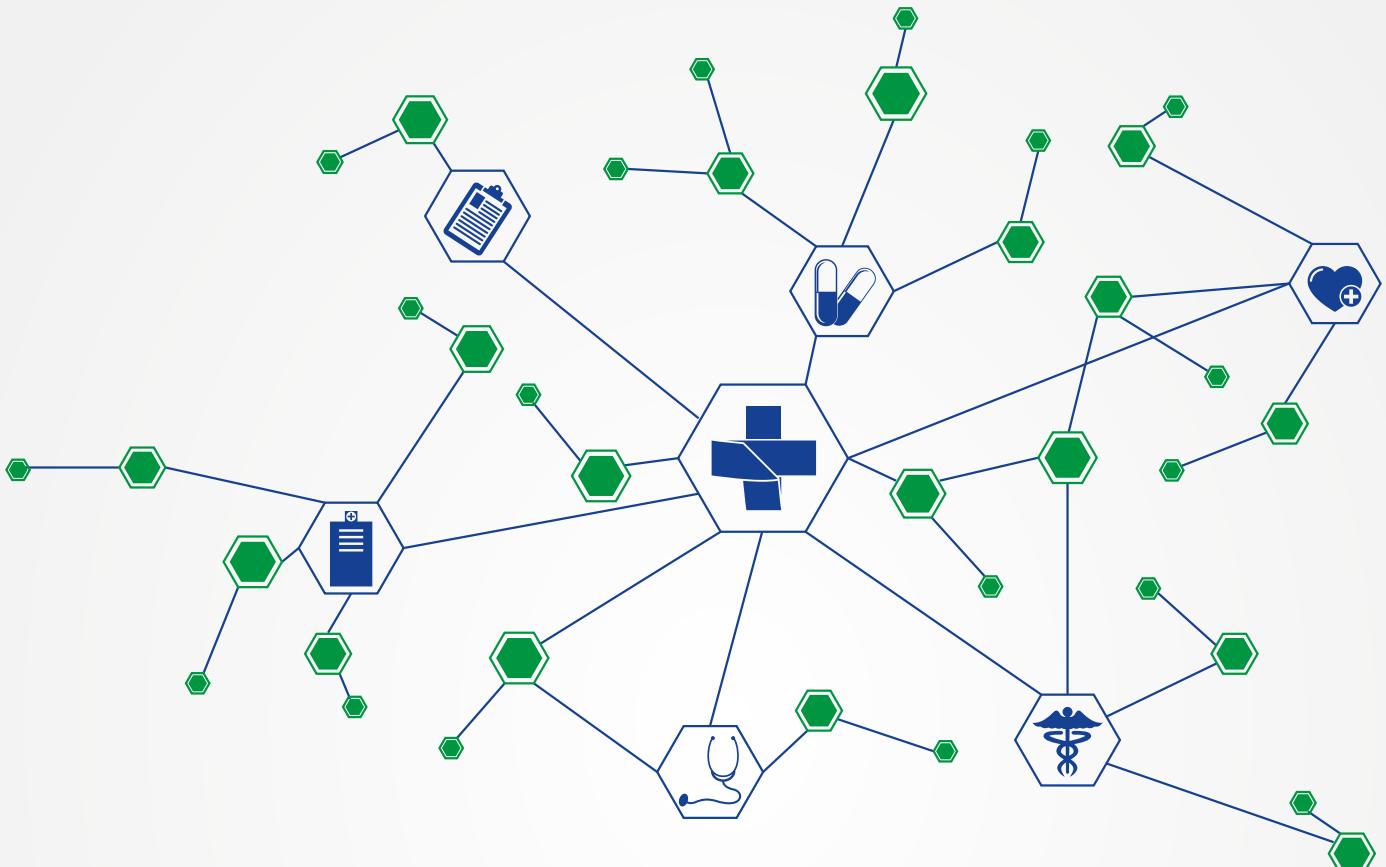
Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de mesilato de imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota: O mesilato de imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia.

128

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas



DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

Portaria SAS/MS nº 505, de 6 de maio de 2013.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane para opções terapêuticas do adenocarcinoma de estômago.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca foi realizada em 31/10/2012, utilizando-se os termos “Stomach Neoplasms/diet therapy”(Mesh) OR “Stomach Neoplasms/drug therapy”(Mesh) OR “Stomach Neoplasms/radiotherapy”(Mesh) OR “Stomach Neoplasms/surgery”(Mesh) OR “Stomach Neoplasms/therapy”(Mesh) e restringindo-se para estudos em humanos, em língua inglesa, e para meta-análises, foram obtidos 111 estudos. Os mesmos termos foram utilizados para estudos clínicos de fase III e ensaios clínicos randomizados em humanos, em língua inglesa, resultando em 719 estudos.

Na base de dados Embase, a busca foi realizada em 31/10/2012, utilizando-se os termos ‘stomach tumor’/exp OR ‘stomach cancer’/exp AND ‘therapy’/exp e restringindo-se para estudos em humanos, em língua inglesa, e para meta-análises, foram obtidos 268 estudos. Os mesmos termos foram utilizados para ensaios clínicos randomizados em humanos, em língua inglesa, resultando em 657 estudos, sendo 78 de fase III.

Na biblioteca Cochrane, a busca foi realizada em 26/05/2011, utilizando-se a expressão “stomach cancer”, tendo sido localizadas 7 revisões sistemáticas sobre o assunto.

Foi elaborada uma ficha de coleta de informações dos artigos, que iniciou pelas revisões sistemáticas com meta-análises mais recentes e de tantas mais antigas quantas necessárias para incluir os ensaios clínicos randomizados disponíveis. No caso de não haver revisão sistemática com meta-análise, coletaram-se dados de revisões narrativas e dos ensaios clínicos originais.

Foram excluídos, depois da leitura dos textos completos, 22 artigos ou por serem revisões não sistemáticas de tópicos para os quais havia revisão sistemática ou por serem opiniões de autores e cartas ao editor.

Os artigos foram organizados nos seguintes grupos: cirurgia laparoscópica, cirurgia para doença avançada, esplenectomia, reconstrução cirúrgica, conduta pós-operatória, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante (prévia), quimioterapia intraperitoneal, radioterapia e tratamento da doença avançada.

Para os demais tópicos, como diagnóstico, que não contam com estudos de intervenção, foi feita uma revisão norteada por diretrizes que citaram sua metodologia.

2 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de estômago, excetuando-se o de pele (não melanótico), é o quarto mais frequente entre os homens e o sexto mais frequente entre as mulheres, segundo as estimativas do INCA para 2012 (1). Em ambos os sexos, a incidência aumenta a partir de 35-40 anos e em intensidades diferentes.

Consultores: Alice de Medeiros Zelmanowicz, Oly Campos Corleta, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 30% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento (2).

Estima-se que o estado brasileiro que tem a maior incidência é o Paraná. Além disso, o registro de câncer de base populacional publicado em 2010 mostrou que a cidade que registrou a maior incidência ajustada por idade entre os homens foi São Paulo (24,97/100.000 hab.) e, entre as mulheres, Goiânia (11,32/100.000 hab.) – taxas ajustadas pela população mundial. Dados consolidados de mortalidade mostraram taxas que variam de 19,57 mortes por câncer gástrico por 100.000 homens no Amapá a 9,02 por 100.000 mulheres em Roraima. Independentemente da região do país, homens, idosos e indivíduos de classes sociais mais baixas são os mais frequentemente afetados (3).

Apesar de a etiologia ser desconhecida, há fatores hereditários e não hereditários claramente associados ao aparecimento e desenvolvimento do câncer gástrico. Os fatores de risco conhecidos devem-se a: 1) origem infecciosa, como infecção gástrica pelo Helicobacter pylori; 2) características demográficas, como idade avançada e sexo masculino; 3) hábitos de vida, como dieta pobre em produtos de origem vegetal, dieta rica em sal, consumo de alimentos conservados de determinadas formas, como defumação ou conserva, e exposição a drogas, como tabagismo; 4) associação com doenças, como gastrite atrófica crônica, metaplasia intestinal da mucosa gástrica, anemia perniciosa, pólipos adenomatosos do estômago, gastrite hipertrófica gigante; e 5) história pessoal ou familiar de algumas condições hereditárias, como o próprio câncer gástrico e a polipose adenomatosa familiar (3-5).

O tipo histológico mais comum (mais de 90% dos casos) é o adenocarcinoma, e a presente recomendação se restringirá a este tumor, sendo o termo câncer gástrico utilizado como seu sinônimo. Linfomas gástricos, sarcomas e tumores de outras histologias têm potenciais evolutivos e tratamentos diferentes (4).

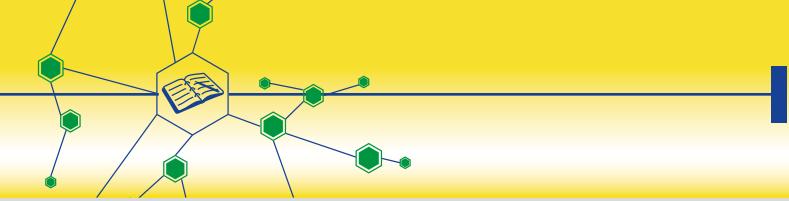
O adenocarcinoma do estômago pode ser subdividido em dois tipos: difuso de Lauren e tipo intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem e de tipo sanguíneo A e está associado ao pior prognóstico. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas.

O câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização e estadiamento do tumor e pelo número de linfonodos ressecados e acometidos. Pode apresentar-se difusamente ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção esofagogástrica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com cânceres proximais podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (6-8).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C16.0 Neoplasia maligna da cárdia (esôfago e estômago, junção cardioesofágica, gastroesofágica, orifício da cárdia);
- » C16.1 Neoplasia maligna do fundo do estômago;
- » C16.2 Neoplasia maligna do corpo do estômago;
- » C16.3 Neoplasia maligna do antró pilórico (antró gástrico);
- » C16.4 Neoplasia maligna do piloro (canal pilórico, pré-piloro);



- » C16.5 Neoplasia maligna da pequena curvatura do estômago, não especificada (pequena curvatura do estômago, não classificável em C16.1-C16.4);
- » C16.6 Neoplasia maligna da grande curvatura do estômago, não especificada (grande curvatura do estômago, não classificável em C16.0-C16.4);
- » C16.8 Neoplasia maligna do estômago com lesão invasiva (quando não se pode definir a localização inicial); e
- » C16.9 Neoplasia maligna do estômago, não especificada (câncer gástrico SOE)

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO

O diagnóstico de câncer gástrico é feito geralmente a partir de uma queixa clínica relacionada a sintomas do trato digestivo alto (plenitude gástrica, sangramento digestivo alto ou baixo, náusea e vômito) ou a sintomas constitucionais (perda de peso, anorexia e astenia). A anamnese e o exame físico nortearão a investigação diagnóstica subsequente. É importante observar que o diagnóstico clínico do câncer gástrico é difícil, porque não há sintomas patognomônicos. Além disso, pode cursar assintomático, inclusive na sua fase mais avançada, já com metástases (9).

Quando da suspeita do diagnóstico, o paciente deve ser submetido a endoscopia digestiva alta, que tem por objetivo biopsiar lesões suspeitas e definir a localização primária (cárdia com especial atenção à junção esofagogástrica, fundo, corpo, antro e piloro) e o grau de disseminação no órgão. Mesmo que uma lesão characteristicamente neoplásica não seja encontrada, biópsias de alterações inespecíficas e de amostras aleatórias devem ser feitas (9).

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Tomografia computadorizada de abdômen total e tórax com contraste oral e venoso deve ser realizada para definir o estadiamento e planejar o tratamento, já que comumente a doença se apresenta em estágios avançados, e o tratamento é definido por sua extensão na apresentação. Ressonância magnética deve ser solicitada caso seu resultado possa alterar a conduta terapêutica inicial.

Outros exames de imagem, como a ultrassonografia endoscópica (também conhecida por ecoendoscopia), podem auxiliar na avaliação da extensão locorregional da doença (10-12).

O tratamento deve ser realizado preferencialmente em centros especializados, com grande número de atendimentos, cujos resultados sejam validados e apresentados periodicamente.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames laboratoriais são realizados para avaliar as condições clínicas do paciente. Marcadores tumorais, como CA 72-4, CA 19-9 ou CEA são associados a doença extensa e, logo, de pior prognóstico, porém a sua utilização sistemática na avaliação pré-operatória, na resposta ao tratamento ou no seguimento, ainda não foi avaliada em estudos de fase III, e a acurácia é variável nos estudos diagnósticos publicados, limitando sua utilidade na prática clínica (13).

4.4 ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer gástrico mais aceito é o da AJCC, e a classificação TNM mais utilizada é a da UICC, traduzida pelo INCA/Ministério da Saúde (14,15).

Ressalta-se que há discussão sobre a utilização desta classificação para a definição de tratamento e o estabelecimento do prognóstico dos casos, uma vez que as recomendações terapêuticas encontradas nos estudos baseiam-se em diversas versões dela, com variações significativas, como ocorreu entre a 6^a edição, de 2002, e a 7^a edição, de 2010 e que se resume a seguir:

RESUMO DA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA TNM (14)

Tx	O tumor não pode ser avaliado.	NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
T0	Sem evidência de tumor primário	N0	Sem invasão linfática regional.
Tis	Tumor <i>in situ</i> /displasia de alto grau: tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria	N1	1 a 2 linfonodos regionais acometidos.
T1	O tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa (T1a) ou submucosa (T1b).	N2	3 a 6 linfonodos regionais acometidos.
T2	O tumor invade a muscular própria.	N3	7 ou mais linfonodos regionais acometidos.
T3	O tumor invade a subserosa.	N3a	7 a 15 linfonodos regionais acometidos.
T4	O tumor perfura a serosa (T4a) ou invade estruturas adjacentes (T4b).	N3b	16 ou mais linfonodos regionais acometidos.

M0 Sem metástase à distância

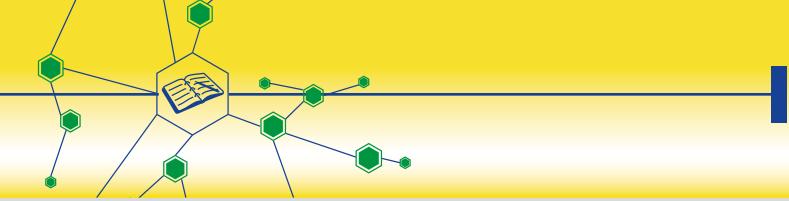
M1 Metástase à distância

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS CLÍNICOS (EC) (14)

EC 0	Tis	N0	M0
EC IA	T1	N0	M0
EC IB	T2	N0	M0
	T1	N2	M0
EC IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
EC IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
EC IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
EC IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
EC IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
EC IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

5 Opções terapêuticas

O prognóstico do câncer de estômago varia grandemente com o estadiamento e é desfavorável já nos estágios iniciais com acometimento linfonodal - com exceção do câncer inicial (EC 0) que, com tratamento cirúrgico, pode atingir até 90% (noventa por cento) de cura em 5 anos (16). Por isso, o tratamento é multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença. O momento em que cada uma das opções terapêuticas será instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos, são alvo de estudos há



décadas. Variações de técnicas cirúrgicas e radioterápicas, agentes quimioterápicos e combinações desses agentes e características populacionais tornam difícil a comparação entre os resultados dos estudos. O tratamento mais efetivo ainda não foi estabelecido, e a decisão de como tratar deve ser definida levando-se em consideração a experiência e os recursos humanos e tecnológicos da instituição ou a preferência do paciente e de seu médico (17).

5.1 CIRURGIA

O câncer de estômago deve ter um tratamento cirúrgico sempre que exequível. A extensão da ressecção e da linfadenectomia e o momento da cirurgia em relação a outros tratamentos oncológicos devem ser definidos de acordo com a localização do tumor, o estadiamento, as condições clínicas do paciente e a experiência da equipe assistencial.

Ressecção endoscópica, desde que realizada em monobloco, com margens de segurança laterais e profunda, pode ser indicada como tratamento exclusivo para o adenocarcinoma gástrico bem diferenciado (classificação de Nakamura) ou intestinal (classificação de Lauren), desde que a lesão esteja restrita à mucosa e não apresente úlcera, independentemente de sua extensão; a lesão esteja restrita à mucosa e tenha no máximo 30 mm quando apresentar úlcera; ou a lesão esteja restrita à submucosa superficial (sm1, invasão da submucosa até 300 micra), não apresente úlcera e tenha no máximo 30 mm.

Este tipo de tratamento só deve ser realizado preferencialmente em centros especializados, com grande número de atendimentos, cujos resultados sejam validados e apresentados periodicamente (18-23).

A gastrectomia videolaparoscópica para tumores iniciais (que envolvem a mucosa ou a submucosa, independentemente do comprometimento linfonodal) é factível e há dados na literatura que endossam seu uso por equipes treinadas. Porém, revisões sistemáticas com meta-análise, demonstraram controvérsias nos ensaios clínicos randomizados que testaram a efetividade dessa conduta e concluíram que, apesar dos seus potenciais benefícios, mais estudos metodologicamente adequados, com amostras maiores e inclusão das diversas variáveis que afetam os desfechos devem ser realizados, a fim de estabelecer a técnica como padrão (24-26). Além disso, a laparoscopia tem o potencial de mudar o estadiamento pré-operatório em 40% dos casos e pode detectar metástases à distância em 30% dos casos considerados com doença localizada.

A literatura disponível em relação à efetividade e segurança da linfadenectomia (mais extensa - D2 ou mais versus limitada - D1) é inconclusiva. Inexiste evidência de benefício na sobrevida global com a linfadenectomia mais extensa, mas o grupo que mais se beneficia em análises de subgrupo são os de risco intermediário (EC II e III). Porém as revisões sistemáticas que chegaram a tal conclusão reconhecem haver heterogeneidade nos estudos que demonstraram o benefício. Alguns estudos sugerem que há uma relação proporcional entre o número de linfonodos ressecados e a sobrevida. Este benefício da linfadenectomia mais extensa foi observado, mesmo em números elevados como 40 linfonodos. Um ponto de corte ideal não foi definido, porém, pelo menos 15 linfonodos deveriam ser ressecados para permitir adequado estadiamento (38-39). O acréscimo de pancreatectomia distal e de esplenectomia complementar, o pequeno número de casos por cirurgião/ano e a falta de treinamento específico parecem estar associados a aumento de mortalidade. Assim, a recomendação quanto à técnica deve se basear na experiência do especialista em identificar o paciente que mais se beneficiará, bem como em sua própria habilidade como cirurgião (27-31).

Há recomendação de esplenectomia para casos de T3 ou T4 de grande curvatura e para casos em que a linfadenectomia deve abranger os linfonodos esplênicos (32,33).

No entanto, o número de linfonodos ressecados tem relação linear com a sobrevida do paciente. Estudos que demonstram tal efeito sugerem tratar-se de um fator independente do estadiamento (para cada estágio, quanto mais linfonodos dissecados, melhor o prognóstico) e do acometimento linfonodal.

As recomendações a seguir são apresentadas por estágio e localização do tumor no estômago (4):

EC 0 (TisN0M0):

A gastrectomia com linfadenectomia tem intuito curativo. Tumores nesse estágio são mais frequentemente diagnosticados em populações que, em razão de sua alta incidência, têm programas sistemáticos de rastreamento, como no Japão.

EC IA e IB:

Gastrectomia total ou subtotal com linfadenectomia é a terapia de escolha.

EC II, EC IIIA e EC IIIB:

Gastrectomia subtotal distal, se a lesão não compromete o fundo gástrico ou a junção esofagogástrica, associada à linfadenectomia;

Gastrectomia total, se a lesão envolve a cárdia ou o corpo difusamente, associada à linfadenectomia.

A maioria dos pacientes com ressecção completa do tumor gástrico tem alto risco de recidiva, quando o comprometimento vai além da parede (T3 ou T4) ou tem acometimento linfonodal (qualquer N). Mesmo com ressecções amplas, o risco de recidivas locorregional e sistêmica permanece alto. Por isso, tratamentos pré-operatório (prévio ou neoadjuvante), perioperatório ou adjuvante demonstram benefício no controle local e na sobrevida livre de doença.

EC IIIC:

Pacientes em EC IIIC podem ser tratados semelhantemente aos demais pacientes em EC III que inclui ampla ressecção do tumor e linfadenectomia radical, com tratamento combinado de radioterapia e quimioterapia prévias (pré-operatório ou neoadjuvante), perioperatório ou adjuvante.

EC IV:

A quimioterapia resultou em melhor sobrevida nos casos de pacientes com metástases à distância, quando comparada com tratamento de suporte exclusivo. A cirurgia, neste caso, tem como objetivo o controle de sintomas, como dor, sangramento ou obstrução.

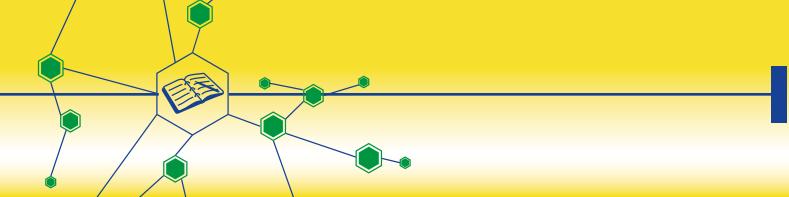
5.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia pode ser utilizada em combinação com quimioterapia, antes ou depois da cirurgia. Sua inclusão no tratamento do adenocarcinoma gástrico foi avaliada em pelo menos duas revisões sistemáticas que incluíram somente câncer gástrico e demonstraram impacto positivo na sobrevida, quando a associação foi comparada com cirurgia exclusiva (40,41). Estudos comparando o efeito isolado da radioterapia não estão disponíveis.

5.3 QUIMIOTERAPIA

A associação de quimioterapia e radioterapia (quimioradioterapia) adjuvante pode ser considerada para tumores a partir do estágio clínico IB (T1N1 ou T2N0). O ensaio clínico randomizado que demonstrou ganho de sobrevida global (36 versus 27 meses para o grupo tratado com adjuvância versus cirurgia exclusiva) tinha apenas 31% de pacientes com tumores T1 e T2 e 16% de pacientes sem envolvimento linfonodal (N0), o que limita a aplicação dos resultados para o grupo de menor risco de recidiva (42). Esse ensaio teve seus dados de seguimento de 10 anos confirmando o impacto positivo sobre a sobrevida global (43).

Uma revisão sistemática com meta-análise de dados individuais de 3.838 pacientes, arrolados antes de 2004 em 17 ensaios clínicos randomizados, demonstrou benefício de quimioterapia adjuvante exclusiva baseada em fluorouracila, após cirurgia com intuito curativo em pacientes nos estágios I a IV (18% de redução de risco global de morte com qualquer esquema de quimioterapia versus cirurgia isolada). Apesar de nenhum dos estudos ser cego e a randomização não ser centralizada, em pelo menos 3 deles, a análise de sensibilidade demonstrou consistência nos vários subgrupos analisados (44). Tal conclusão já havia sido relatada em diversas outras revisões sistemáticas com meta-análises, porém, devido à heterogeneidade e à qualidade metodológica dos estudos, principalmente quanto ao cegamento e à randomização, todos sugeriram que novos ensaios clínicos bem desenhados deveriam ser feitos para definir a adjuvância exclusiva com quimioterapia como uma alternativa padrão, inclusive para estágios iniciais (45-49). Nenhum esquema exclusivo de quimioterapia foi definido como mais benéfico. A tolerabilidade deve ser avaliada de acordo com o estado geral do paciente, e a maioria dos esquemas envolve fluorouracila e seus similares.



A quimioterapia perioperatória, com esquema que inclui epirrubicina, cisplatina e fluorouracila infusional (ECF), demonstrou benefício em sobrevida livre de doença e sobrevida global (50) em pacientes com diversos graus de comprometimento. Esse tratamento deve ser oferecido para pacientes cuja avaliação indique que irão tolerar os efeitos colaterais do esquema com três fármacos e a cirurgia de ressecção. Nas análises de subgrupo, todos os grupos se beneficiaram. Este é um estudo único que vem sendo reproduzido em outros estudos associados a outras formas de tratamento. Pelo menos mais um ensaio clínico randomizado demonstrou benefício na sobrevida global com esquema de quimioterapia perioperatório diverso do ECF. A escolha dos fármacos a serem utilizados deve levar em conta a experiência da instituição e a factibilidade da administração (51).

A quimioterapia exclusiva prévia à cirurgia não demonstrou efeito significativamente benéfico e não deve ser utilizada (52).

Para pacientes com doença avançada, a quimioterapia paliativa demonstrou ser melhor do que medidas de suporte exclusivas em pelo menos duas revisões sistemáticas, com impacto benéfico sobre a sobrevida e a qualidade de vida (53,54). Havendo resposta clínica inicial, o tratamento deve ser suspenso caso o paciente apresente progressão da doença ou intolerância ao tratamento.

Inexiste benefício demonstrado de tratamento de manutenção, apesar da alta taxa de recidiva em pacientes com doença avançada. No caso de recidiva, a quimioterapia com medicamentos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação para pacientes com bom performance status é indicada, apesar de nenhum estudo de fase III ter sido realizado com esse grupo de pacientes separados dos com doença avançada já ao diagnóstico (55).

Um ensaio clínico randomizado demonstrou benefício na sobrevida global com o uso de trastuzumabe em tumores do estômago avançados que superexpressam o receptor HER2. Porém, como o estudo foi aberto e patrocinado pelo fabricante, melhores estudos são necessários (56), e, quando houver mais evidências a serem analisadas, este medicamento deverá ser submetido à CONITEC para esta indicação.

É importante salientar que há diferenças de prognóstico e efetividade de tratamento em populações asiáticas e não asiáticas e que tais aspectos devem ser levados em conta na análise das evidências para tomada de decisão nelas baseada na melhor evidência científica disponível.

6 MONITORAÇÃO DO TRATAMENTO

Inexistem estudos de fase III definindo o impacto em relação à sobrevida ou à qualidade de vida na monitorização pós-tratamento do câncer gástrico. À critério médico, consultas regulares e exames complementares são instituídos, e o seguimento do paciente com câncer gástrico segue recomendações baseadas em opinião de especialistas.

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta terapêutica nos tumores não ressecados deve ser feita por endoscopia digestiva alta. No caso de tratamento pré-operatório (prévio ou neoadjuvante) ou perioperatório, a avaliação da resposta é feita por exame anatomo-patológico da peça cirúrgica.

O paciente deve ser seguido clinicamente e de acordo com os sintomas apresentados. Devem ser solicitados exames de 3 a 6 meses no primeiro e segundo anos e, após, a cada 6 a 12 meses por um período longo de seguimento, visto que recidivas tardias podem ocorrer.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A radioterapia ou quimioterapia têm duração específica e devem ser interrompidas no caso de sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem que indiquem progressão da doença ou na presença de efeitos colaterais que comprometam a efetividade do tratamento. Nessa última situação, o tratamento alternativo menos tóxico deve ser o proposto (57), se indicado.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexistem evidências de que exames de laboratório ou de imagem, inclusive endoscopia, devam ser feitos regularmente para diagnóstico precoce de recidiva. Avaliação clínica regular e investigação de sinais ou sintomas devem ser disponíveis para todos os pacientes diagnosticados e tratados de câncer gástrico para os quais seria oferecido tratamento se tivessem uma recidiva (57,58).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de câncer de estômago devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com estadiamento, tratamento e controle dos efeitos adversos das diversas modalidades terapêuticas, eles dispõem de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios, necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, facilitando as ações de controle e avaliação. Incluem-se, entre essas ações: manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); autorização prévia dos procedimentos; monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda e a segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, existência e observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); compatibilidade da cobrança com os serviços executados; abrangência e integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

Excetuando-se a talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo; do mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia aguda cromossoma Philadelphia positivo e do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locoregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do adenocarcinoma de estômago são os seguintes:

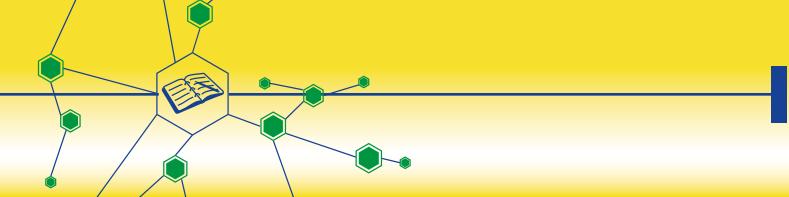
- » Quimioterapia paliativa – adulto 03.04.02.004-4 – Quimioterapia do adenocarcinoma de estômago avançado (doença metastática ou recidivada).
- » Quimioterapia prévia (neoadjuvante / citorreductora) – adulto 03.04.04.017-7 – Quimioterapia pré-operatória do adenocarcinoma de estômago em estádio de II até IV sem metástase (M0).
- » Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto 03.04.05.025-3 – quimioterapia pós-operatória do adenocarcinoma de estômago em estádio de IB até IV sem metástase (M0).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 487 p.
3. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Stomach (Gastric) Cancer Prevention (PDQ®) (Internet). (atualizado em 15 fev. 2013; acessado em 08 out. 2011) Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/gastric/HealthProfessional/>
4. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Gastric Cancer Treatment (PDQ®) (Internet). (atualizado em 02 fev. 2013; acessado em 08 out. 2011) Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional>
5. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Sep 15;2(9):342-7.
6. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. (Internet). (atualizado em 11 fev. 2013; acessado em 12 out. 2011) Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
7. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer.* 2010 Nov;29(11):923-30.
8. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2011 Dec 14;17(46):5123-30.
9. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):583-92.
10. Bohle W, Scheidig A, Zoller WG. Endosonographic tumor staging for treatment decision in resectable gastric cancer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011 Jun;20(2):135-9.
11. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 7;14(25):4011-9.
12. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* Oct 2001;49(4):534-9.
13. Mattar R, Alves de Andrade CR, DiFavero GM, Gama-Rodrigues JJ, Laudanna AA. Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002 May-Jun;57(3):89-92.
14. UICC - União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos - 2010. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. Xxv, 325p. (7ª Edição).
15. Stomach. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 99-106.
16. Madanick RD, Shaheen NJ. Early gastric cancer. Last literature review: May 2011. UpToDate version 19.2. Acesso em 12/10/11.
17. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer (Internet): (atualizado em 19 fev 2013; acessado em 12 out. 2011). Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?source=search_t&search=Adjuvant+and+neoadjuvant+treatment+of+gastric+cancer&selectedTitle=1~150
18. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):2107-16.
19. Maluf-Filho F, Dotti CM, Halwan B, Queiros AF, Kupski C, Chaves DM, et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice. *Endoscopy.* 2009 Nov;41(11):979-

87.

20. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jun;73(6):1122-34.
21. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(4):262-70.
22. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):1-11.
23. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg*. 2010 Jun;97(6):868-71.
24. Yao GL, Yu JP, Yao QY. Feasibility and safety of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta analysis of five prospective randomized controlled trials. *CRTER*. 2010;14(46):8726-31.
25. Ohtani H, Tamamori Y et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010 Jun;14(6):958-64.
26. Chen XZ, Hu JK, Yang K, Wang L, Lu QC. Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009 Aug;19(4):277-284.
27. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD001964.
28. Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, Lopes Filho Gde J, Matos D. I. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cir Bras*. 2008 Nov-Dec;23(6):520-30.
29. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP, He XD, Tian JH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg*. 2009 Feb;197(2):246-51.
30. Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 7;16(9):1138-49.
31. Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG, Rui YY, Yang K, Wang L, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2010 Jan;210(1):100-5.
32. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 Sep;32(9):363-4.
33. Lee KY, Noh SH, Hyung WJ, Lee JH, Lah KH, Choi SH, et al. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001 Jun;8(5):402-6.
34. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB. Impact of the number of dissected lymph nodes on survival for gastric cancer after distal subtotal gastrectomy. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:476014.
35. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin BJ, et al. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 21;15(31):3926-30.
36. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):317-28.
37. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7114-24.
38. J Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg*. 2000 Sep;232(3):362-71.
39. Chen S, Zhao BW, Li YF, Feng XY, Sun XW, Li W, et al. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients. *PLoS One*. 2012 7(11):e49424.
40. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2009 Aug;92(2):176-83.
41. Fiorica F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, et al. The impact of radiotherapy on survival in



- resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev.* 2007 Dec;33(8):729-40.
42. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep;345(10):725-30.
43. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
44. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010 May 5;303(17):1729-37.
45. Oba K. Efficacy of adjuvant chemotherapy using tegafur-based regimen for curatively resected gastric cancer: update of a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2009 Apr;14(2):85-9.
46. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):26-33.
47. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest.* 2008 Apr-May;26(3):317-25.
48. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Nov;34(11):1208-16.
49. Jeung HC, Rha SY et al. Postoperative adjuvant chemotherapy of gastric cancer: scrutiny into the clinical evidence based on quality assessment of medical literature of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Apr;63(5):919-27.
50. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul;355(1):11-20.
51. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1715-21.
52. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr;18(2):CD005047.
53. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD004064.
54. Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Apr;39(4):431-40.
55. Bendell J, Yoon HH, Fidias P. Chemotherapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer (Internet). (atualizado em 21 dez 2012; acessado em 12 out. 2011). Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer>
56. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
57. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v50-4.
58. Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer.* 2006; 9(2): 74-81.

142

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

CÂNCER CEREBRAL NO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 599, de 26 de junho de 2012.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 29/12/2011 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para câncer cerebral no adulto ("(glioma"(MeSH Terms) OR "glioma"(All Fields)) AND ("adult"(MeSH Terms) OR "adult"(All Fields))), filtrados por interesse clínico ((randomized controlled trial(Publication Type) OR (randomized>Title/Abstract) AND controlled>Title/Abstract) AND trial>Title/Abstract))) e revisões sistemáticas ((systematic review (ti) OR meta-analysis (pt) OR meta-analysis (ti) OR systematic literature review (ti) OR (systematic review (tiab) AND review (pt)) OR consensus development conference (pt) OR practice guideline (pt) OR cochrane database syst rev (ta) OR acp journal club (ta) OR health technol assess (ta) OR evid rep technol assess summ (ta)) OR ((evidence based(ti) OR evidence-based medicine (mh) OR best practice* (ti) OR evidence synthesis (tiab)) AND (review (pt) OR diseases category(mh) OR behavior and behavior mechanisms (mh) OR therapeutics (mh) OR evaluation studies(pt) OR validation studies(pt) OR guideline (pt))) OR ((systematic (tw) OR systematically (tw) OR critical (tiab) OR (study selection (tw)) OR (predetermined (tw) OR inclusion (tw) AND criteri* (tw)) OR exclusion criteri* (tw) OR main outcome measures (tw) OR standard of care (tw) OR standards of care (tw)) AND (survey (tiab) OR surveys (tiab) OR overview* (tw) OR review (tiab) OR reviews (tiab) OR search* (tw) OR handsearch (tw) OR analysis (tiab) OR critique (tiab) OR appraisal (tw) OR (reduction (tw)AND (risk (mh) OR risk (tw)) AND (death OR recurrence))) AND (literature (tiab) OR articles (tiab) OR publications (tiab) OR publication (tiab) OR bibliography (tiab) OR bibliographies (tiab) OR published (tiab) OR unpublished (tw) OR citation (tw) OR citations (tw) OR database (tiab) OR internet (tiab) OR textbooks (tiab) OR references (tw) OR scales (tw) OR papers (tw) OR datasets (tw) OR trials (tiab) OR meta-analy* (tw) OR (clinical (tiab) AND studies (tiab)) OR treatment outcome (mh) OR treatment outcome (tw))) NOT (letter (pt) OR newspaper article (pt) OR comment (pt)).

Usando o filtro de ensaios clínicos e revisões sistemáticas foram selecionadas, respectivamente, 304 e 144 referências bibliográficas; após exclusão de informações duplicadas, estudos retrospectivos, ensaios clínicos iniciais (em fase I ou II), resultados interinos de estudos fase 3, estudos com medicamentos ou produtos para a saúde não registrados na ANVISA e estudos sobre outras neoplasias cerebrais, 28 artigos completos foram recuperados para análise.

Na biblioteca Cochrane, a busca foi realizada no dia 05/01/2012, utilizando-se a expressão "adult glioma" e foram localizadas oito revisões sistemáticas sobre o assunto, sendo duas pertinentes ao diagnóstico e tratamento de doentes com gliomas malignos.

2 INTRODUÇÃO

Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. São tumores raros, correspondendo a 2% dos todos os cânceres conhecidos, porém com elevada mortalidade em adultos – status pouco modificada pelo emprego das modalidades terapêuticas disponíveis(1-3).

Estas Diretrizes compreendem a conduta terapêutica geral para os tumores neuroepiteliais do cérebro mais comuns no adulto, os gliomas(4,5), não se aplicando aos tumores com elementos embrionários (medulóepitelioma,

Consultores: Cléber José Martins Gomes e Sandro José Martins

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma e ependimoblastoma), tumores da região selar (adenoma hipofisário, carcinoma hipofisário e craniofaringeoma), tumores de origem hematopoética (linfomas, plasmocitoma e sarcoma granulocítico), tumores de células germinativas (germinoma, carcinoma embrionário, tumor do seio endodérmico, coriocarcinoma, teratoma e tumores germinativos mistos), tumores das meninges (meningeoma, sarcomas e tumores melanocíticos), tumores dos nervos cranianos e espinhais (neurofibroma, neurinoma e Schwanoma manigno) e metástases cerebrais.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica (6).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C71.0 Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos (neoplasia maligna supratentorial SOE);
- » C71.1 Neoplasia maligna do lobo frontal;
- » C71.2 Neoplasia maligna do lobo temporal;
- » C71.3 Neoplasia maligna do lobo parietal;
- » C71.4 Neoplasia maligna do lobo occipital;
- » C71.5 Neoplasia maligna do ventrículo cerebral (exclui quarto ventrículo, C 71.7);
- » C71.6 Neoplasia maligna do cerebelo;
- » C71.7 Neoplasia maligna do tronco cerebral (neoplasia maligna infratentorial SOE);
- » C71.8 Neoplasia maligna do encéfalo com lesão invasiva (neoplasia maligna que comprometa dois ou mais locais contíguos dentro desta categoria de três algarismos, e cujo local de origem não possa ser determinado);
- » C71.9 Neoplasia maligna do encéfalo, não especificado.

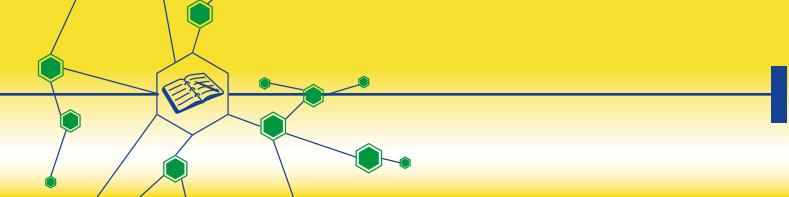
4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A avaliação inicial do doente compreende o exame clínico neurológico detalhado e exames de neuroimagem. A extensão da doença é diagnosticada minimamente por tomografia computadorizada contrastada (TC), complementada por ressonância magnética (RM) e espectroscopia, quando disponível; radiografia de crânio, arteriografia cerebral e mielografia são exames adicionais indicados ocasionalmente com base na avaliação médica individual(7,8).

O diagnóstico definitivo é firmado pelo estudo histopatológico de espécime tumoral obtido por biópsia estereotática ou a céu aberto, sendo essencial para o planejamento terapêutico. Recomenda-se que o patologista seja sempre informado sobre o quadro clínico do doente e os achados ao exame de neuroimagem. A graduação dos tumores é baseada em aspectos histopatológicos (critérios de St. Anne-Mayo), quais sejam: atipias nucleares, índice mitótico, proliferação endotelial e grau de necrose(5,9,10).

De acordo com o número de achados histopatológicos, os gliomas são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em(5):

- » OMS grau I: lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose;
- » OMS grau II: lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose;
- » OMS grau III: lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico;
- » OMS grau IV: lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes.



A biópsia ou cirurgia não são procedimentos necessários ou recomendáveis rotineiramente para o diagnóstico de gliomas tectais ou pontíneos difusos fora do contexto de estudos clínicos, sendo suficiente para este fim a avaliação por ressonância magnética(11,12).

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao tipo histológico e graduação do tumor segundo a classificação da OMS dos tumores do sistema nervoso, localização do tumor, capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.

5.1 CIRURGIA

A ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas citorredução ou biópsia da lesão(13).

Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para palição de sintomas. Gastrostomia está indicada quase sempre que houver comprometimento da deglutição ou do reflexo da tosse.

5.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia desempenha um papel central no tratamento paliativo do tumor cerebral, na doença inicialmente inoperável ou recorrente. A irradiação focal por meio de técnicas convencionais permite estabilizar ou melhorar a condição funcional de muitos doentes.

A dose empregada situa-se entre 54-60 Gy, podendo atingir 72 Gy com hiperfracionamento; o campo irradiado deve incluir a área de realce visível à TC com margens de 2-3 cm ou margem de 1-2 cm em torno da imagens de RM ponderadas em T2. Doentes com lesão pequena (até 4 cm) e contra-indicação para cirurgia podem se beneficiar de radioterapia focal estereotática(14,15).

5.3 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes(3,16). A necessidade de uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar associada a melhor prognóstico, em particular com o ácido valproico, a despeito de toxicidade variável(17-19). Esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazina, dacarbazina ou temozolomida), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposiído, hidroxureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente à radioterapia(3,16,20-25).

A temozolomida é um medicamento oral relacionado a um antineoplásico clássico, a dacarbazina; enquanto a dacarbazina requer metabolização hepática para produção do agente antineoplásico clinicamente ativo (monometiltriazenoimidazol carboxamida, MTIC), a temozolomida é convertida em MTIC no plasma(26). Em dois estudos clínicos randomizados sobre temozolomida em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, este tratamento mostrou ser ativo quando comparado com placebo(27,28); outros estudos demonstraram eficácia comparável da temozolomida e do esquema PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) para doentes com gliomas de alto grau(29) ou com astrocitoma anaplásico(30). Inexiste demonstração de que a temozolomida seja mais segura ou eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia para doentes com gliomas malignos.

5.4 PLANO TERAPÊUTICO

Glioma Grau I OMS (astrocitoma pilocítico, astrocitoma de células gigantes subependimais, xantoastrocitoma pleomórfico e subependimoma), tumor ependimário e do plexo coroide:

- » Cirurgia apenas, se completamente ressecável.
- » Cirurgia seguida por radioterapia, se houver confirmação ou suspeita de tumor residual.

Gliomas Grau II OMS (astrocitoma difuso, oligodendroglioma, ependimoma e oligoastrocitoma misto), tumor pineal e glioneural:

- » Cirurgia apenas, se completamente ressecável.
- » Cirurgia seguida por radioterapia, se houver confirmação ou suspeita de tumor residual.

Glioma Grau III OMS (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, ependimoma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico):

- » Cirurgia seguida por radioterapia.
- » Cirurgia seguida por radioterapia associada à quimioterapia.

Glioma Grau IV OMS (glioblastoma multiforme, espongioblastoma polar, astroblastoma e gliomatose cerebral):

- » Cirurgia seguida por radioterapia.
- » Cirurgia seguida por radioterapia associada à quimioterapia.
- » Radioterapia associada à quimioterapia.
- » Radioterapia paliativa.
- » Quimioterapia paliativa.

Glioma do Tronco Cerebral

- » Radioterapia exclusiva primária.
- » Observação clínica e radioterapia quando houver progressão clínica.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames laboratoriais prévios à quimioterapia: hemograma, creatinina sérica, aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO), gama-glutamiltransferase (gamaGT) e glicemia.

Exames laboratoriais durante a radioquimioterapia: hemograma semanal.

Exames de neuroimagem: pré-tratamento, 45-90 dias após a radioquimioterapia e ao término da quimioterapia pós-operatória.

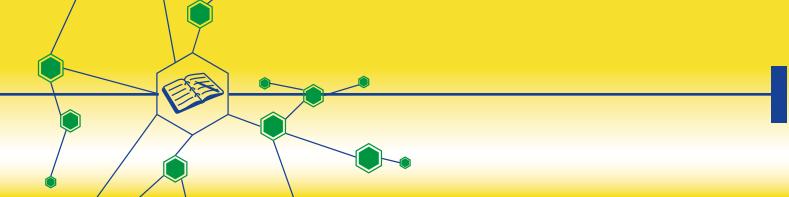
6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico paliativo é baseada na observação clínica e não pode ser feita exclusivamente por critérios radiológicos(31).

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de:

- » Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional.
- » Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod.
- » Após seis ciclos de quimioterapia, nos doentes que recebem tratamento pós-operatório e não apresentam lesão residual.



- » A qualquer tempo, na evidência clínico-neurológica de progressão de doença.
- » Falta de aderência ao tratamento.
- » Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Exame clínico ambulatorial no mínimo a cada três meses no primeiro ano, quadrimestral no segundo ano, semestral no terceiro ano e anual após, por toda a vida do doente.

Exames laboratoriais e de neuroimagem devem ser solicitados em bases individuais, de acordo com sintomas e sinais notados durante o acompanhamento.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna devem ser preferencialmente atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e minimamente naqueles com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento clínico.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04, Subgrupo 03) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

É o seguinte o procedimento da tabela do SUS para a quimioterapia de tumor cerebral em adulto, associada ou não à radioterapia:

QUIMIOTERAPIA PALLIATIVA – ADULTO

03.04.02.032-0 – Quimioterapia de tumor do sistema nervoso central avançado.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blomgren H. Brain tumors. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 1996;35 Suppl 7:16-21.
2. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas--past, present, and future. *Neurosurgery*. 2000 Jul;47(1):1-8.
3. Lesley S, Burdett S. Chemotherapy for high-grade glioma. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2002(4):CD003913.
4. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland). 1993 Jul;3(3):255-68.
5. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2002 Mar;61(3):215-25; discussion 26-9.
6. BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.
7. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging clinics of North America*. 2003 May;13(2):237-50, x-xi.
8. Ferraz-Filho JR, Santana-Netto PV, Rocha-Filho JA, Sgnolf A, Mauad F, Sanches RA. Application of magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of high-grade brain neoplasm and inflammatory brain lesions. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009 Jun;67(2A):250-3.
9. Daumas-Dupont C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988 Nov 15;62(10):2152-65.
10. Pitella JEH. Biópsia estereotáxica no diagnóstico de tumores cerebrais e lesões não-neoplásicas: indicações, acurácia e dificuldades diagnósticas. *J Bras Patol Med Lab*. 2008;44(5):343-54.
11. Salmaggi A, Fariselli L, Milanesi I, Lamperti E, Silvani A, Bizzi A, et al. Natural history and management of brainstem gliomas in adults. A retrospective Italian study. *Journal of neurology*. 2008 Feb;255(2):171-7.
12. Wilkinson R, Harris J. Moral and legal reasons for altruism in the case of brainstem biopsy in diffuse glioma. *British journal of neurosurgery*. 2008 Oct;22(5):617-8.
13. Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selvaridis P. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2010 May;112(5):1020-32.
14. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005 Sep 1;63(1):47-55.
15. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *British journal of cancer*. 1991 Oct;64(4):769-74.
16. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer research*. 1998 Nov-Dec;18(6B):4693-7.
17. Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic esquemans and antiepileptics. *Clinical therapeutics*. 2008 Aug;30(8):1385-407.
18. Jaekle KA, Ballman K, Furth A, Buckner JC. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1207-13.

19. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolamide trial for glioblastoma. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1156-64.
20. Levin VA, Wara WM, Davis RL, Vestnys P, Resser KJ, Yatsko K, et al. Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. *Journal of neurosurgery*. 1985 Aug;63(2):218-23.
21. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr*. 1988(6):279-84.
22. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Jr., Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy esquemans and two radiotherapy esquemans and two radiotherapy esquemans in postoperative treatment of malignant glioma. *Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001*. *Journal of neurosurgery*. 1989 Jul;71(1):1-9.
23. Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990 Feb;18(2):321-4.
24. Sotelo J, Briceno E, Lopez-Gonzalez MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2006 Mar 7;144(5):337-43.
25. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.
26. Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer treatment reviews*. 1997 Jan;23(1):35-61.
27. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(4):CD007415.
28. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The lancet oncology*. 2009 May;10(5):459-66.
29. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4601-8.
30. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5874-80.
31. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Sykora R, Castillo R, Ballman KV, et al. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: measurement by RECIST, two-dimensional, computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumor volume methods. *Neuro-oncology*. 2006 Apr;8(2):156-65.

150

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

CARCINOMA COLORRETAL

Portaria SAS/MS nº 958, de 26 de setembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 05/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para câncer colorretal no adulto: (systematic review (ti) OR meta-analysis (pt) OR meta-analysis (ti) OR systematic literature review (ti) OR (systematic review (tiab) AND review (pt)) OR consensus development conference (pt) OR practice guideline (pt) OR cochrane database syst rev (ta) OR acp journal club (ta) OR health technol assess (ta) OR evid rep technol assess summ (ta)) OR ((evidence based(ti) OR evidence-based medicine (mh) OR best practice* (ti) OR evidence synthesis (tiab)) AND (review (pt) OR diseases category(mh) OR behavior and behavior mechanisms (mh) OR therapeutics (mh) OR evaluation studies(pt) OR validation studies(pt) OR guideline (pt))) OR ((systematic (tw) OR systematically (tw) OR critical (tiab) OR (study selection (tw)) OR (predetermined (tw) OR inclusion (tw) AND criteri* (tw)) OR exclusion criteri* (tw) OR main outcome measures (tw) OR standard of care (tw) OR standards of care (tw)) AND (survey (tiab) OR surveys (tiab) OR overview* (tw) OR review (tiab) OR reviews (tiab) OR search* (tw) OR handsearch (tw) OR analysis (tiab) OR critique (tiab) OR appraisal (tw) OR (reduction (tw)AND (risk (mh) OR risk (tw)) AND (death OR recurrence))) AND (literature (tiab) OR articles (tiab) OR publications (tiab) OR publication (tiab) OR bibliography (tiab) OR bibliographies (tiab) OR published (tiab) OR unpublished (tw) OR citation (tw) OR citations (tw) OR database (tiab) OR internet (tiab) OR textbooks (tiab) OR references (tw) OR scales (tw) OR papers (tw) OR datasets (tw) OR trials (tiab) OR meta-analy* (tw) OR (clinical (tiab) AND studies (tiab)) OR treatment outcome (mh) OR treatment outcome (tw))) NOT (letter (pt) OR newspaper article (pt) OR comment (pt)).

Entre 744 referências encontradas, as 388 mais recentes (últimos cinco anos) foram selecionadas para revisão, das quais foram incluídos 56 estudos clínicos e meta-análises; e não foram consideradas 128 revisões narrativas ou estudos opinativos; 126 estudos de ciência básica ou pré-clínica; 55 artigos sobre doenças fora do escopo desta Diretriz; 13 textos sobre produtos sem registro na ANVISA; e 10 estudos farmacoeconômicos de outros países.

2 INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto abrange tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte(1).

Acredita-se que a maioria dos tumores colorretais origine-se de pólipos adenomatosos. Tais pólipos são neoplasias benignas do trato gastrointestinal, mas podem sofrer malignização com o tempo. O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma; outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo 2% a 5% dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas. Dependendo da arquitetura glandular, pleomorfismo celular e padrão da secreção de muco, o adenocarcinoma pode ser categorizado em três graus de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III)(2).

Consultores: Sandro José Martins e Sérgio Renato Pais Costa

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Estas Diretrizes compreendem a conduta diagnóstica e terapêutica geral para adultos com adenocarcinoma de cólon, adenocarcinoma do reto ou carcinoma epidermoide do reto. O carcinoma epidermoide do reto é uma doença rara, agressiva, pouco representada em estudos clínicos. As modalidades terapêuticas aqui recomendadas para esta doença são as mesmas empregadas para o adenocarcinoma de reto.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM, disponível em: <http://www.inca.gov.br/tratamento/tnm>), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica(3).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

As condições clínicas compreendidas nestas Diretrizes são codificadas segundo a CID 10 como:

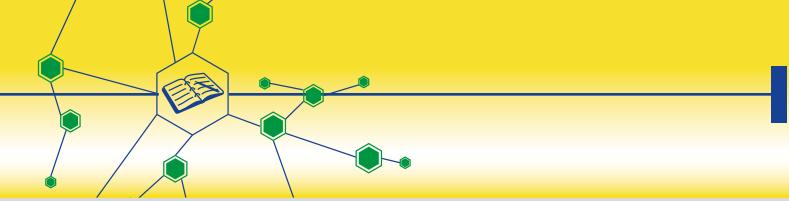
C18 Neoplasia maligna do cólon:

- » C18.0 Neoplasia maligna do ceco - válvula ileocecal;
- » C18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme);
- » C18.2 Neoplasia maligna do cólon ascendente;
- » C18.3 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) hepática(o);
- » C18.4 Neoplasia maligna do cólon transverso;
- » C18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica(o);
- » C18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente;
- » C18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide – exclui junção retossigmoide;
- » C18.8 Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva;
- » C18.9 Neoplasia maligna do cólon, não especificado.
- » C19 Neoplasia maligna da junção retossigmoide;
- » C20 Neoplasia maligna do reto.

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico de câncer de cólon é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral obtido através da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico por permitir o exame de todo o intestino grosso e a remoção ou biópsia de pólipos que possam estar localizados fora da área de ressecção da lesão principal, oferecendo vantagem sobre a colonografia por tomografia(4). O diagnóstico da doença por exame radiológico contrastado do cólon (enema opaco) deve ser reservado para quando não houver acesso à colonoscopia ou quando existir contraindicação médica para esse exame. A investigação de possíveis metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita alternativamente por meio de exame ultrassonográfico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a critério médico. A investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de radiografia simples de tórax ou tomografia computadorizada, também a critério médico(1).

Na suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória a realização de um exame proctológico (toque retal). A identificação correta do local da lesão e a possibilidade de obtenção de espécime para exame histopatológico fazem com que a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) seja sempre indicada na suspeita de câncer retal. Nos casos confirmados da doença, a infiltração e extensão do tumor de reto devem ser avaliadas quando possível pela ultrassonografia endorrectal, que tem acurácia comparável à tomografia computadorizada pélvica, ou pela ressonância



magnética. Pelo risco de tumores sincrônicos do cólon, a colonoscopia deve ser realizada sempre que possível antes do tratamento destes doentes(1,5).

O exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é útil na investigação de doença metastática à distância em doentes de alto risco com tumor potencialmente ressecável, em particular nos casos de metástase hepática isolada(6-8). A indicação de PET-CT deve ser feita para detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 CIRURGIA

5.1.1 CÂNCER DE CÓLON

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais. A cirurgia por via laparoscópica em casos selecionados enseja a mesma taxa de sucesso terapêutico que a cirurgia por via convencional, havendo benefícios (redução mediana de 1 dia na permanência hospitalar e menor uso de analgésicos) e riscos associados ao procedimento (necessidade de conversão para cirurgia aberta em 1 a cada 5 casos)(9,10). A dissecção linfonodal seletiva baseada na retirada de linfonodo sentinela, para doentes clinicamente sem envolvimento nodal, confere informação prognóstica adicional(11), mas a ausência de protocolos validados externamente e o curto tempo de seguimento de doentes cujo tratamento cirúrgico foi individualizado pelos achados do método limitam a aplicação clínica desta técnica – assim, tal procedimento deve ser restrito a protocolos clínicos experimentais.

A ressecção cirúrgica padrão deve visar margem distal livre de infiltração neoplásica, quando houver na peça operatória um limite de ressecção superior a 1,5 a 2,0 cm, com ressecção de no mínimo 15 linfonodos(12,13). A realização concomitante da ooforectomia pode ser reservada apenas para doentes menopausadas. Havendo suspeita de comprometimento de órgãos ou estruturas vizinhas à lesão, deve-se visar à ressecção completa em monobloco(1).

O tratamento cirúrgico pode ainda ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido(14-19).

5.1.2 CÂNCER DE RETO

O tratamento padrão para o câncer do reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário. Excetuando-se lesões T1, passíveis de excisão local em casos selecionados, a cirurgia requer a excisão total do mesorreto. A via de acesso laparoscópica permite a cirurgia com resultados oncológicos equiparáveis à via aberta(10,20). Mesmo após cirurgia ótima, a taxa de recorrência local nesta doença justifica a realização de tratamento multidisciplinar para os doentes com doença no estágio II e III. A quimiorradioterapia complementar pode ser administrada antes da cirurgia (neoadjuvante) para doentes com a doença classificada como em T3/T4 ou N1, ou após o procedimento cirúrgico (adjuvante) para doentes com doença em estágio II ou III.

5.2 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia adjuvante está indicada para doentes com câncer colorretal no estágio III e, excepcionalmente, no estágio II, a critério médico(21,22). Empregam-se esquemas terapêuticos, quimioterápicos, baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III)(23-25). Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon. O início do tratamento adjuvante deve ocorrer entre 4 e 6 semanas após à cirurgia(3), havendo evidência de que o ganho em termos de sobrevida reduz-se 14% a cada 4 semanas de atraso, havendo porém algum benefício para tratamentos iniciados até 12 semanas após o tratamento cirúrgico(26).

A quimioterapia prévia (pré-operatória) está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina(27). Não se encontra

definido o papel da quimioterapia contendo oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe na quimioterapia prévia do câncer de reto.

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.

Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis (número limitado de lesões, localização intrahepática, ausência de envolvimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, reserva funcional hepática adequada), a ressecção completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 25% a 40%(16).

Doentes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica. Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos), porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nestes doentes(28).

A quimioterapia intra-arterial pode promover redução do risco de metástase hepática e maior sobrevida(29), enquanto no tratamento paliativo de metástases hepáticas promove maior taxa de resposta e retarda a progressão da doença, mas há dúvidas se isoladamente oferece benefício adicional à quimioterapia sistêmica(30-32). Alguns doentes com carcinomatose peritoneal podem se beneficiar de quimioterapia intracavitária após cirurgia citorreductora máxima, havendo dúvida se tal conduta oferece vantagem adicional à quimioterapia paliativa sistêmica(33).

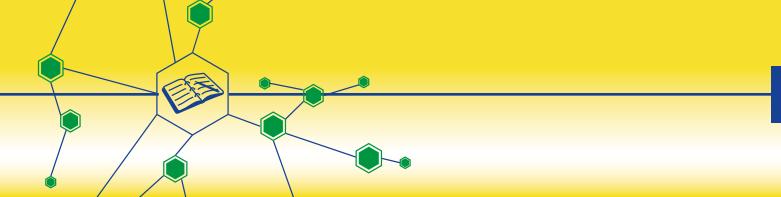
Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como 5-fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1^a linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano(34-38). Doentes em tratamento com esquema baseado em oxaliplatina, com benefício antitumoral, mas que apresentem neuropatia periférica sintomática, podem receber tratamento com 5-FU e ácido folínico como terapia de manutenção(39).

A adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1^a linha com fluoropirimidina e oxaliplatina não resultou em benefício em termos de ganho de sobrevida para os doentes tratados em um estudo primário (40), em que pese análise de subgrupo posterior (doentes maiores de 65 anos), não planejada antes do experimento, e meta-análise de estudos negativos sugerirem o contrário(41,42). Com esquemas contendo irinotecano, recomenda-se a associação com fluoropirimidina por infusão prolongada ou em formulação oral. Não há demonstração de vantagem em termos de ganho de sobrevida para a adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1^a linha com fluoropirimidina infusional e irinotecano. O uso do bevacizumabe associa-se a um maior risco de perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca(41,43,44).

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2^a linha ou 3^a linha sejam realizadas apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod, pois não há evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional 2. O esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados(45-47).

O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3^a linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida(48). Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados terapêuticos com o uso deste medicamento(49).



5.3 RADIOTERAPIA

A radioterapia não é recomendada rotineiramente no tratamento pós-operatório de doentes com câncer de cólon. Há limitada evidência sugerindo que doentes selecionados poderiam ser beneficiados pela irradiação do leito tumoral em situações clínicas específicas (lesão T4, presença de perfuração ou obstrução intestinal e doença residual pós-operatória)(50).

A decisão quanto à indicação da radioterapia adjuvante para doentes com câncer de reto no estágio I deve considerar a extensão da neoplasia e o grau de diferenciação histológica do tumor: tumor bem diferenciado (Grau I), restrito à submucosa, não necessita tratamento complementar; tumor moderadamente diferenciado (Grau II) ou que atinge a muscular própria se beneficia de radioterapia adjuvante; tumor indiferenciado (Grau III) ou que atinge gordura perirretal ou que apresenta invasão vascular é de indicação de quimioradioterapia.

A radioterapia é recomendada como parte do tratamento para doentes com câncer retal em estágio II ou III, consistindo na irradiação pélvica (45Gy a 55Gy) associada à quimioterapia com fluoropirimidina, ou na irradiação exclusiva abreviada (25Gy em cinco frações). O tratamento combinado não promove ganho de sobrevida ou maiores taxas de resposta patológica e de preservação do esfíncter do que a radioterapia abreviada(51-53).

5.4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS POR ESTÁGIO CLÍNICO

5.4.1 CÂNCER DE CÓOLON

Estágio 0:

- » Excisão local ou polipectomia, com margens livres.
- » Ressecção segmentar do cólon, para lesões que não são passíveis de excisão local.

Estágio I:

- » Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Estágio II:

- » Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Quimioterapia adjuvante não é recomendada rotineiramente, podendo ser empregada para casos selecionados (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquema terapêutico com fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de ganho de sobrevida com a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe.

Estágio III:

- » Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.
- » Quimioterapia adjuvante com esquema terapêutico baseado em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida, quando comparados aos esquemas contendo apenas fluoropirimidina.

Estágio IV ou doença recidivada:

- » Ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica.
- » Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.
- » Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

5.4.2 CÂNCER DO RETO

Estágio 0:

- » Polipectomia simples ou excisão local.
- » Ressecção local transanal ou transcoccígea.
- » Radioterapia externa e endocavitária.

Estágio I:

- » Ressecção ampla e anastomose término-terminal ou colo-anal.
- » Amputação abdominoperineal do reto.
- » Ressecção local transanal ou transcoccígea, seguida ou não por radioterapia ou radioquimioterapia.

Estágios II e III:

- » Quimiorradioterapia prévia seguida por cirurgia radical.
- » Excisão mesorretal total e ressecção anterior baixa ou amputação abdominoperineal.
- » Quimiorradioterapia adjuvante após cirurgia radical.
- » Quimioterapia adjuvante para casos selecionados no estágio II (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de ganho de sobrevida para a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe.
- » Quimioterapia adjuvante (casos em estágio III) com esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida quando comparados aos tratamentos contendo apenas fluoropirimidina.

Estágio IV ou doença recidivada:

- » Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal.
- » Ressecção de metástase hepática ou pulmonar.
- » Quimiorradioterapia paliativa.
- » Quimioterapia paliativa.
- » Radioterapia paliativa.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico sistêmico deve ser feita pelos critérios RECIST, sempre que aplicáveis(54):

- » RC (resposta completa) = desaparecimento das lesões-alvo;
- » RP (resposta parcial) = redução de pelo menos 30% na soma do maior diâmetro das lesões-alvo;
- » PD (progressão de doença) = aumento de 20% ou mais na soma do maior diâmetro das lesões alvo;
- » DE (doença estável) = pequenas alterações que não cumprem os critérios acima.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de(3-55):

- » Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos por grupos cooperativos norte-americanos, de uso internacional(56,57);
- » Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod;
- » Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia;
- » A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença;
- » Falta de aderência ao tratamento;
- » Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O objetivo do seguimento de doentes com câncer colorretal tratado com intenção curativa (estádio I, II ou III) é diagnosticar precocemente a recorrência da doença, o aparecimento de lesões pré-malignas ou de segunda neoplasia colorretal em momento oportuno para tratamento.

Neste sentido, recomenda-se:

- » Consultas médicas regulares, a cada 3-6 meses, nos primeiros três anos após o tratamento; a cada 6 meses até o quinto ano; e segundo indicação médica após este período;
- » Dosagem sérica do CEA, a cada três meses nos primeiros três anos após o término do tratamento, para doentes tratados no estágio II ou III;
- » Tomografia computadorizada do tórax e do abdome anual nos primeiros três anos; tomografia da pelve é recomendada para doentes com câncer retal que não receberam radioterapia;
- » Colonoscopia, a se realizar pelo menos um ano após a cirurgia; se normal, repetir a intervalos de 5 anos; se anormal, repetir em um ano. Doentes com maior risco para síndromes hereditárias associadas ao câncer colorretal necessitam periodicidade mais freqüente deste exame;
- » Retossigmoidoscopia flexível, anual por cinco anos, indicada para doentes com câncer de reto no estágio II e III; doentes que não receberam irradiação pélvica necessitam ser avaliados semestralmente por cinco anos.

Os exames a seguir não devem ser indicados no seguimento de doentes com câncer colorretal: hemograma e testes de função hepática; teste de sangue oculto nas fezes; radiografia de tórax; e PET-CT.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer colorretal devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Enquanto os doentes com diagnóstico de câncer de cólon ou de junção retossigmoide podem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com ou sem serviço de radioterapia, doentes com câncer de reto devem ser tratados em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, freqüência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem

medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, com versão mensalmente disponibilizada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do carcinoma de cólon ou do reto:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

- » 03.04.02.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 1^a linha
- » 03.04.02.002-8 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 2^a linha
- » 03.04.02.009-5 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 1^a linha
- » 03.04.02.010-9 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 2^a linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE OU CITORREDUTOR) – ADULTO

- » 03.04.04.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (prévia)
- » 03.04.04.005-3 - Quimioterapia do carcinoma epidermoide de reto/canal anal/margem anal

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- » 03.04.05.002-4 - Quimioterapia de adenocarcinoma de cólon
- » 03.04.05.003-2 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (adjuvante)

QUIMIOTERAPIA - PROCEDIMENTOS ESPECIAIS

- » 03.04.08.004-7 - Quimioterapia intra-arterial
- » 03.04.08.006-3 - Quimioterapia intracavitária

Para fins de avaliação e controle, deve ser considerada quimioterapia de 2^a linha toda quimioterapia antineoplásica paliativa realizada após uma quimioterapia paliativa inicial (1^a linha) não importa em que estabelecimento ou sistema de saúde tenha sido realizada.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordeiro F, Yamaguchi NH, Habr-Gama A, Cutait R, Reinan RJ, Abramoff R, et al. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. São Paulo: AMB/CFM, 2001. 12p.
2. Hamilton SR, Altonen LA, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lion: IARC 2000.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.
4. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Am J Med. 2007 Mar;120(3):203-10 e4.
5. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308.
6. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010 Dec;257(3):674-84.

7. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug;38(8):1560-71.
8. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg*. 2011;253(4):666-71.
9. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for colorectal cancer. *J Cancer*. 2011;2:425-34.
10. Ohtani H, Tamamori Y, Azuma T, Mori Y, Nishiguchi Y, Maeda K, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for rectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2011 Aug;15(8):1375-85.
11. van der Pas MH, Meijer S, Hoekstra OS, Riphagen II, de Vet HC, Knol DL, et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):540-50.
12. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg*. 2006 Oct;244(4):602-10.
13. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):433-41.
14. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg*. 2008 Apr;143(4):352-8; discussion 8.
15. Anwar S, Peter M, Dent J, Scott N. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis*. 2011 Sep 8.
16. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):9-18.
17. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg*. 2010 Apr;34(4):797-807.
18. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):1083-90.
19. Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review. *Int J Clin Oncol*. 2011 Oct;16(5):452-63.
20. Baik SH, Gincherman M, Mutch MG, Birnbaum EH, Fleshman JW. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jan;54(1):6-14.
21. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1349-55.
22. Wu X, Zhang J, He X, Wang C, Lian L, Liu H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg*. 2011 Mar;16(3):646-55.
23. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1797-806.
24. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198-204.
25. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin,

fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.

26. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(22):2335-42.
27. Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2010 Nov;12(11):1075-83.
28. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2011;13(9):e252-65.
29. Tang JT, Wang JL, Fang JY. Meta-analysis: perioperative regional liver chemotherapy for improving survival and preventing liver metastases in patients with colorectal carcinoma. *J Dig Dis.* 2010 Aug;11(4):208-14.
30. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD007823.
31. Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2300-9.
32. Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer.* 2010;10:309.
33. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug;16(8):2152-65.
34. Zhao G, Gao P, Yang KH, Tian JH, Ma B. Capecitabine/oxaliplatin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2010;12(7):615-23.
35. Zhuang L, Bai J, Huang H, Tang C, Yang J, Zhou B, et al. Meta-analysis of chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin-involved regimen for untreated metastatic advanced colorectal cancer. *Oncol Res.* 2010;18(9):437-44.
36. Cassidy J, Saltz L, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Kang Y, et al. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2604-9.
37. Koukourakis GV, Zacharias G, Tsalaftutas J, Theodoridis D, Kouloulias V. Capecitabine for locally advanced and metastatic colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2011;2(8):311-21.
38. Petrelli F, Cabiddu M, Barni S. 5-Fluorouracil or capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer: a pooled-analysis of randomized trials. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):1020-9.
39. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5727-33.
40. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
41. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2011 Apr;43(4):286-94.
42. Whyte S, Pandor A, Stevenson M, Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess.* 2011;14(Suppl. 2):47-53.

43. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010 Apr;49(3):287-97.
44. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(6):613-23.
45. Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Van der Graaf WT, Ottevanger PB. Systematic review of benefits and risks of second-line irinotecan monotherapy for advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2010 Sep;21(8):749-58.
46. Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, et al. Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis (corrected). *Eur J Cancer.* 2011;47(12):1826-36.
47. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2011.
48. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer.* 2011;118(6):1523-32.
49. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(7):823-33.
50. Martenson JA, Jr., Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3277-83.
51. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Oct;93(10):1215-23.
52. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, Janciauskiene R, Juozaityte E, Saladzinskas Z, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis.* 2012 Mar;14(3):294-8.
53. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009 Jun 15;124(12):2966-72.
54. Choi JH, Ahn MJ, Rhim HC, Kim JW, Lee GH, Lee YY, et al. Comparison of WHO and RECIST criteria for response in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2005 Oct;37(5):290-3.
55. BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.
56. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55.
57. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003 Jul;13(3):176-81.

CARCINOMA DE FÍGADO NO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 602, de 26 de junho de 2012.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 08/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para carcinoma hepatocelular no adulto: (systematic review (ti) OR meta-analysis (pt) OR meta-analysis (ti) OR systematic literature review (ti) OR (systematic review (tiab) AND review (pt)) OR consensus development conference (pt) OR practice guideline (pt) OR cochrane database syst rev (ta) OR acp journal club (ta) OR health technol assess (ta) OR evid rep technol assess summ (ta)) OR ((evidence based(ti) OR evidence-based medicine (mh) OR best practice* (ti) OR evidence synthesis (tiab)) AND (review (pt) OR diseases category(mh) OR behavior and behavior mechanisms (mh) OR therapeutics (mh) OR evaluation studies(pt) OR validation studies(pt) OR guideline (pt))) OR ((systematic (tw) OR systematically (tw) OR critical (tiab) OR (study selection (tw)) OR (predetermined (tw) OR inclusion (tw) AND criteri* (tw)) OR exclusion criteri* (tw) OR main outcome measures (tw) OR standard of care (tw) OR standards of care (tw)) AND (survey (tiab) OR surveys (tiab) OR overview* (tw) OR review (tiab) OR reviews (tiab) OR search* (tw) OR handsearch (tw) OR analysis (tiab) OR critique (tiab) OR appraisal (tw) OR (reduction (tw) AND (risk (mh) OR risk (tw)) AND (death OR recurrence))) AND (literature (tiab) OR articles (tiab) OR publications (tiab) OR publication (tiab) OR bibliography (tiab) OR bibliographies (tiab) OR published (tiab) OR unpublished (tw) OR citation (tw) OR citations (tw) OR database (tiab) OR internet (tiab) OR textbooks (tiab) OR references (tw) OR scales (tw) OR papers (tw) OR datasets (tw) OR trials (tiab) OR meta-analy* (tw) OR (clinical (tiab) AND studies (tiab) OR treatment outcome (mh) OR treatment outcome (tw))) NOT (letter (pt) OR newspaper article (pt) OR comment (pt)).

Entre 475 referências encontradas, as 321 mais recentes (últimos cinco anos) foram revisadas; identificaram-se 65 estudos clínicos e meta-análises elegíveis; e não foram incluídos 82 artigos sobre doenças ou condições clínicas fora do escopo destas Diretrizes, 48 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 42 revisões narrativas ou estudos opinativos, 40 relatos de experiência institucional, 31 relatos de diretrizes internacionais de tratamento, 11 textos sobre produtos sem registro na ANVISA e 2 estudos farmacoeconômicos de outros países.

2 INTRODUÇÃO

O câncer hepatocelular ou hepatocarcinoma é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado. Trata-se de um tumor raro em todo o mundo, sendo que no Brasil está relacionado, em 98% dos doentes, com cirrose hepática e pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (54%) ou da hepatite B (16%) e ao consumo de álcool (14%), fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevantes (1,2).

A doença inicial é potencialmente curável pela cirurgia, quando possível a ressecção completa da lesão tumoral. Alguns doentes podem ser candidatos ao transplante hepático, com intuito curativo. Doentes com doença irrессável ou comorbidades que limitem a possibilidade de cirurgia são tratados com finalidade paliativa por quimioterapia regional, ligadura ou embolização da artéria hepática, injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência, crioterapia ou quimioterapia sistêmica(3,4).

Consultores: Sandro José Martins e Sérgio Renato Pais Costa

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

A capacidade funcional (escala de Zubrod), função hepática, presença ou não de cirrose e sua gravidade (classificação Child-Pugh) são fatores que orientam a indicação terapêutica e o estabelecimento do prognóstico dos doentes(5,6). A dosagem do marcador biológico alfa-fetoproteína (AFP) é de baixa sensibilidade para o diagnóstico presuntivo do hepatocarcinoma entre doentes com lesão inicial (nódulos menores que 2 cm) e de baixa especificidade entre doentes com hepatite crônica B ou C, não sendo recomendada isoladamente para rastreamento ou diagnóstico do hepatocarcinoma. Porém, este marcador se encontra aumentado no soro em 50% a 70% dos doentes diagnosticados e fornece informação prognóstica: níveis séricos normais são encontrados em doentes que lograrão maior sobrevida(5,7,8).

Estas Diretrizes compreendem a conduta terapêutica geral para o câncer hepatocelular, não se aplicando aos casos de colangiocarcinoma intra-hepático ou de hepatoblastoma. A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença, capacidade funcional (escala Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica(9).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

» C22.0 - Carcinoma de células hepáticas (carcino hepatocelular ou hepatocarcinoma).

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Recomenda-se o rastreamento do hepatocarcinoma por ultrassonografia de abdome a cada seis meses, associada ou não à dosagem de AFP, entre pacientes com diagnóstico de cirrose hepática que possam se beneficiar do tratamento curativo do tumor (Child-Pugh A ou Child-Pugh B sem comorbidades); neste cenário, a dosagem de AFP apresenta sensibilidade e especificidade insuficientes para ser usada isoladamente no diagnóstico precoce do hepatocarcinoma(5,10,11).

O diagnóstico do hepatocarcinoma pode ser feito preferencialmente por meio de métodos radiológicos dinâmicos, não invasivos, tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou ultrassonografia com contraste (US)(12). O diagnóstico anatomo-patológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos, e em casos nos quais os métodos radiológicos são inconclusivos, por exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto(7,13).

Nódulos hepáticos menores que 1 cm em doentes cirróticos podem ser acompanhados sem intervenção imediata, com ultrassonografia de abdome a cada 3 ou 4 meses; se a lesão permanecer estável por 18-24 meses, o seguimento pode ser feito a cada 6-12 meses. Lesões entre 1 cm e 2 cm devem ser avaliadas por punção-biópsia com agulha fina, em que pesem as taxas de resultado falso negativo entre 30% e 40%. Em tumores com diâmetro maior que 2 cm, o diagnóstico de hepatocarcinoma pode ser firmado se dois métodos de imagem mostrarem nódulo maior que 2 cm com presença de hipervascularização arterial eclareamento na fase portal. Recomenda-se realizar a biópsia se a lesão não apresentar aspecto típico de vascularização ao exame radiológico(14-16).

Tomografia computadorizada do tórax e tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome e pelve são recomendadas para a avaliação da extensão da doença(17). Angiografia hepática é necessária para definir a ressecabilidade da lesão, podendo ser realizada por via convencional ou por meio de tomografia computadorizada helicoidal (angioTC) ou ressonância magnética (angioRM)(18).

O estadiamento pelo sistema TNM baseia-se nos resultados da análise anatomo-patológica e é adequado para estimar o prognóstico de doentes após ressecção cirúrgica ou transplante hepático(17,19). Classificações que incorporam parâmetros clínicos e radiológicos, tais como Okuda, Barcelona Clinic Liver Cancer Group e Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), são utilizadas com esta finalidade para doentes não cirúrgicos(20-22). A classificação de Barcelona é a mais difundida em nosso meio, sendo apropriada para a definição de conduta no doente com hepatocarcinoma e cirrose:

- » Estágio 0: tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em doente assintomático (Zubrod 0), sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total menor que 3 mg/dL e albumina maior que 3 g/dL;
- » Estágio A: tumor único ocupando menos que 50% do fígado ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, em doente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
- » Estágio B: tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em doente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
- » Estágio C: presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extra-hepática, em doente sintomático (Zubrod 1 ou 2), Child-Pugh A ou B;
- » Estágio D: doente incapacitado (Zubrod 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou a função hepática (Child-Pugh A, B ou C);

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 CIRURGIA

A ressecção cirúrgica é o tratamento que confere melhor prognóstico aos doentes de hepatocarcinoma, com taxas de cura entre 40% e 50%; no entanto, apenas 10%-15% dos doentes ao diagnóstico apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização de cirurgia curativa(2,3). A eficácia e segurança na ressecção hepática são fundamentadas na reserva fisiológica hepática do doente. Assim, a indicação de uma cirurgia de ressecção hepática dependerá do estado clínico do doente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, que deve ser em torno de 10% do peso corporal, havendo possibilidade de sucesso mesmo na ressecção de tumores com diâmetro acima de 10 cm e em casos selecionados de recorrência da doença(23-25). Nos doentes cirróticos, somente os com a classificação de Child-Pugh A (cirrose inicial) e ausência de hipertensão porta são candidatos à ressecção hepática com segurança. A via de acesso laparoscópica pode ser empregada com resultados oncológicos equivalentes à cirurgia convencional por via aberta(20,26,27).

O transplante hepático com doador cadáver ou intervivos é uma opção terapêutica para doentes que apresentem inicialmente tumor único de até 5 cm ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática, bem como para casos selecionados que atingem tal condição após outro tratamento inicial (17,28,29).

5.2 PROCEDIMENTOS ACESSÓRIOS

Quando a condição clínica do doente não é compatível com a realização de cirurgia radical ou quando se aguarda a realização de transplante hepático, outros procedimentos para tratamento locorregional podem resultar em regressão tumoral:

- » Ablação química por injeção percutânea (IPE): consiste na injeção intratumoral de etanol absoluto ou ácido acético a 50%, procedimento cirúrgico ambulatorial bem tolerado, realizado com auxílio de ultrassonografia e indicado para doentes que apresentem até três nódulos medindo no máximo 3 cm(30,31).
- » Ablação por radiofrequência (ARF): consiste na termocoagulação do tumor por ondas de rádio de alta frequência. Esta modalidade terapêutica apresenta melhor resultado oncológico que a IPE, porém resulta em maiores taxas de eventos adversos(32). O posicionamento intratumoral dos eletrodos é feito com auxílio de ultrassonografia, por via percutânea, laparoscópica ou por cirurgia aberta. A ARF

está indicada para lesão tumoral de até 4 cm, distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e colón), da cápsula hepática e de ramos da veia hepática e veia porta, em localização acessível(33,34).

Quando a doença é irressecável, a embolização arterial do tumor pode reduzir suas dimensões, tornando-o passível de cirurgia radical em alguns doentes e controlar temporariamente os sintomas, porém não há demonstração de que promova aumento de tempo de sobrevida(35,36). O procedimento consiste na cateterização e injeção pela artéria hepática direita ou esquerda de quimioterapia antineoplásica, contraste rádio-opaco e um agente embolizante, para promover a necrose tumoral e mínima lesão do tecido hepático normal. Diversos agentes embolizantes podem ser usados, como partículas de Gelfoam, microesferas de acetato de polivinila e esferas carregadas com quimioterápicos(37,38). O procedimento pode ser associado à IPE e está indicado para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 (escala de Zubrod), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas(39,40).

Há limitada evidência científica de que a quimioterapia sistêmica paliativa resulte em benefícios clinicamente relevantes para doentes com hepatocarcinoma, resultando na maioria dos estudos em baixas taxas de resposta (menor que 20%) e sobrevida mediana de 8 a 10 meses. Há relatos do uso de esquemas terapêuticos com doxorrubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatinina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, como agentes únicos ou em associação(41-48); destes antineoplásicos, apenas o sorafenibe conta com evidências de alguma vantagem terapêutica, em termos de eficácia, provenientes de estudos multicêntricos de fase III, em que seu uso foi comparado com o de placebo ou de doxorrubicina(49-51). A experiência clínica no Ocidente com hormonioterapia paliativa usando o antiestrógeno tamoxifeno ou análogos da somatostatina, isoladamente ou em associação, não demonstrou benefício clínico para os doentes(52-54). Há limitada informação sobre a segurança da quimioterapia paliativa para doentes com comprometimento da função hepática, pelo que esta modalidade de tratamento deve ser reservada para doentes Child-Pugh A.

5.3 OPÇÕES TERAPÊUTICAS (CLASSIFICAÇÃO DE BARCELONA)

Estágio 0:

- » Ressecção cirúrgica;
- » Injeção percutânea de etanol;
- » Ablação por radiofrequência.

Estágio A:

- » Ressecção cirúrgica;
- » Transplante hepático;
- » Injeção percutânea de etanol;
- » Ablação por radiofrequência.

Estágio B:

- » Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica.

Estágio C:

- » Quimioterapia paliativa.

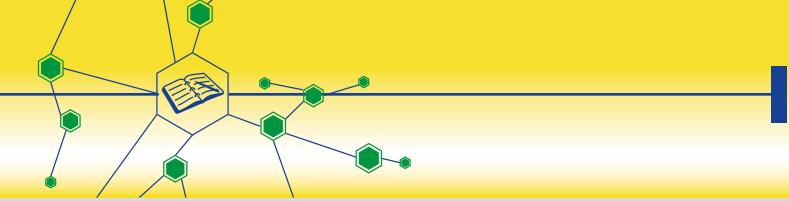
Estágio D:

- » Medidas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral.

6 MONITORAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento do hepatocarcinoma deve ser feita pelo uso de métodos radiológicos dinâmicos, em que a presença de necrose e áreas sem realce ao contraste pode ser traduzida por resposta antitumoral(55).



6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia paliativa deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de(9,56):

- » Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;
- » Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod;
- » Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia citotóxica;
- » Após 6 ciclos de quimioterapia citotóxica, nos doentes que responderam à quimioterapia;
- » A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença, particularmente nos doentes tratados com sorafenibe;
- » Falta de aderência ao tratamento;
- » Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O monitoramento após tratamento cirúrgico ou transplante hepático para doentes com hepatocarcinoma deve incluir tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome, com contraste, a cada 6-12 meses, associada à dosagem de AFP(17).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes adultos com diagnóstico de câncer hepatocelular devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos cirúrgicos (Grupo 04 e os subgrupos 07 e 16) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

É o seguintes o procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do carcinoma hepatocelular:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.038-9 – Quimioterapia de carcinoma do fígado ou do trato biliar avançado.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goncalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianopolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997 May-Jun;39(3):165-70.
2. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1285-90.
3. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115-20.
4. Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2011 Oct-Dec;7(4):463-75.
5. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):524-32.
6. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1274-83.
7. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):513-23.
8. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30(1):37-47.
9. BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.
10. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417-22.
11. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1987-97.
12. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2011 Jun;37(6):854-61.
13. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S34-43.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
15. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis*. 2011;29(3):339-64.
16. Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP, et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol*. 2011 Oct;18(5):228-40.
17. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for

- hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):e11-22.
- 18. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. *Cancer Control.* 2010 Apr;17(2):72-82.
 - 19. Varotti G, Ramacciato G, Ercolani G, Grazi GL, Vetrone G, Cescon M, et al. Comparison between the fifth and sixth editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for hepatocellular carcinoma: multicentric study on 393 cirrhotic resected patients. *Eur J Surg Oncol.* 2005 Sep;31(7):760-7.
 - 20. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2010 Jun;12(5):289-99.
 - 21. Sirivatanauksorn Y, Tovikkai C. Comparison of staging systems of hepatocellular carcinoma. *HPB Surg.* 2011;2011:818217.
 - 22. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005 Apr;41(4):707-16.
 - 23. Yamashita Y, Taketomi A, Shirabe K, Aishima S, Tsujita E, Morita K, et al. Outcomes of hepatic resection for huge hepatocellular carcinoma (>/= 10 cm in diameter). *J Surg Oncol.* 2011 Sep 1;104(3):292-8.
 - 24. Zhou Y, Sui C, Li B, Yin Z, Tan Y, Yang J, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review. *World J Surg Oncol.* 2010;8:55.
 - 25. Zhou YM, Li B, Xu DH, Yang JM. Safety and efficacy of partial hepatectomy for huge (>/=10 cm) hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Med Sci Monit.* 2011 Feb 25;17(3):RA76-83.
 - 26. Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2012 Jan;42(1):51-9.
 - 27. Vigano L, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(4):410-21.
 - 28. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011 Oct;17 Suppl 2:S44-57.
 - 29. Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg.* 2011 Sep;98(9):1201-8.
 - 30. Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2584-96.
 - 31. Schoppmeyer K, Weis S, Mossner J, Fleig WE. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD006745.
 - 32. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:31.
 - 33. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2011 Sep;98(9):1210-24.
 - 34. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2010 Mar;52(3):380-8.
 - 35. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3):CD004787.
 - 36. Doffoel M, Bonnetaud F, Bouche O, Vetter D, Abergel A, Fratte S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402). *Eur J Cancer.* 2008 Mar;44(4):528-38.
 - 37. Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012 Mar;138(3):455-62.
 - 38. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular

carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Jan-Feb;30(1):6-25.

39. Wang N, Guan Q, Wang K, Zhu B, Yuan W, Zhao P, et al. TACE combined with PEI versus TACE alone in the treatment of HCC: a meta-analysis. *Med Oncol.* 2011 Dec;28(4):1038-43.
40. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2010 May;30(5):741-9.
41. Boige V, Raoul JL, Pignon JP, Bouche O, Blanc JF, Dahan L, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer.* 2007 Oct 8;97(7):862-7.
42. Kaseb AO, Garrett-Mayer E, Morris JS, Xiao L, Lin E, Onicescu G, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial. *Oncology.* 2012;82(2):67-74.
43. Louafi S, Boige V, Ducreux M, Bonyhay L, Mansourbakht T, de Baere T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer.* 2007 Apr 1;109(7):1384-90.
44. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6657-63.
45. Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy.* 2001 Sep-Oct;47(5):359-65.
46. von Delius S, Lersch C, Mayr M, Stock K, Schulte-Frohlinde E, Schmid RM, et al. Capecitabine for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2007 Dec;54(80):2310-4.
47. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Oct 19;97(20):1532-8.
48. Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist.* 2010;15(3):285-92.
49. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA.* 2010 Nov 17;304(19):2154-60.
50. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-90.
51. Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2010 Mar;21(3):326-32.
52. Verset G, Verslype C, Reynaert H, Borbath I, Langlet P, Vandebroek A, et al. Efficacy of the combination of long-acting release octreotide and tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomised multicentre phase III study. *Br J Cancer.* 2007 Sep 3;97(5):582-8.
53. Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Cancer.* 2005 Apr 1;103(7):1408-14.
54. Jia WD, Zhang CH, Xu GL, Ge YS, Wang W. Octreotide therapy for hepatocellular carcinoma: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Hepatogastroenterology.* 2010 Mar-Apr;57(98):292-9.
55. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* 2009 Feb 1;115(3):616-23.
56. BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.



CARCINOMA DE PULMÃO

Portaria SAS/MS nº 957, de 26 de setembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 16/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para câncer de pulmão no adulto: (systematic review (ti) OR meta-analysis (pt) OR meta-analysis (ti) OR systematic literature review (ti) OR (systematic review (tiab) AND review (pt)) OR consensus development conference (pt) OR practice guideline (pt) OR cochrane database syst rev (ta) OR acp journal club (ta) OR health technol assess (ta) OR evid rep technol assess summ (ta) OR ((evidence based(ti) OR evidence-based medicine (mh) OR best practice* (ti) OR evidence synthesis (tiab)) AND (review (pt) OR diseases category(mh) OR behavior and behavior mechanisms (mh) OR therapeutics (mh) OR evaluation studies(pt) OR validation studies(pt) OR guideline (pt))) OR ((systematic (tw) OR systematically (tw) OR critical (tiab) OR (study selection (tw)) OR (predetermined (tw) OR inclusion (tw) AND criteri* (tw)) OR exclusion criteri* (tw) OR main outcome measures (tw) OR standard of care (tw) OR standards of care (tw)) AND (survey (tiab) OR surveys (tiab) OR overview* (tw) OR review (tiab) OR reviews (tiab) OR search* (tw) OR handsearch (tw) OR analysis (tiab) OR critique (tiab) OR appraisal (tw) OR (reduction (tw)AND (risk (mh) OR risk (tw)) AND (death OR recurrence))) AND (literature (tiab) OR articles (tiab) OR publications (tiab) OR publication (tiab) OR bibliography (tiab) OR bibliographies (tiab) OR published (tiab) OR unpublished (tw) OR citation (tw) OR citations (tw) OR database (tiab) OR internet (tiab) OR textbooks (tiab) OR references (tw) OR scales (tw) OR papers (tw) OR datasets (tw) OR trials (tiab) OR meta-analy* (tw) OR (clinical (tiab) AND studies (tiab)) OR treatment outcome (mh) OR treatment outcome (tw))) NOT (letter (pt) OR newspaper article (pt) OR comment (pt)).

Entre 749 referências encontradas, as 480 mais recentes (últimos cinco anos) foram revisadas e identificaram-se 96 estudos clínicos e meta-análises elegíveis; e não foram incluídos 112 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 106 revisões narrativas ou estudos opinativos, 110 artigos sobre doenças ou condições clínicas fora do escopo destas Diretrizes, 29 relatos de diretrizes internacionais de tratamento, 22 textos sobre produtos sem registro na ANVISA e 5 estudos farmacoeconômicos de outros países.

2 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável em todo o mundo, pois, em 90% dos casos diagnosticados, está associado ao tabagismo. Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. No Brasil, entre 2005-2009, foi o tipo de câncer que mais fez vítimas entre os homens e foi o segundo mais letal entre as mulheres(1-3).

O fator de risco mais importante para ocorrência do câncer de pulmão é o tabagismo. Fumantes têm o risco decuplicado de desenvolver a doença, em relação aos não fumantes, risco que está relacionado à quantidade de cigarros consumida, duração do hábito e idade em que iniciou o tabagismo. A cessação do tabagismo a qualquer tempo resulta na diminuição do risco de desenvolver câncer de pulmão. O tabagismo passivo, exposição ambiental ao gás radônio e exposição ocupacional prévia à mineração de amianto constituem fatores de risco adicionais para a doença(3).

Consultores: Cléber José Martins Gomes e Sandro José Martins

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Estas Diretrizes compreendem a conduta terapêutica geral para o câncer de pulmão, compreendendo os seguintes tipos histológicos: carcinoma de pequenas células, carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, carcinoma adenoescamoso e carcinoma indiferenciado, classificados para fins terapêuticos e prognósticos em dois grupos: o carcinoma de pequenas células (CPPC) e os carcinomas de células não pequenas (CPCNP). A história natural de neoplasias como o carcinoma pleomórfico ou sarcomatoide, carcinoma mucoepidermoide e carcinoma adenocístico é pouco conhecida, e as modalidades terapêuticas aqui recomendadas são aplicáveis a estas doenças, a critério médico. Os tumores carcinoides constituem um grupo de doenças à parte, enquadrados para fins terapêuticos, entre os cânceres neuroendócrinos(3a).

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. A extensão da doença nos casos de câncer de pulmão de pequenas células é classificada para fins terapêuticos em doença localizada e doença extensa. Doença localizada é aquela confinada ao hemitórax de origem, mediastino e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais, passíveis de tratamento por um mesmo campo de irradiação. A presença de derrame pleural ipsilateral enseja prognóstico intermediário entre casos de doença localizada e doença extensa. Doença extensa é aquela disseminada além da fossa supraclavicular ipsilateral, incluindo-se os casos de metástases à distância(4,5).

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica (5a).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

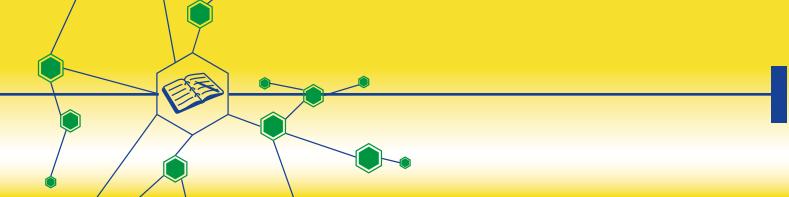
C 34 BRÔNQUIOS E PULMÕES:

- » C34.0 Brônquio principal, carina, hilo do pulmão;
- » C34.1 Lobo superior do pulmão, brônquio do lobo superior, língula;
- » C34.2 Lobo médio do pulmão, brônquio do lobo médio;
- » C34.3 Lobo inferior do pulmão, brônquio do lobo inferior;
- » C34.8 Lesão sobreposta do pulmão;
- » C34.9 Pulmão, bronquíolo, broncogênico – sem outra especificação.

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento), ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. Mesmo para fumantes, não é recomendado o rastreamento radiológico (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de baixa dose) para indivíduos assintomáticos; apesar de resultados promissores verificados no National Lung Screening Trial (NLST), permanecem indefinidas questões como a reproduzibilidade do método de aquisição e leitura das imagens, frequência do exame e população sob risco apropriada para a intervenção no Brasil (6-8).

O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito após estudo anatomo-patológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central(9,10).



Como já mencionado, usa-se agrupar em dois grupos os casos de câncer de pulmão, segundo o tipo histopatológico, para fins terapêuticos e prognósticos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). O primeiro grupo (15%) corresponde aos casos de carcinoma de pequenas células, doença de evolução clínica mais agressiva, enquanto o segundo grupo (85%) agrega os demais tipos histopatológicos. No entanto, a experiência clínica acumulada com medicamentos antineoplásicos introduzidos na última década para tratamento do CPCNP demonstra que a segurança e eficácia deles podem guardar relação com o subtipo histopatológico e características moleculares, sendo importante diferenciar, minimamente, os subtipos escamoso e não escamoso do CPCNP, bem como, idealmente, identificar a presença de mutação do receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) nos casos de adenocarcinoma (11,12).

Uma vez obtida a confirmação da malinidade e do tipo histopatológico tumoral, procede-se ao estadiamento clínico por meio de tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome superior, com contraste. A cintilografia óssea com Tc-99m é indicada para doentes com câncer de pulmão de pequenas células e, nos demais casos, quando há queixa de dor óssea. A cintilografia óssea apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de metástases, mas elevada taxa de resultados falso positivos por doenças degenerativas osteoarticulares ou trauma ósseo. Achados anormais à cintilografia devem ser confirmados por outros exames de imagem para se estabelecer o diagnóstico de metástase óssea. A investigação por TC ou ressonância magnética (RM) do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do CPCNP, devendo ser empregada para doentes com câncer de pulmão de pequenas células e, nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no sistema nervoso central(13).

A indicação de PET-CT deve ser feita para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável. Esse exame apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de acometimento linfonodal mediastinal e hilar se comparado à TC, permitindo maior acurácia no diagnóstico da doença localizada (estágio I)(14,15). No entanto, o desempenho do exame é inferior para doentes em áreas endêmicas para tuberculose, pelo que, se há linfonodos mediastinais aumentados à TC (16 mm ou maior), faz-se necessária a abordagem cirúrgica complementar, por mediastinoscopia cervical ou toracoscopia, para minimizar a indicação de toracotomias desnecessárias(5,16,17).

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

5.1.1 CIRURGIA

O tratamento cirúrgico não é recomendado para este tipo de neoplasia, pelo seu comportamento biológico de propensão precoce a originar metástases à distância. Quando este diagnóstico é firmado após uma ressecção cirúrgica pulmonar, o doente deve receber tratamento sistêmico complementar compatível com o estadiamento da doença. O papel da cirurgia não foi estudado prospectivamente nesta neoplasia, mas doentes operados com tumor localizado lograram melhor prognóstico, em séries históricas, quando comparados aos tratados por radioquimioterapia (18-20).

5.1.2 RADIOTERAPIA

A irradiação torácica aumenta a sobrevida de doentes com câncer de pulmão de pequenas células, sendo costumeiramente indicada. A irradiação craniana com finalidade profilática (25 Gy em 10 frações de 250 cGy) previne a recorrência da doença no sistema nervoso central, sendo indicada para doentes que obtiveram controle da doença torácica, e permite o controle temporário de sintomas de metástases no sistema nervoso central(21,22).

5.1.3 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia aumenta a sobrevida de doentes com câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), sendo indicada em associação à radioterapia para doentes com doença localizada (quimioterapia prévia) e isoladamente para doentes com doença avançada ou metastática (quimioterapia paliativa). No entanto, mesmo com a assistência terapêutica integral poucos doentes são curados e a expectativa de sobrevida em 5 anos para doentes com doença

limitada e extensa é de 10% e 5%, respectivamente(23). Nos casos de CPCP inexiste benefício com quimioterapia de manutenção ou com intensificação de dose(24).

O esquema terapêutico, quimioterápico, padrão envolve a associação de derivado da platina (cisplatina ou carboplatina) e o etoposido. Outros esquemas que produzem resultados similares e toxicidade variável incluem: ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina (CAV); ciclofosfamida, doxorrubicina e etoposido; ciclofosfamida, etoposido e vincristina; cisplatina e topotecano; cisplatina e irinotecano; ifosfamida, cisplatina e etoposido; carboplatina e paclitaxel; carboplatina e gemcitabina(25-28).

A neoplasia na maioria dos doentes responde inicialmente a quimioterapia, mas recidiva em geral no primeiro ano após o início do tratamento. A chance de resposta à quimioterapia de 2^a linha varia segundo a resposta obtida ao tratamento inicial: doentes responsivos com recidiva 60-90 dias após o término do tratamento inicial (doença sensível) têm maior possibilidade de resposta à quimioterapia de 2^a linha. Doentes responsivos com recidiva dentro de 60-90 dias do término do tratamento inicial (doença refratária) ou que não respondem ou progridem na vigência do tratamento inicial (doença quimiorresistente) apresentam menor chance de benefício à quimioterapia de 2^a linha. O esquema de quimioterapia de 1^a linha pode ser repetido nos casos de “doença sensível”, especialmente quando a recidiva ocorre tardivamente (acima de seis meses). Pacientes com “doença refratária” ou “quimiorresistente” raramente logram benefício de quimioterapia paliativa de 2^a linha; quando indicada, podem ser usados esquemas baseados nos antineoplásicos não utilizadas no tratamento de 1^a linha, em monoterapia ou em associação, sendo maior a experiência clínica acumulada com uso do topotecano ou do esquema CAV (29,30).

5.1.4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Doença localizada:

- » Quimioterapia sistêmica associada à irradiação torácica, com ou sem irradiação craniana nos casos de resposta clínica completa no pulmão.
- » Quimioterapia sistêmica, com ou sem irradiação craniana nos casos de resposta clínica completa no pulmão.
- » Ressecção cirúrgica, seguida por quimioterapia sistêmica ou quimioterapia associada à irradiação torácica, com ou sem irradiação craniana, para doentes no estágio I.

Doença extensa:

- » Quimioterapia sistêmica, com ou sem irradiação craniana nos com resposta clínica completa no pulmão.
- » Radioterapia paliativa torácica ou para metástases cerebrais, epidurais ou ósseas.

5.2 CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAR NÃO PEQUENAS

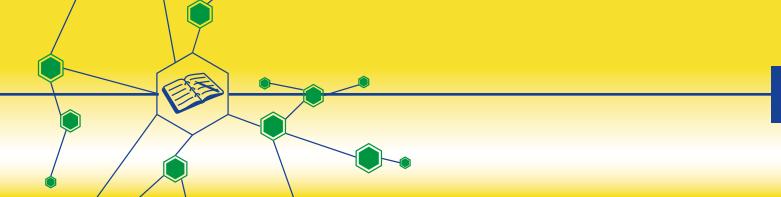
5.2.1 CIRURGIA

A cirurgia é a modalidade terapêutica com maior potencial curativo para os casos de carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP), nos doentes com doença localizada ao diagnóstico realizada por toracotomia ou toracoscopia vídeo-assistida(31,32). No intra-operatório, o cirurgião optará, dependendo da extensão real do tumor e da necessidade de se preservar a função pulmonar, pela ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia ou mesmo pneumectomia com ressecção das cadeias linfáticas regionais(33). Enquanto nos ensaios clínicos com doentes em estágio I o prognóstico após lobectomia ou uma ressecção menor parece ser similar, dados acumulados da prática clínica sugerem que os resultados oncológicos são inferiores com ressecções em cunha e segmentectomias(34,35). Em casos selecionados de metástase cerebral isolada, sincrônica ou metacrônica, a ressecção cirúrgica completa da lesão enseja prognóstico mais favorável que o tratamento paliativo exclusivo(36).

5.2.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia externa (teleterapia) tem indicação nos casos de CPCNP em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia.

A irradiação ablativa estereotática (83,2 Gy a 146 Gy) é uma modalidade de radioterapia que pode ser indicada para doentes no estágio I que não apresentem condições clínicas para tratamento cirúrgico (37-39).



A irradiação torácica associada à quimioterapia sistêmica promove a cura de uma pequena parcela de doentes com doença localizada inoperável(40,41). A irradiação craniana profilática não é indicada para casos de CPCNP(42).

Sintomas de progressão locorregional ou de acometimento metastático ósseo ou do sistema nervoso podem ser paliados com a teleterapia; a braquiterapia endoluminal pode ser empregada na paliação de sintomas respiratórios, mas não parece conferir vantagem adicional à radioterapia externa (43).

5.2.3 QUIMIOTERAPIA

O esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante do CPCP é associação de cisplatina com o etoposido.

A quimioterapia adjuvante confere maior sobrevida para doentes com doença localizada operados(44,45). Alguns doentes com doença localmente avançada logram benefício com quimioterapia prévia à cirurgia, tratamento associado ou não à radioterapia(46-48). Em doentes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura, (49-53).

Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento(49). A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1^a linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico(54,55). Em um único ensaio clínico, a adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1^a linha com carboplatina e paclitaxel promoveu aumento de sobrevida (diferença de 2 meses no tempo mediano de sobrevida) para um subgrupo selecionado de doentes: capacidade funcional 0 ou 1, subtipo histológico não escamoso, sem metástase cerebral, sem hemoptise, e à custa de maior toxicidade(56). Inexiste evidência de benefício semelhante para a associação de bevacizumabe a outros esquemas de quimioterapia de 1^a linha, e revisões sistemáticas dos estudos de fase III publicados são contraditórias quanto a haver alguma vantagem para tratamentos contendo bevacizumabe(57-59). A adição de cetuximabe à quimioterapia de 1^a linha com cisplatina e vinorelbina promoveu aumento de sobrevida (diferença de 1,2 meses) para um subgrupo selecionado de doentes (capacidade funcional 0 ou 1, tumores com expressão do receptor para o fator de crescimento epitelial) e à custa de maior toxicidade(60,61). Apesar de que tal benefício não foi observado com o cetuximabe em associação ao esquema carboplatina e paclitaxel(62), revisões sistemáticas de estudos controlados de fase II-III sugerem incremento de sobrevida com cetuximabe associado a esquemas contendo cisplatina - diferença de 6% na taxa de sobrevida em 1 ano (63,64). Há necessidade de corroboração dos resultados de eficácia e segurança das pesquisas clínicas com bevacizumabe e cetuximabe no tratamento do câncer de pulmão, antes que seu uso possa ser adotado rotineiramente.

A presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) é um fator preditivo de resposta aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR, tais como o erlotinibe e o gefitinibe. Nesta condição, monoterapia com um destes medicamentos é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico(65-68).

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2^a linha ou 3^a linha seja realizada apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod. Inexiste evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo de 2^a ou 3^a linha seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional comprometida (nível igual ou maior que 2 na escala de Zubrod). O esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados, indicando-se preferencialmente medicamentos antineoplásicos em monoterapia(49,69,70). O início imediato da quimioterapia de 2^a linha após o término da quimioterapia inicial ou “tratamento de manutenção”, com erlotinibe ou pemetrexede(71,72), parece conferir vantagem sobre o

mesmo tratamento quando iniciado após a progressão clínica da doença, mas há necessidade de corroboração dos resultados de eficácia iniciais e melhor definição do perfil de doentes que se beneficiariam, antes que esta conduta possa ser generalizada como rotina(73-75).

5.2.4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS POR ESTÁGIO CLÍNICO

Estágio 0:

- » Ressecção cirúrgica conservadora: segmentectomia ou ressecção em cunha.

Estágio I:

- » Ressecção cirúrgica conservadora: lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha;
- » Radioterapia torácica radical, para doentes com contraindicação médica para cirurgia.

Estágio II:

- » Ressecção cirúrgica: pneumectomia, lobectomia ou ressecção segmentar pulmonar;
- » Radioterapia torácica radical, para doentes com contraindicação médica para cirurgia;
- » Quimioterapia adjuvante, após a cirurgia;
- » Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica (tumor do ápice pulmonar – tumor de Pancoast - ou invasão de parede torácica).

Estágio IIIA:

- » Ressecção cirúrgica (T3N1M0): pneumectomia, lobectomia ou ressecção segmentar pulmonar;
- » Radioterapia torácica radical associada à quimioterapia, para doentes com invasão linfática N2 ou contraindicação médica para cirurgia;
- » Radioterapia torácica radical, para doentes com contra-indicação médica para quimioradioterapia;
- » Quimioterapia adjuvante, após cirurgia;
- » Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica (tumor de Pancoast ou invasão de parede torácica).

Estágio IIIB, IV e doença recidivada:

- » Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia;
- » Quimioterapia paliativa;
- » Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana;
- » Radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas;
- » Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

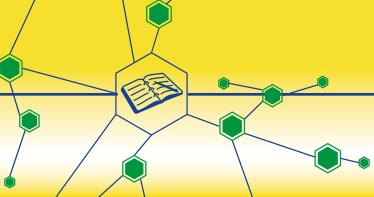
6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico sistêmico deve ser feita pelos critérios RECIST, sempre que aplicáveis(76).

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de(55,77,78):

- » Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;
- » Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod;
- » Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia;
- » Após 6 ciclos de quimioterapia, nos doentes responsivos;
- » A qualquer tempo, na evidência de progressão neoplásica;
- » Falta de aderência ao tratamento;
- » Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.



7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Doentes tratados com intenção curativa devem ser reavaliados quanto a complicações relacionadas aos procedimentos médicos em um prazo de 3-4 meses após o término do tratamento. No seguimento, recomenda-se a realização de consulta médica e exames de imagem (radiografia de tórax ou TC de tórax) a cada 6 meses por 2 anos e, então, anualmente. Exames laboratoriais, marcadores tumorais, citologia de escarro, broncoscopia e PET-CT não devem ser indicados para fins de acompanhamento pós-tratamento(79).

Doentes que são fumantes devem ser encorajados a abandonar hábito e ser encaminhados para tratamento antitabágico – comportamental e de apoio farmacoterápico.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer de pulmão devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do câncer de pulmão:

QUIMIOTERAPIA PALLIATIVA – ADULTO

- » 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado
- » 03.04.02.022-2 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas avançado

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE) – ADULTO

- » 03.04.04.009-6 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia)
- » 03.04.04.010-0 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas (prévia)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- » 03.04.05.017-2 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (adjuvante)
- » 03.04.05.018-0 - Quimioterapia de carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas (adjuvante)

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

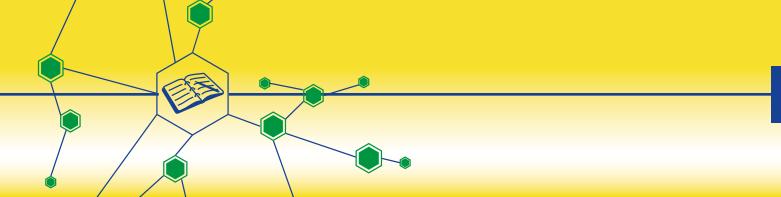
1. BRASIL. Ministério da Saúde. Atlas de Mortalidade por Câncer. Instituto Nacional de Câncer 2012.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar Apr;61(2):69-90.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
- 3a. Novaes FT et al Câncer de pulmão: histologia, estádio, tratamento e sobrevida http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008000800009 - nt. J. bras. pneumol. vol.34 no.8 São Paulo Aug. 2008. (Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008000800009)
4. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Feb;15(1):4-9.
5. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. Cancer Imaging. 2011;11:253-8.
- 5a. BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.
6. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
7. Bach PB. Inconsistencies in findings from the early lung cancer action project studies of lung cancer screening. Journal of the National Cancer Institute. 2011 Jul 6;103(13):1002-6.
8. Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. J Thorac Oncol. 2010 Aug;5(8):1233-9.
9. Vansteenkiste J, Dooms C, De Leyn P. Early stage non-small-cell lung cancer: challenges in staging and adjuvant treatment: evidence-based staging. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii189-95.
10. Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2011 Dec;18(6):e304-10.
11. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011 Feb;6(2):244-85.
12. Paech DC, Weston AR, Pavlakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):55-63.
13. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):178S-201S.
14. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer:

a bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2011 Aug;6(8):1350-8.

15. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clinical lung cancer.* 2012 Mar;13(2):81-9.
16. Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim S, et al. 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Nov;36(11):1794-802.
17. Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K, Wilson L, McGovern E, et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Jun;6(3):350-3.
18. Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2009;4:30.
19. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010 Mar 1;116(5):1350-7.
20. Lim E, Belcher E, Yap YK, Nicholson AG, Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol.* 2008 Nov;3(11):1267-71.
21. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *The lancet oncology.* 2009 May;10(5):467-74.
22. Herrmann MK, Bloch E, Overbeck T, Koerber W, Wolff HA, Hille A, et al. Mediastinal radiotherapy after multidrug chemotherapy and prophylactic cranial irradiation in patients with SCLC--treatment results after long-term follow-up and literature overview. *Cancer Radiother.* 2011 Apr;15(2):81-8.
23. Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, Agra Varela Y. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2009(4):CD001990.
24. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2010 Nov;70(2):119-28.
25. Amarasinga IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2008(4):CD006849.
26. Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax.* 2009 Jan;64(1):75-80.
27. de Jong WK, Groen HJ, Koolen MG, Biesma B, Willems LN, Kwa HB, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide compared with carboplatin and paclitaxel in patients with extensive disease small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2007 Nov;43(16):2345-50.
28. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2011 Dec;5(12):1986-93.
29. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2007 Apr;2(4):348-54.
30. Riemsma R, Simons JP, Bashir Z, Gooch CL, Kleijnen J. Systematic Review of topotecan (Hycamtin) in relapsed small cell lung cancer. *BMC cancer.* 2010;10:436.
31. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughey BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2553-62.
32. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy.

Ann Thorac Surg. 2008 Dec;86(6):2008-16; discussion 16-8.

33. Hughes MJ, Chowdhry MF, Woolley SM, Walker WS. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Sep;13(3):311-5.
34. Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Maddaus MA, Habermann EB, D'Cunha J. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *Ann Thorac Surg*. 2011 Dec;92(6):1943-50.
35. Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):661-8.
36. Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Apr;8(4):467-73.
37. Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 May 1;83(1):348-53.
38. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Nov 15;81(4):e305-16.
39. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 1;82(3):1149-56.
40. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(6):CD002140.
41. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181-90.
42. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):272-8.
43. Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(2):CD004284.
44. Stuschke M, Pottgen C. Chemotherapy: Effectiveness of adjuvant chemotherapy for resected NSCLC. *Nature reviews*. 2010 Nov;7(11):613-4.
45. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010 Apr 10;375(9722):1267-77.
46. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(3):CD006157.
47. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1929-37.
48. Bakir M, Fraser S, Routledge T, Scarci M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Sep;13(3):303-10.
49. Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Dec;57(6):686-91.
50. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007 Sep;2(9):845-53.



51. NSCLCCG. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010(5):CD007309.
52. NCCLCCG. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4617-25.
53. Pat K, Dooms C, Vansteenkiste J. Systematic review of symptom control and quality of life in studies on chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how CONSORTed are the data? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008 Oct;62(1):126-38.
54. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(4):CD004569.
55. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb;5(2):260-74.
56. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
57. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010 Sep;21(9):1804-9.
58. Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011 Oct;74(1):89-97.
59. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2011;6(8):e22681.
60. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *The lancet oncology*. 2012 Jan;13(1):33-42.
61. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1525-31.
62. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):911-7.
63. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Al-Masri OA, Chaudry NC, Kazkaz GA. Cetuximab-based therapy is effective in chemotherapy-naive patients with advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2011 Jun;189(3):193-8.
64. Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2010 Oct;70(1):57-62.
65. Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *International journal of cancer*. 2011 Dec 13.
66. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clinical lung cancer*. 2011 Mar;13(2):107-14.
67. Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX. Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment

for Chemotherapy-naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2011 Oct 22.

68. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G, Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011 Dec;74(3):469-73.
69. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2011 Jan;69(1):99-106.
70. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulias V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1836-43.
71. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S. Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomized trials. *Anti-cancer drugs*. 2011 Nov;22(10):1010-9.
72. Greenhalgh J, McLeod C, Bagust A, Boland A, Fleeman N, Dundar Y, et al. Pemetrexed for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2011 Oct;14(Suppl. 2):33-9.
73. Zhang X, Zang J, Xu J, Bai C, Qin Y, Liu K, et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011 Jul;140(1):117-26.
74. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu YL, Giaccone G, Brugger W, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012 Feb;23(2):388-94.
75. Velez M, Belalcazar A, Domingo G, Blaya M, Raez LE, Santos ES. Accelerated second-line or maintenance chemotherapy versus treatment at disease progression in NSCLC. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Apr;10(4):549-57.
76. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
77. Trott A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176-81.
78. BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.
79. Rubins J, Unger M, Colice GL. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):355S-67S.



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Portaria SAS/MS nº 840, de 8 de setembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Considerando a heterogeneidade das entidades patológicas que se descrevem como leucemia mieloide aguda (LMA), a vasta literatura sobre esta neoplasia maligna e seu predominante caráter de pesquisa básica, translacional e clínica, nos âmbitos diagnóstico e terapêutico; os vários esquemas quimioterápicos e protocolos terapêuticos igualmente validados; e as altas complexidade e relevância do papel dos recursos humanos, materiais e de infraestrutura para o adequado atendimento dos doentes e a obtenção de bons resultados terapêuticos, aqui se apresentam diretrizes com o objetivo basicamente orientador e baseadas na experiência de grandes serviços nacionais e internacionais e em bibliografia selecionada.

Assim, uma busca ampla da literatura foi realizada, e o caráter de restrição à inclusão dos artigos utilizados baseou-se na experiência dos autores.

2 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) consiste de um grupo heterogêneo de neoplasias malignas relacionado com as células hematopoéticas, representando um dos tipos mais comuns da leucemia em adultos. A incidência da LMA aumenta significativamente com o progredir da idade. Em crianças menores de 15 anos de idade, ela representa 15%-20% dos diagnósticos das leucemias agudas. Na pediatria, a incidência anual é de 0,7 caso novo por 100.000 crianças abaixo de 18 anos de idade. Há um pequeno pico durante os dois primeiros anos de vida e um acréscimo após os 13 anos de idade. A LMA é caracterizada por uma transformação clonal das células precursoras hematopoéticas, mediante processo de múltiplas etapas, por meio da aquisição de rearranjos cromossômicos ou diferentes mutações genéticas, acrescida de diminuição da velocidade de autodestrução e parada na diferenciação celular. Mais de vinte diferentes anomalias cromossômicas foram identificadas na LMA de novo, em alta porcentagem de crianças (70%-85%). A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucocitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos. Assim que as células imaturas se acumulam na medula óssea, elas substituem as células hematopoéticas normais, resultando numa insuficiência funcional da medula óssea e, consequentemente, sangramento, anemia e infecção (1-129).

A LMA também pode ser causada por exposição à radiação ionizante e substâncias que danificam o DNA, mas é incomum nos pacientes adultos e crianças, uma clara história de contato com carcinógenos conhecidos (29,39,67,86,121).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Consultores: Sílvia Regina Brandalise e Jane de Almeida Dobbin

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C92.0 Leucemia mieloide aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia mieloide crônica (C92.1)
- » C92.3 Sarcoma mieloide (Cloroma, Sarcoma granulocítico)
- » C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- » C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- » C92.7 Outras leucemias mieloides
- » C93.0 Leucemia monocítica aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia monocítica crônica (C93.1)
- » C93.7 Outras leucemias monocíticas
- » C94.0 Eritremia e eritroleucemia agudas (Doença de Di Guglielmo)
- » C94.2 Leucemia megacarioblástica aguda - megacarioblástica (aguda), megacariocítica (aguda)
- » C94.3 Leucemia de mastócitos

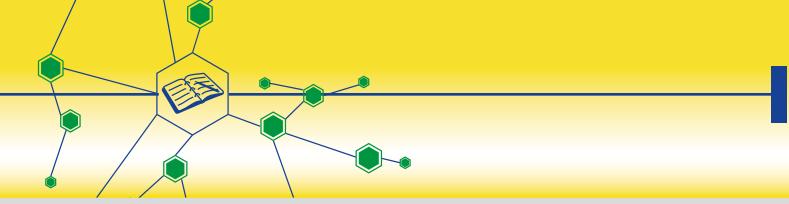
4 CLASSIFICAÇÃO CITOPATOLÓGICA E CITOGENÉTICA

A LMA é classificada com base na morfologia de acordo com a Classificação FAB (Franco-American-Britânica), nos subtipos FAB-M0 – FAB-M7. A citoquímica, imunofenotipagem e, especialmente, métodos citogenéticos e de genética molecular são importantes para se estabelecer um diagnóstico correto (121).

As tabelas 1 e 2 resumem, respectivamente, a classificação pela Organização Mundial da Saúde e a classificação citogenética utilizada por grupos de estudos internacionais.

Tabela 1 - Classificação OMS da LMA modificada a partir de 2008 (121)

LMA com anormalidades genéticas recorrentes
» LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO
» LMA com inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22); CBFbeta/MYH11
» Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML/RARalfa (FAB-tipo: M3 e M3v)
» LMA com anomalia 11q23; rearranjos MLL/XX
LMA com displasia de multilinhagens
» LMA sem mielodisplasia (MDS) anterior
» LMA após MDS
LMA e MDS associada à terapia
» LMA após terapia com alquilantes
» LMA após terapia com inibidores da topoisomerase
» Outros tipos
LMA não classificável nos grupos acima
» LMA com mínima diferenciação (FAB M0)
» LMA sem maturação (FAB M1)
» LMA com maturação (FAB M2)
» Leucemia mielomonocítica aguda (LMMoA) (FAB M4)
» LMMoA com eosinofilia anormal (FAB M4Eo)
» Leucemia monoblástica aguda (FAM M5a)
» Leucemia monocítica aguda (FAB M5b)
» Leucemia eritroide aguda (FAB M6)
» Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7)
» Leucemia basofílica aguda (FAB M2 Baso)
» Panmieloze aguda com mielofibrose
Sarcoma mieloide
Proliferações mieloides relacionadas com Síndrome de Down
Neoplasia de células dentríticas blástica plasmocitoide

**Tabela 2 - Classificação citogenética (12)**

PARÂMETRO	GERMAN AMLCG	SWOG/ECOG	CALGB
Favorável	t(15;17), t(8;21), inv(16)t(16;16)	t(15;17), t(8;21) (faltando) del(9q), cariótipos complexos (ie, 3 ou mais anl não relac.)	t(15;17), t(8;21), inv(16)t(16;16), inv(16)t(16;16)/del(16q),
Intermediário	cariótipo normal, outro não complexo	cariótipo normal, + 6, +8, -Y, del(12p)	cariótipo normal outro não complexo
Desfavorável ou adverso	inv(3)/t(3;3), -5/del(5q), -7/del(7q), anl(11q23), del(12p), anl(17p), cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.)	anl(3q), (9q), (11q), (21q), anl(17p), -5/del(5q), -7/del(7q), t(6;9), t(9;22), cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.)	inv(3)/t(3;3), -7, t(6;9), t(6;11), t(11;19), +8, cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.) (excl. aqueles com alterações favoráveis)

AMLCG: Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group; SWOG: Southwest Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;
CALGB: Cancer and Leukemia Group B; não relac.: não relacionado; anl: anormalidades.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Doentes com até 19 incompletos; e
- » Observância dos critérios mínimos para o diagnóstico de LMA.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para os doentes com 19 anos ou mais anos dever-se-ão observar as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto.

7 AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

O prognóstico dos pacientes com LMA é atualmente baseado na presença ou ausência de anormalidades citogenéticas e moleculares. O Sistema Europeu de Prognóstico Leukemia Net (ELN) categoriza os pacientes em um dos quatro grupos de risco, com relação ao risco de recaída, sobrevida livre de doença e sobrevida global: favorável, intermediário-1, intermediário-2 e adverso (Tabela 3). LMA com t(8;21)(q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1), t(15;17) (PML-RARAlfa), e inv(16)(p13;q22)(p13.1;q22) (CBFB-MYH11), comumente referido como fator central de ligação (CBF)-LMA, corresponde aproximadamente a 15% das LMA e cursa com um prognóstico relativamente favorável, em termos de remissão a longo prazo. Mutações no DNMT3A, TET2, e ASXL1 estão emergindo como importantes fatores de prognóstico adverso, em subgrupos de pacientes com LMA, independentes das mutações FLT3. Mutações nas vias metabólicas dos genes IDH1 e IDH2 foram identificadas em 25%-30% dos pacientes com LMA citogeneticamente normal. As mutações na posição R140 estão associadas com melhor sobrevida no subgrupo de FLT3-ITD não mutante, mas mutações na posição R172 conferem resultados significativamente inferiores, ilustrando a importância de mutações concomitantes e da posição de mutação em determinar o impacto prognóstico do gene mutante. Cariótipos favoráveis ocorrem em maior porcentagem nas crianças do que nos adultos, e as incidências como também as taxas de sobrevida diminuem com o avançar da idade nos adultos, indicando que a idade tem grande impacto

sobre o resultado dos grupos citogenéticos definidos. (2,12,19,20,23,32,42,57,79,98,100). Portanto, os relatos com dados citogenéticos de adultos não são diretamente aplicáveis às crianças (5,12,19,42,57,74).

Tabela 3 – Sistema europeu de prognóstico Leukemia Net (Eln) (98)

GRUPO GENÉTICO	SUBGRUPOS
Favorável	t(8;21)(q22q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) CBFB-MYH11, mutação NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal), mutação CEBPA (cariótipo normal)
Intermediário-1 (*)	mutação NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal)
Intermediário-2	t(9;11)(p22q23); MLLT3-MLL anorm. citogenéticas outras que não favorável ou adversa (**)
Adverso	Inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214; t(v;11)(v;q23); rearranjo MLL; -5 ou del(5q); -7; anl(17p); cariótipo complexo (***)

(*) Inclui todas as leucemias mieloides agudas com cariótipo normal, exceto aquelas incluídas no subgrupo favorável; a maioria dos casos está associada com pobre prognóstico, mas eles devem ser relatados separadamente em virtude da potencial resposta diferente ao tratamento.

(**) Para a maioria das anormalidades, números adequados não foram estudados para tirar conclusões com relação ao seu significado prognóstico.

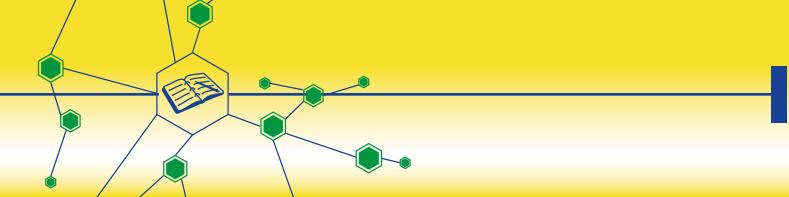
(***) Três ou mais anormalidades cromossômicas na ausência de uma das translocações recorrentes ou inversões designadas pela OMS, isto é, t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) ou t(3;3); indicam quantos casos de cariótipos complexos têm envolvimento dos braços dos cromossomas 5q, 7q e 17p.

Um dos primeiros genes identificados como sendo comumente mutante na LMA foi o receptor-3 da tirosinoquinase (FLT3, localizado no cromossoma 13q12) fms-like. Na análise multivariada, a presença da mutação da duplicação tandem interna do FLT3 (FLT3-ITD) e alta expressão do BAALC (*Brain and Acute Leukemia, Cytoplasmic*) foram genes identificados como fatores independentes do prognóstico, associadas com inferior sobrevida livre de eventos nos pacientes de LMA. Uma análise recente do estado mutante dos genes FLT3 e NPM1 ao diagnóstico mostrou ser importante para a correta estratificação do prognóstico de pacientes pediátricos com LMA, e a análise do nível da expressão gênica pelo menos do BAALC pode adicionar informação importante no prognóstico (75,77).

Adicionalmente a citogenética favorável, a resposta precoce à terapia de indução (menos de 15% de blastos na medula óssea, no dia 15), está associada com um prognóstico favorável. Como resultado da intensa colaboração da pesquisa clínica sobre o câncer pediátrico por grupos cooperativos no mundo inteiro, a taxa de cura na LMA da criança melhorou consideravelmente nas últimas três décadas. Atualmente, 90% de todos os pacientes na idade pediátrica alcançam a remissão completa, e aproximadamente 60%-70% se tornam sobreviventes a longo prazo. Resultados significativamente inferiores ainda são observados nos pacientes adultos.

Recente avaliação das recomendações do ELN, em um coorte independente com 954 pacientes adultos com LMA de novo, não encontrou diferenças na evolução para os subgrupos intermediário-1 versus intermediário-2. Assim, o sistema ELN foi revisado e os subgrupos foram sugeridos como: favorável (leucemia CBF, ou citogenéticas intermediárias com mutação NPM1 ou mutação CEBPA bialélica), intermediário-I (citogenéticas intermediárias), intermediário-II (citogenéticas intermediárias e pelo menos um dos seguintes: MLL-PTD, mutação RUNX1, FLT3-IT/wt razão igual ou maior que 0,5) e adverso (citogenéticas adversas).

Estudo colaborativo internacional identificou, recentemente, uma assinatura genética comum composta de 24 genes, como fator prognóstico independente da sobrevida nos pacientes com LMA. Os autores mostraram que esta classificação de risco integrada, incorporando esta assinatura gênica, poderia melhorar substancialmente a



amplamente aceita classificação de risco ELN da LMA, provendo um melhor panorama para a estratificação de risco e prognóstico para os pacientes com LMA (4,62,78).

8 TRATAMENTO E MONITORIZAÇÃO TERAPÉUTICA

O tratamento da LMA tem duas fases – indução e consolidação, que poderá incluir o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O objetivo da indução é alcançar a remissão completa (RC), definida como menos de 5% de blastos na medula óssea normocelular, ausência de leucemia extramedular, contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³, e contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³. A consolidação visa a eliminar as células leucêmicas residuais que persistem após a indução.

Os medicamentos usados no tratamento da LMA mudaram pouco, mas o aperfeiçoamento da sua administração e notáveis avanços na terapia de suporte permitiram a otimização da administração da terapia intensiva, com menores morbidade e mortalidade. Deste modo, a melhora é devida principalmente ao contínuo progresso na compreensão da biologia da doença, na identificação de fatores prognósticos associados com sua evolução e a alocação dos pacientes em esquemas de tratamento de intensidade apropriada.

Uma melhor terapia de resgate pós-recaída e o concomitante desenvolvimento de novos agentes alvo-moleculares, para uso em combinação com outros quimioterápicos antineoplásicos, também têm contribuído para a melhoria na sobrevida global dos doentes. O tratamento da LMA em crianças consiste numa terapia de indução, que é baseada em esquema com antraciclina, citarabina e etoposido, seguido por alguns cursos de quimioterapia de consolidação. As possibilidades para a consolidação são também o TCTH, alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto-TCTH), este mais conhecido como quimioterapia de alta dose com resgate autólogo de células-tronco hematopoéticas.

As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Os esquemas de tratamento diferem em muitos aspectos, incluindo as doses cumulativas dos medicamentos, a escolha das antraciclinas (ou também antracenedionas), o número e a intensidade dos blocos de tratamento e a quimioterapia intratecal utilizada na terapia preventiva do acometimento do sistema nervoso central (SNC). Apesar das várias estratégias, os resultados têm se tornado relativamente semelhantes. Aqueles relatados do recente estudo LMA02 mostraram que uma sobrevida de 90% pode ser alcançada pelas crianças com LMA de baixo risco, definido por características genéticas, que se aproximam com a evolução dos doentes de leucemia linfóide aguda de baixo risco.

A maioria dos estudos clínicos de grupos pediátricos utiliza a quimioterapia intratecal na prevenção da leucemia no SNC, empregando um ou três medicamentos e em várias doses. No entanto, nem todos os grupos pediátricos utilizam esta terapia intratecal em suas condutas rotineiras. No estudo do *Children's Oncology Group*, foi mostrado que não houve diferença na sobrevida global dos doentes de LMA com acometimento do SNC ao diagnóstico, em comparação com aqueles sem esse acometimento, mas eles receberam a radioterapia no SNC, pois apresentavam maior risco de recaída isolada no SNC, indicando uma necessidade de se investigar uma terapia mais agressiva dirigida ao SNC para esses pacientes (1,4,6,7,9,30,39-41,44,49,51).

A terapia de manutenção já não é mais usada no tratamento da LMA de pacientes na faixa etária pediátrica, por ter falhado na demonstração dos benefícios, exceto nos estudos BFM. Em um estudo piloto do *Children's Oncology Group* (AAML03P1), o gentuzumabe ozogamicina, um agente anticorpo-alvo humanizado anti-CD33, em combinação com a quimioterapia intensiva durante a indução da remissão e intensificação pós-remissão, se mostrou viável e seguro em crianças com LMA de novo com taxas de sobrevida comparáveis aos resultados recentemente publicados de estudos clínicos. Este medicamento, no entanto, foi retirado do mercado em junho de 2010 por causa de um estudo clínico realizado em pacientes adultos pelo *Southwest Oncology Group* (SWOG S0106)(19), que demonstrou que o medicamento aumentou o óbito dos pacientes e nenhum benefício pôde ser alcançado em relação às terapias convencionais do câncer (1,6,16,18,21,35,58,66,80,90,93,102-104,120,124).

Terapia dos pacientes pediátricos com LMA do subtipo promielocítico (Ipma)

A leucemia promielocítica aguda (LPMA) é uma forma rara da LMA, representando apenas 5%-8% da LMA pediátrica. De acordo com a classificação FAB, a LPMA é chamada de M3 ou M3V (variante). Citogeneticamente,

a LPMA é caracterizada pela aberração cromossômica específica t(15;17), que resulta na fusão entre o gene da leucemia promielocítica (PML, sigla em Inglês) no cromossoma 15 e o gene do receptor-alfa ácido retinoico (RAR-alfa) no cromossoma 17, resultando na proteína de fusão PML RAR-alfa. O gene de fusão leva a um bloqueio na diferenciação, com acúmulo de células granulocíticas em fase promielocítica na medula óssea e no sangue periférico. A desintegração destas células com a liberação de proteínas pró-coagulantes causa uma coagulopatia grave, e há risco de vida com a coagulação intravascular disseminada, bem como o risco de fibrinólise primária. Comparando com os outros tipos de LMA, na LPMA a leucopenia é significativamente mais comum, a hepatoesplenomegalia é menos comum e é raro o acometimento do sistema nervoso central pela leucemia. Nas duas últimas décadas, esta doença, antes rapidamente fatal, foi transformada na leucemia aguda mais curável. Comparativamente aos adultos, a LPMA em crianças é caracterizada por maior incidência de hiperleucocitose, maior incidência da morfologia microgranular com múltiplos bastões de Auer e pela ocorrência mais frequente das isoformas PML RAR-alfa bcr2 e bcr3 (27,117,130,131).

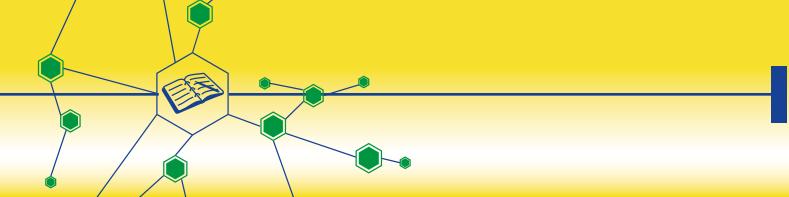
A LPMA é rara em lactentes e pacientes pediátricos, de modo que os protocolos de tratamento são baseados principalmente na experiência com a LMA do adulto. A presença da proteína de fusão PML RAR-alfa fundamenta o uso do ácido transretinoico (ATRA), que ultrapassa o bloqueio de diferenciação, evitando, assim, a destruição das células e resultando em maior diferenciação das células leucêmicas em granulócitos maduros e, adicionalmente, numa rápida resolução da coagulopatia com risco de vida. O padrão atual do tratamento, tanto para adultos como crianças com LPMA, é considerado ser a indução concomitante com ATRA e quimioterapia baseada em antraciclinas (p. ex., idarrubicina/mitoxantrona ou danorrubicia). Isto é então seguido por 2 ou 3 ciclos de terapia de consolidação, baseados em antraciclinas.

Enquanto que a maioria dos grupos não faz uso da terapia de manutenção para os outros tipos de LMA, esta manutenção com ATRA, associada ou não à quimioterapia de baixa dose (p. ex., 6-mercaptopurina e metotrexato) foi estabelecida como terapia padrão na LPMA. Esta conduta terapêutica resultou na primeira remissão completa (RC1) em mais de 90% dos casos e sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 80%. No entanto, os sintomas de pseudotumor cerebral e outros sintomas relacionados ao ATRA (síndrome do ATRA) são mais frequentemente observados em crianças do que em adultos, e a alta dose cumulativa das antraciclinas pode resultar no aumento da cardiotoxicidade tardia em crianças. Para reduzir estes riscos com sucesso, alguns grupos usaram dose reduzida do ATRA (p. ex. 25mg/m² ao invés de 45 mg/m²).

Recentemente, o grupo de estudos da LMA-BFM recomendou quimioterapia baseada na combinação antracicclina-citarabina para o tratamento da LPMA pediátrica, com dose cumulativa reduzida de antraciclina (350 mg/m²) combinada com o ATRA para reduzir sequelas a longo prazo, tal como a cardiotoxicidade. Os dados atuais sugerem que a adição de alta dose de citarabina a daunorrubicia, em pacientes de alto risco, pode resultar numa tendência para melhor sobrevida (132-142).

Ao diagnóstico, a contagem dos glóbulos brancos (GB) do sangue periférico foi identificada como o fator prognóstico mais importante do resultado terapêutico. O risco de recidiva permanece maior em crianças que inicialmente têm contagens altas dos GB (superiores a 5.000/mm³ ou 10.000/mm³) e pacientes com doença residual, no final dos cursos de consolidação. Nesses casos, a adição do trióxido de arsênio (ATO) na consolidação da indução e terapia de consolidação recentemente mostrou melhora estatística significativa na sobrevida livre de eventos e sobrevida livre de doença em crianças com LPMA. O ATO também mostrou atividade promissora no tratamento de primeira linha, como alternativa para a quimioterapia baseada na combinação do ATRA e antraciclinas. O ATO induz remissão completa sem imunossupressão e causa menos efeitos adversos. Recentemente, as indicações para a terapia com ATO têm sido feitas para o resgate de pacientes de LPMA recidivados após o tratamento de primeira linha. (143-151), porém essa indicação não se inclui em bula e nem tem registro para uso pediátrico.

O uso do ATRA fez da LPMA a leucemia mieloide aguda mais curável e, mesmo após uma recaída, a doença ainda é curável. No entanto, o ATO continua alvo de vários protocolos de pesquisa, inexistindo, até o momento, evidência da superioridade do ATO, comparado com a combinação do ATRA com antraciclina, na primeira indução



de remissão, bem como na associação com catarabina e antraciclina na recaída que envolve o SNC. Em razão da sua atividade antileucêmica nos pacientes recidivados e do perfil de toxicidade relativamente favorável, o ATO pode ser uma opção de tratamento para os pacientes com recidiva da LPMA, porém, repete-se, essa indicação não se inclui em bula e nem tem registro para uso pediátrico. Dados recentes de um pequeno grupo de pacientes demonstrou que o ATO oral, particularmente na manutenção prolongada com o ATRA oral, pode evitar a necessidade do transplante de células-tronco na recaída da LPMA pediátrica. Outras condutas pesquisadas incluem os esquemas de quimioterapia (alta dose) utilizados no tratamento da LMA recidivada, usualmente combinado com ATRA, ATRA lipossomal ou retinoides sintéticos, transplante autólogo ou alogênico de células-tronco hematopoéticas e anticorpos monoclonais direcionados contra o CD33, como o gemtuzumabe ozogamicina (136,149,152-155).

O transplante de células-tronco hematopoéticas, autólogo ou alogênico, é terapia eficaz no tratamento de crianças com LPMA recidivada ou refratária. O auto-TCTH está associado com baixa mortalidade relacionada ao tratamento, enquanto que o alo-TCTH está associado com baixa incidência de recaída, sugerindo um forte efeito enxerto-versus-leucemia contra a LPMA residual.

Embora a maioria dos pacientes com LPMA tenha a doença de novo, um número aumentado de casos tem sido associado à exposição prévia à quimioterapia, em particular aos inibidores da topoisomerase II (tais como mitoxantrona, etoposido, doxorrbucina e epirrubicina) e outras classes de agentes citotóxicos (tais como agentes alquilantes e análogos dos nucleosídeos), bem como a radioterapia. O Grupo Europeu APL estima que 22% de todas as LPMA estejam relacionadas à terapia. A LPMA relacionada à terapia é sensível à terapia padrão, com nenhum caso visto de resistência ou recaída. A seleção com esquemas com menos quimioterapia pode ser uma maneira possível para melhorar os resultados para essa população crescente de pacientes (156-160).

Transplante de células progenitoras hematopoéticas no tratamento da LMA da criança e do adolescente

Desde 1985, o alo-TCTH de doador irmão compatível tem sido amplamente recomendado para os pacientes com LMA recentemente diagnosticada, após a quimioterapia de indução. Isso resultou em um risco de recaída significativamente menor do que com a quimioterapia somente, como terapia de consolidação. No entanto, menos recaídas são frequentemente contrabalanceadas com a maior mortalidade relacionada ao tratamento e mais toxicidade aguda e a longo prazo causadas pelo alo-TCTH. Além disso, os doadores irmãos compatíveis estão disponíveis em cerca de um entre cada quatro pacientes, e a taxa de salvamento para a recaída após alo-TCTH em primeira remissão (RC1) é muitas vezes menor do que se a criança tivesse sido tratada somente com a quimioterapia.

Com base em uma revisão recente de vários estudos clínicos de fase III, o alo-TCTH não é mais recomendado para pacientes pediátricos com LMA recém-diagnosticada, e não é clara a eficácia nos pacientes de alto risco. O TCTH ainda é utilizado, no entanto, por alguns grupos, para os pacientes de risco padrão. Devido aos efeitos colaterais agudos e tardios mais graves, quando comparado com a quimioterapia, o alo-TCTH em RC1 para LMA pediátrica, em geral, não é recomendado. Subgrupos genéticos, no entanto, podem se beneficiar do alo-TCTH (21,30). O alo-TCTH com condicionamento de intensidade reduzida tem mostrado diminuir a toxicidade relacionada ao transplante e emergiu como uma opção atrativa de tratamento para os pacientes de alto risco. O papel da consolidação com altas doses de quimioterapia com auto-TCTH ainda é controverso (7,24,29,36,85,88,98,105,122). A duração da primeira remissão (RC1) tem um significante impacto na terapia de salvamento para os pacientes recidivados. Pacientes com uma duração da RC1 maior que 12 meses são mais propensos de alcançarem uma resposta à quimioterapia de resgate com base em altas doses de catarabina, enquanto que uma RC1 com duração menor que 6 meses está associada com uma probabilidade inferior a 20% de alcançar uma segunda remissão completa.

A evolução das crianças com LMA se tornou promissora durante os últimos anos, e a relativamente alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento e as taxas de recaída, puderam ser nitidamente reduzidas. No entanto, as taxas de resposta e a sobrevida global ainda são inferiores às da leucemia linfoblástica aguda (LLA), e o prognóstico para os pacientes com leucemia refratária e para aqueles com primeira remissão curta, ainda é quase invariavelmente sombrio. Os pacientes com mutação ITD (*internal tandem duplication*) do gene receptor 3 da tirosinoquinase (FLT3), subtipo M6 ou

M7 FAB, LMA relacionada à síndrome mielodisplásica (MDS, sigla em Inglês), cariótipo com monossomia 7, ou doença persistente após 2 cursos de quimioterapia de indução convencional alcançam um resultado particularmente pobre.

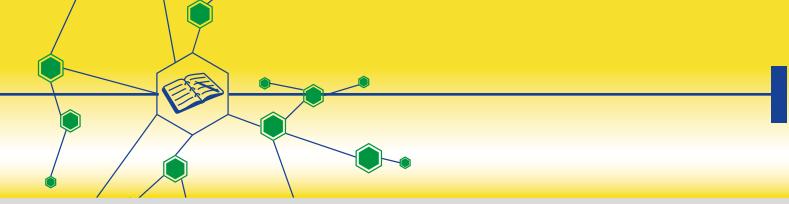
Terapia dos pacientes pediátricos com LMA recidivada/refratária

O papel do alo-TCTH na LMA recidivada/refratária está bem estabelecido e foi recentemente confirmado como mandatório para a cura. A quimioterapia de reindução pode produzir uma segunda remissão completa (RC2), usualmente de curta duração, em 30%-60% dos pacientes recidivados. Como a maioria dos protocolos de LMA de primeira linha apresenta doses cumulativas elevadas de antraciclinas ou antracenedionas, os esquemas de tratamento para as doenças recorrentes devem limitar ou evitar o uso desta classe de agentes, particularmente se o tratamento de resgate incluir o alo-TCTH (31,69,81,97). Os pacientes com menor risco de recaída podem se beneficiar do tratamento de escalonamento, poupando-se dos efeitos colaterais adversos. O uso da irradiação craniana profilática do SNC e do tratamento de manutenção parece não ser indicado em geral e, portanto, a irradiação foi quase completamente abandonada (3,9,15,16,46,60,70,80,83,101,106,129).

Um número de agentes quimioterápicos utilizados com menor frequência mostrou atividade na LMA recidivada, incluindo a amsacrina, mitoxantrona, fludarabina, clofarabina, cladribina, troxacicabina, cloretazina, hemoharringtonina, diaiquona, idarrubicina, topotecano e etoposido, sendo que alguns desses agentes já são componentes combinados dos esquemas atuais. Terapias-alvo que são baseadas na exploração de eventos fisiopatológicos críticos para a leucemogênese estão sob investigação. Tais terapias incluem inibidores da viaras e ativadores da tirosinoquinase, tais como a farnesiltransferase (p. ex. tipifarnibe) e FLT3 (p. ex. sorafenibe, leustaurinibe e quizartinibe), inibidores da deacetilase-histona (p. ex. vorinostat) e inibidores de agentes DNA-hipometiladores (p. ex. decitabina, azacitidina), que promovem a transcrição de genes silenciados, inibidores da angiogênese (p. ex. bevacizumabe) e agentes anti-bcl-2, respectivamente. Os primeiros resultados com sorafenibe foram promissores em estudos realizados em adultos, mostrando posteriormente remissão prolongada também em pacientes pediátricos com LMA recidivada. É provável que a ótima aplicação destes agentes envolverá a combinação de inibidores e a quimioterapia, potencialmente com um alvo inibidor da rifampicina (m-TOR), tais como o everolimo ou temsirolimo. O gemtuzumabe ozogamicina (GO) é um novo anticorpo monoclonal anti-CD33 vinculado ao antibiótico antitumoral enedina, a caliqueamicina. De acordo com os dados do estudo de fase II de recaída da LMA 2001/02, o agente único gemtuzumabe ozogamicina serviu como tratamento de resgate favorável, para crianças com LMA refratária em primeira ou segunda recaída. No entanto, este fármaco foi retirado do mercado em junho de 2010 (22,34,44,45,50,64,69,97,99,107,125,126,128,129).

Apesar da grande melhoria nas taxas de sobrevida global, os pacientes com LMA ainda sofrem recaídas e morrem por causa da doença. A maioria dos óbitos é decorrente da doença progressiva, mas 5%-15% dos pacientes morrem por complicações relacionadas ao tratamento, infecções ocorrentes no momento do diagnóstico e durante o tratamento e outros efeitos colaterais que se manifestam a longo prazo, devidos ao tratamento de alta intensidade. Portanto, é importante identificar a base genética subjacente à heterogeneidade clínica da doença, de modo que estratégias de tratamento alternativas possam ser desenvolvidas. Melhorias nas taxas de sobrevida da LMA provavelmente irão requerer a introdução de terapias individualizadas, em que medicamentos-alvo mais específicos para a leucemia sejam utilizados num esforço para impedir a progressão leucêmica, em combinação com o melhor tratamento de suporte, para prevenir óbitos precoces e relacionados ao tratamento (33,48,76,77,81,114).

Uma grande preocupação com as crianças é o desenvolvimento a longo prazo da toxicidade cardíaca, após exposição a altas doses de antraciclicos. A encapsulação das antraciclinas é um método potencial do uso desses medicamentos, alternando assim, tanto a atividade anti-tumoral como o perfil dos efeitos colaterais. A daunorrubicina lipossomal demonstrou apresentar diferente farmacocinética, com um potencial para redução da dose limitante da cardiotoxicidade, em comparação com a daunorrubicina. Além do mais, foi relatado produzir alta área média sob os níveis da curva plasmática (AUC), devido à lenta distribuição do meio lipossomal dentro do organismo e, também, por reduzir a conversão da daunorrubicina para o tóxico, mas inativo, o daunorubicinol (25,94,97). Recentemente, a combinação da fludarabina com citarabina e fator estimulante de colônias de granulócitos (FLAG) com doxorrbucina lipossomal não peguilada, em crianças com LMA refratária à terapia de primeira linha, ou que recaíram após a



quimioterapia ajustada ao risco, mostrou ser segura em termos de cardiototoxicidade aguda e necessita ser confirmada por estudos clínicos maiores e randomizados (6).

Casos especiais de LMA em pacientes pediátricos

Crianças com Síndrome de Down (SD) têm acentuada predisposição para leucemia, com um risco de 10 a 20 vezes, quando comparadas com crianças sem SD. Aquelas com SD que desenvolvem LMA usualmente o fazem entre 1 e 4 anos de idade, em geral após terem sofrido de doença mieloproliferativa transitória (DMT, antes referida como reação leucemoide) no período neonatal. Entre as crianças com SD que desenvolvem LMA, é notável a frequência da leucemia do subtipo megacariocítica aguda, que uniformemente abriga mutações somáticas no gene do fator de transcrição GATA1. Uma série de relatos concluiu que as crianças com SD tratadas de LMA tiveram resultado melhor do que as crianças que não apresentam SD. Em geral, a taxa de remissão é de aproximadamente 90% com uma sobrevida livre de eventos de aproximadamente 70%-80% e baixas taxas de recidivas, como 3%. As crianças com SD têm maior sensibilidade à citarabina e alcançam melhor resultado com o uso de esquemas quimioterápicos menos agressivos (30,104,127). Em relatório recente do Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group (AML9805 Down Study), a quimioterapia contínua e combinada de alta dose de citarabina, com intensidade reduzida neste grupo, se mostrou eficaz em crianças com SD e com LMA (52,116).

A LMA secundária se refere ao desenvolvimento da LMA, tanto após a história de doença prévia (síndrome mielodisplásica, doença mieloproliferativa crônica) ou após o tratamento com quimioterapia (incluindo agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II - epipodofilotoxinas e antraciclinas - ou radiação) ou a exposição a carcinógenos ambientais. A magnitude do risco associado com esses fatores depende de diversas variáveis, incluindo o esquema de administração, os medicamentos concomitantes e fatores relacionados ao hospedeiro. Os resultados para este grupo de pacientes foram relatados como pobres em comparação com as pessoas que desenvolveram LMA de novo. Estes pacientes de LMA deverão ser incluídos em estudos de quimioterapia de primeira linha e deverão ser estratificados pelo status da doença pré-tratamento e história da exposição. Estudos recentes em adultos sobreviventes de câncer sugerem que, ao contrário das crenças anteriores, o resultado da LMA secundária não é necessariamente pior do que da LMA de novo, quando ajustada pelas características citogenéticas. Um sistema de classificação do prognóstico foi estabelecido para todos pacientes com LMA secundária, permitindo desenvolver futuras estratégias de tratamento (40,59,96,113,115).

Monitorização do tratamento dos pacientes pediátricos com LMA

Ao diagnóstico devem ser realizados os seguintes exames de rotina: hemograma completo, testes de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromoplastina parcial ou tempo de trombina, fibrinogênio) e de fibrinólise (D-dímeros ou produtos de degradação da fibrina), exame do líquor, mielograma com citoquímicas (PAS, peroxidase, Sudan Black, alfa-naftil, esterase), imunofenotipagem para marcadores mieloides (CD33, CD13, CD14, CD34, HLA-DR, CD61, CD11c, CD41, CD42a, CD56, CD117, Glicoforina/Gero, NG2, CD64), para marcadores linfoides da Linhagem B (CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, sIgM, clgM e cCD79 alfa) e da Linhagem T (CD 2, sCD3, cCD3, CD5, CD7, CD34, HLA-DR, TdT, CD 1a, CD4, CD8, CD56, CD99), citogenética (convencional, de banda ou FISH) e biologia molecular. Provas de função hepática e renal deverão ser feitas antes do tratamento. Exames de imagem são recomendados na suspeita de acometimento extramedular.

Após o início da terapia, os controles laboratoriais das contagens do sangue periférico, perfil da coagulação/fibrinólise e função renal deverão ser realizados a cada 1-2 dias, conforme as alterações presentes ao diagnóstico. Novo mielograma deverá ser procedido no dia 15 da terapia de indução, para a quantificação dos blastos leucêmicos. Se a contagem dos blastos for inferior a 5%, avaliado pela morfologia, o tratamento pode ser adiado até a recuperação hematológica, tempo durante o qual é recomendado o controle semanal da medula óssea. Para pacientes com 5% ou mais de células blásticas, o prosseguimento da indução deve imediato. A avaliação da Doença Residual Mínima (DRM) no dia 15, por citometria de fluxo ou RQ-PCR, ainda não está definitivamente estabelecida na LMA, como já ocorre nos pacientes com LLA.

A estratificação do risco (no dia 15 da indução) permite classificar os pacientes em três grupos: Respondedor

pobre (15% ou mais de células leucêmicas no D15 ou 5% ou mais no final da indução; Respondedor intermediário (5%-14,9% de células leucêmicas no D15) e Bom respondedor (pacientes com menos de 5% de células leucêmicas no D15). Aos pobres respondedores pode ser oferecido o TCTH, caso seja identificado algum doador compatível, aparentado ou não.

Ao final da terapia da indução, novo mielograma, exame de citogenética (no caso de se ter identificado alteração genética ao diagnóstico) e exame do líquor devem ser realizados para a definição do estado da Remissão Clínica (RC). A avaliação da DRM no final da indução da LMA ainda necessita de mais estudos, incluindo a escolha da técnica mais recomendada, prevalecendo até o momento o PCR em tempo real.

Exames cardiológicos de rotina, além dos testes de função hepática e renal, deverão ser realizados antes de cada bloco da consolidação da terapia. Por ocasião do término do tratamento, mielograma (com ou sem estudo citogenético) e exame do líquor são recomendados.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

No seguimento dos pacientes fora de terapia, é recomendado monitorar possível recidiva molecular naqueles doentes de LPMA, com periodicidade variável a cada 3-6 meses nos primeiros 2 anos de acompanhamento. Exame clínico e hemograma completo devem ser mensais durante o primeiro ano fora de terapia, a seguir a cada 2 meses por um ano, espaçando-se, a seguir, para cada 3-6 meses. Exames cardiológicos de rotina deverão ser realizados anualmente.

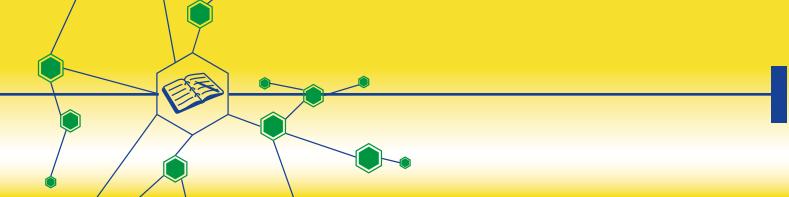
10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica (com hematologia) e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional, de laboratórios e de apoio social necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

O hospital deve ter em suas próprias dependências o atendimento ambulatorial diário, com atendimento emergencial 24h/dia nos 7 dias da semana.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, freqüência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das freqüências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotadas no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.



NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe (para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica, da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e do tumor do estroma gastrointestinal) e, até que se regularize o abastecimento do mercado, pela L-asparaginase (para a quimioterapia da leucemia e linfoma linfoblásticos), o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. (O Mesilato de Imatinibe e a L-asparaginase são comprados pelo Ministério da Saúde e dispensados aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.) Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Mieloide Aguda:

- » 03.04.07.001-7 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1^a linha;
- » 03.04.07.002-5 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 2^a linha (primeira recidiva);
- » 03.04.07.004-1 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 3^a linha (segunda recidiva); e
- » 03.04.07.03-3 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4^a linha (terceira recidiva).

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

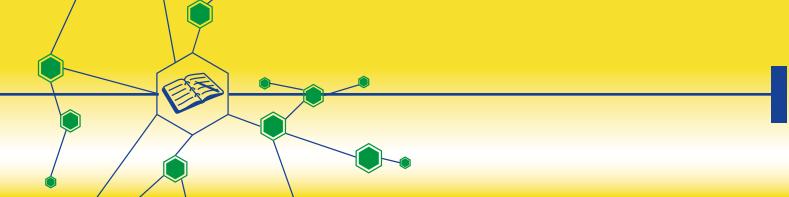
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados aos medicamentos e procedimentos utilizados para o diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide aguda.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrahamsson J et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 310-315.
2. Abdel-Wahab O. Molecular genetics of acute myeloid leukemia: clinical implications and opportunities for integrating genomics into clinical practice. *Hematology* 17 (Suppl 1) (2012): S39-42.
3. Absalon MJ, Smith FO. Treatment strategies for pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 10 (2009): 57-79.
4. Alpermann T et al. Evaluation of the proposed reporting system of the European LeukemiaNet and recommendations for prognosis of acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 37 (2013):197-200.
5. Balgobind BV et al. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia* 25 (2011): 1239-1248.
6. Barbaric D et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (FAB AML-M0) is associated with an adverse outcome in children: a report from the Children's Oncology Group, studies CCG-2891 and CCG-2961. *Blood* 109 (2007): 2314-2321.
7. Baron F et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 26 (2012): 2462-2468.
8. Becker PS et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 155 (2011): 182-189.
9. Bleakley M et al. Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and

meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 29 (2002): 843-852.

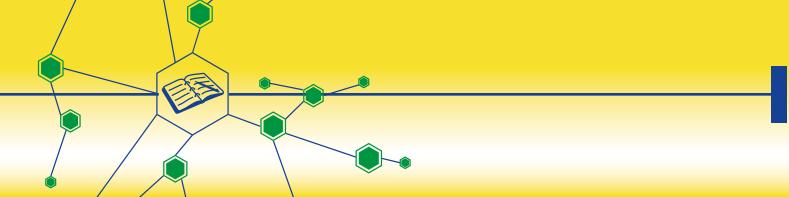
10. Büchner T et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm-combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 30 (2012): 3604-3610.
11. Burnett AK. New induction and postinduction strategies in acute myeloid leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 19 (2012): 76-81.
12. Burnett A et al. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 487-494.
13. Burnett A et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML 15 trial. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 369-377.
14. Castaigne S. Why is it so difficult to use gemtuzumab ozogamicin? *Blood* 121 (2013): 4813-4814.
15. Castellino SM et al. Outcomes in childhood AML in the absence of transplantation in first remission - Children's Cancer Group (CCG) studies 2891 and CCG 213. *Pediatr. Blood Cancer* 50 (2008): 9-16.
16. Cooper TM et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia. A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 118 (2012): 761-769.
17. Craddock C et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 25 (2011): 808-813.
18. Creutzig U et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 19 (2005): 2030-2042.
19. Creutzig U et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years. A common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 112 (2008): 562-571.
20. Döhner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115 (2010): 453-474.
21. Entz-Werle N et al; EORTC Children Leukemia Group. Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report. *Leukemia* 19 (2005): 2072-2081.
22. Epling-Burnette PK, Loughran TP Jr. Suppression of farnesyltransferase activity in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: current understanding and recommended use of tipifarnib. *Expert Opin. Investig. Drugs* 19 (2010): 689-69.
23. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* 88 (2013): 318-327.
24. Estey EH. How to manage high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia* 26 (2012): 861-869.
25. Fassas A, Anagnostopoulos A. The use of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* 46 (2005): 795-802.
26. Feldman EJ, Gergis U. Management of refractory acute myeloid leukemia: reinduction therapy or straight to transplantation? *Curr. Hematol. Malig Rep.* 7 (2012): 74-77.
27. Fernandez HF et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 361 (2009): 1249-1259.
28. Fernandez HF, Rowe JM. Induction therapy in acute myeloid leukemia: intensifying and targeting the approach. *Curr. Opin. Hematol.* 17 (2010): 79-84.
29. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* 381 (2013): 484-495.
30. Gamis AS. Acute myeloid leukemia and Down syndrome evolution of modern therapy – state of the art review. *Pediatr. Blood Cancer* 44 (2005): 13-20.
31. Gorman MF et al. Outcome for children treated for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. *Pediatr. Blood Cancer* 55 (2010): 421-429.
32. Gregory TK et al. Molecular prognostic markers for adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *J.*



- Hematol. Oncol. 2 (2009): 23.
33. Gupta S et al. Treatment-related mortality in children with acute myeloid leukaemia in Central America: Incidence, timing and predictors. Eur. J. Cancer 48 (2012): 1363-1369.
34. Harned TM, Gaynon PS. Treating refractory leukemias in childhood, role of clofarabine. Ther. Clin. Risk Manag. 4 (2008): 327-336.
35. Harrison CJ et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. J. Clin. Oncol. 28 (2010): 2674-2681.
36. Hemmati PG et al. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation in first complete remission is effective in patients with acute myeloid leukemia and an intermediate-risk karyotype. Int. J. Hematol. 91 (2010): 436-445.
37. Henze G, Weinberger H. Esquemas Selecionados no Tratamento dos Cânceres da Criança. 1^a Ed. Baxter. 2012. 263pg. Tradução autorizada.
38. Herdrich K, Weinberger H. Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors. 17th ed. Baxter. 2013. 229pg.
39. Hiddemann W et al. German AML Cooperative Group. Towards a pathogenesis-oriented therapy of acute myeloid leukemia. Crit. Rev. Oncol./Hematol. 56 (2005): 235-245.
40. Hijiya N et al. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents. Current findings and issues. Cancer 115 (2009): 23-35.
41. Hill BT, Copelan EA. Acute myeloid leukemia: when to transplant in first complete remission. Curr. Hematol. Malig. Rep. 5 (2010): 101-108.
42. Hong WJ, Medeiros BC. Unfavorable-risk cytogenetics in acute myeloid leukemia. Expert Rev. Hematol. 4 (2011): 173-184.
43. Hsieh YY et al. Effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched siblings or unrelated donors during the first complete remission in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. Eur. J. Haematol. 86 (2011): 237-245.
44. Inaba H et al. Combination of cladribine plus topotecan for recurrent or refractory pediatric acute myeloid leukemia. Cancer 116 (2010): 98-105.
45. Inaba H et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. J. Clin. Oncol. 29 (2011): 3293-3300.
46. Ishaqi MK et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myelogenous leukemia in second complete remission: single center experience. Pediatr. Transplant. 13 (2009): 999-1003.
47. Jamieson K, Odenike O. Late-phase investigational approaches for the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Expert Opin. Pharmacother. 13 (2012): 2171-2187.
48. Johnston DL et al. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. Pediatr. Blood Cancer 55 (2010): 414-420.
49. Juliusson G et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 113 (2009): 4179-4187.
50. Kang HJ et al. High transcript level of FLT3 associated with high risk of relapse in pediatric acute myeloid leukemia. J. Korean Med. Sci. 25 (2010): 841-845.
51. Kaspers GJ. Pediatric acute myeloid leukemia. Expert Rev. Anticancer Ther. 12 (2012): 405-413.
52. Khan I et al. Myeloid leukemia in down syndrome. Crit. Rev. Oncog. 16 (2011): 25-36.
53. Klusmann JH et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. Haematologica 97 (2012): 21-29.
54. Koh KN et al. Favorable outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk or advanced acute myeloid leukemia. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 33 (2011): 281-288.
55. Koreth J et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA 301 (2009): 2349-2361.
56. Kubal T, Lancet JE. The thorny issue of relapsed acute myeloid leukemia. Curr. Opin. Hematol. 20 (2013): 100-106.
57. Kühn MW et al. High-resolution genomic profiling of adult and pediatric core-binding-factor acute myeloid

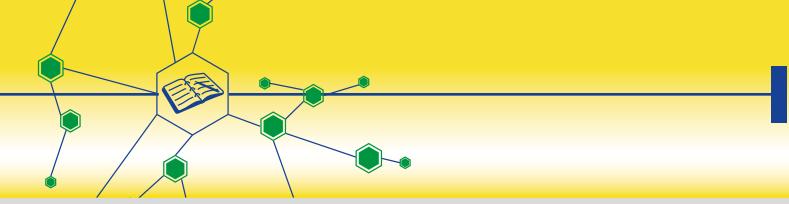
leukemia reveals new recurrent genomic alterations. *Blood* 119 (2012): 67-75.

58. Lange BJ et al. Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111 (2008): 1044-1053.
59. Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 20 (2007): 29-37.
60. Larson SM et al. High dose cytarabine and mitoxantrone: an effective induction regimen for high-risk acute myeloid leukemia (AML). *Leuk. Lymphoma* 53 (2012): 445-450.
61. Lee D-H et al. Comparable outcomes of HLA-matched unrelated and HLA-identical sibling donor bone marrow transplantation for childhood acute myeloid leukemia in first remission. *Pediatr. Transplant.* 13 (2009): 210-216.
62. Li Z et al. Identification of a 24-gene prognostic signature that improves the international collaborative study. *J. Clin. Oncol.* 31 (2013): 1172-1181.
63. Liesveld J. Management of AML: who do we really cure? *Leuk. Res.* 36 (2012): 1475-1480.
64. Litzow MR. Progress and strategies for patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 14 (2007): 130-137.
65. Löwenberg B et al; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 364 (2011): 1027-1036.
66. Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.* 83 (2009): 391-405.
67. Marcucci G et al. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 475-486.
68. Mathisen MS, Ravandi F. Efficacy of tosedostat, a novel, oral agent for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a review of phase II OPAL trial. *Future Oncol.* 8 (2012): 351-357.
69. Mato AR et al. Novel strategies for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 15 (2008): 108-114.
70. Masetti R et al. Emerging targeted therapies for pediatric acute myeloid leukemia. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 6 (2011): 354-366.
71. McClune BL et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 28 (2010): 1878-1887.
72. McLaughlin B et al. Fludarabine and cytarabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia refractory to initial salvage therapy. *Int. J. Hematol.* 96 (2012): 743-747.
73. McKenzie SB. Advances in understanding the biology and genetics of acute myelocytic leukemia. *Clin. Lab. Sci.* 18 (2005): 28-37.
74. Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist* 12 (2007): 341-355.
75. Mizushima Y et al. Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int. J. Hematol.* 91 (2010): 831-837.
76. Molgaard-Hansen L et al; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984–2003. *Br. J. Haematol.* 151 (2010): 447-459.
77. Molgaard-Hansen L et al; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related deaths in second complete remission in childhood acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 152 (2011): 623-630.
78. Mrózek K et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 30 (2012): 4515-4523.
79. Naoe T, Kiyo H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int. J. Hematol.* 97 (2013): 165-174.



80. Niederwirth D et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 116 (2010): 2205-2214.
81. Ofran Y, Rowe JM. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia: what is new? *Curr. Opin. Hematol.* 19 (2012): 89-94.
82. Ofran Y, Rowe JM. Induction and postremission strategies in acute myeloid leukemia: what is new? *Curr. Opin. Hematol.* 18 (2011): 83-88.
83. Oliansky DM et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13 (2007): 1-25.
84. Paun O, Lazarus HM. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: have the indications changed? *Curr. Opin. Hematol.* 19 (2012): 95-101.
85. Peccatori J, Ciceri F. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 95 (2010): 857-859.
86. Pedersen-Bjergaard J et al. Genetic pathways in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Hematology (Am. Soc. Hema-tol. Educ. Program)* 2007 (2007): 392-397.
87. Perel Y et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *Leucamie Aigue Myéloïde Enfant. J. Clin. Oncol.* 20 (2002): 2774-2782.
88. Phillips GL. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for high-risk acute myeloid leukemia (AML)/myelodysplastic syndrome (MDS): how can we improve outcomes in the near future? *Leuk. Res.* 36 (2012): 1490-1495.
89. Quarello P et al. FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 34 (2012): 208-216.
90. Radhi M et al. Prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 5 (2010): 200-206.
91. Rao AV et al. Age-specific differences in oncogenic pathway dysregulation and anthracycline sensitivity in patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 27 (2009): 5580-5586.
92. Ravandi F. Primary refractory acute myeloid leukaemia – in search of better definitions and therapies. *Br. J. Haematol.* 155 (2011): 413-419.
93. Ravindranath Y et al; Pediatric Oncology Group. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 19 (2005): 2101-2116.
94. Reinhardt D et al. Liposomal daunorubicine combined with cytarabine in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia in children. *Klin. Pädiatr.* 214 (2002): 188-194.
95. Ritchie EK et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2013, Feb 7 (Epub ahead of print).
96. Rizzieri DA et al. Outcomes of patients who undergo aggressive induction therapy for secondary acute myeloid leukemia. *Cancer* 115 (2009): 2922-2929.
97. Robak T et al. Novel and emerging drugs for acute myeloid leukemia: pharmacology and therapeutic activity. *Curr. Med. Chem.* 18 (2011): 638-666.
98. Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* 24 (2012): 711-719.
99. Rodriguez-Ariza A et al. VEGF targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 80 (2011): 241-256.
100. Röllig C et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 2758-2765.
101. Rubnitz JE. Childhood acute myeloid leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 9 (2008): 95-105.
102. Rubnitz JE et al. Combination of cladribine and cytarabine is effective for childhood acute myeloid leukemia: results of the St Jude AML97 trial. *Leukemia* 23 (2009): 1410-1416.

103. Rubnitz JE et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol.* 11 (2010): 543-552.
104. Rubnitz JE et al. Acute myeloid leukemia. *Hematol. Clin. North Am.* 24 (2010): 35-63.
105. Sabty FA et al. Is there still a role for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia? *Neoplasma* 60 (2013): 167-173.
106. Sander A et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 24 (2010): 1422-1428.
107. Scott E et al. Targeted signal transduction therapies in myeloid malignancies. *Curr. Oncol. Rep.* 12 (2010): 358-365.
108. Smith FO et al; Children's Cancer Group. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. *Leukemia* 19 (2005): 2054-2062.
109. Song KW, Lipton J. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplant.* 36 (2005): 183-191.
110. Staffas A et al; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Presence of FLT3-ITD and high BAALC expression are independent prognostic markers in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 118 (2011): 5905-5913.
111. Stasi R et al. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer Treat. Rev.* 34 (2008): 49-60.
112. Stein EM, Tallman MS. Remission induction in acute myeloid leukemia. *Int. J. Hematol.* 96 (2012): 164-170.
113. Stölzel F et al. Risk stratification using a new prognostic score for patients with secondary acute myeloid leukemia: results of the prospective AML96 trial. *Leukemia* 25 (2011): 420-428.
114. Sung L et al. Life-threatening and fatal infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 34 (2012): e30-35.
115. Szotkowski T et al. Secondary acute myeloid leukemia - a single center experience. *Neoplasma* 57 (2010): 170-178.
116. Taga T et al. Continuous and high-dose cytarabine combined chemotherapy in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: Report from the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG) AML 9805 Down study. *Pediatr. Blood Cancer* 57 (2011): 36-40.
117. Teuffel O et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Haematol.* 161 (2013): 192-203.
118. Thomas X et al. Outcome of treatment after first relapse in younger adults with acute myeloid leukemia initially treated by the ALFA-9802 trial. *Leuk. Res.* 36 (2012): 1112-1118.
119. Trifilio S et al. Idarubicin appears equivalent to dose-intense daunorubicin for remission induction in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 37 (2013): 868-871.
120. Tsukimoto I et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J. Clin. Oncol.* 27 (2009): 4007-4013.
121. Vardiman JW et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114 (2009): 937-951.
122. Vellenga E et al; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON), Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 118 (2011): 6037-6042.
123. Verdeguer A et al. Genetic alterations in children and adolescents with acute myeloid leukaemia. *Clin. Transl. Oncol.* 12 (2010): 590-596.
124. von Neuhoff C et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J. Clin. Oncol.* 28 (2010): 2682-2689.
125. Watt TC, Cooper T. Sorafenib as treatment for relapsed or refractory pediatric acute myelogenous leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2011, Nov 2 (Epub ahead of print).



126. Wiernik PH. FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 8 (2010): 429-436.
127. Xavier AC et al. Unique clinical and biological features of leukemia in Down syndrome children. *Expert Rev. Hematol.* 3 (2010): 175-186.
128. Zhu X et al. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. *J. Hematol. Oncol.* 3 (2010): 17.
129. Zwaan CM et al; International BFM Study Group on Paediatric AML. Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br. J. Haematol.* 148 (2010): 768-776.
130. Breen KA et al. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 156 (2012): 24-36.
131. Mantadakis E et al. A comprehensive review of acute promyelocytic leukemia in children. *Acta Haematol.* 119 (2008): 73-82.
132. Adès L et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 111 (2008): 1078-1084.
133. Adès L et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J. Clin. Oncol.* 24 (2006): 5703-5710.
134. Creutzig U et al; AML-BFM Study Group. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br. J. Haematol.* 149 (2010): 399-409.
135. Fenaux P et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoids. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 313 (2007): 101-128.
136. Ferrara F. Acute promyelocytic leukemia: what are the treatment options? *Expert Opin. Pharmacother.* 11 (2010): 587-596.
137. Gregory J, Feusner J. Acute promyelocytic leukemia in childhood. *Curr. Oncol. Rep.* 11 (2009): 439-445.
138. Kamimura T et al. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci.* 102 (2011): 1929-1937.
139. Lo-Coco F, Ammatuna E. Front line clinical trials and minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 313 (2007): 145-156.
140. Mi J. Current treatment strategy of acute promyelocytic leukemia. *Front. Med.* 5 (2011): 341-347.
141. Sirulnik LA, Stone RM. Acute promyelocytic leukemia: current strategies for the treatment of newly diagnosed disease. *Clin. Adv. Hematol./Oncol.* 3 (2005): 391-397.
142. Yoo ES. Recent advances in the diagnosis and management of childhood acute promyelocytic leukemia. *Korean J. Pediatr.* 54 (2011): 95-105.
143. Grimwade D et al. Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for differentiation therapy. *Cancer Treat. Res.* 145 (2010): 219-235.
144. Hu J et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106 (2009): 3342-3347.
145. Hu J. Arsenic in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: current status and future research direction. *Front. Med.* 5 (2011): 45-52.
146. Park JH, Tallman MS. Managing acute promyelocytic leukemia without conventional chemotherapy: is it possible? *Expert Rev. Hematol.* 4 (2011): 427-436.
147. Ravandi F et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J. Clin. Oncol.* 27 (2009): 504-510.
148. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 495-503.
149. Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113 (2009): 1875-1891.
150. Wang H et al. The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of

acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Leuk. Res.* 35 (2011): 1170-1177.

151. Zhou J et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 115 (2010): 1697-1702.
152. Au WY et al. Oral arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia in pediatric patients. *Pediatr. Blood Cancer* 58 (2012): 630-632
153. Breccia M, Lo-Coco F. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute promyelocytic leukemia: mechanisms of action and resistance, safety and efficacy. *Expert Opin. Ther.* 11 (2011): 225-234
154. Dvorak CC et al. Hematopoietic stem cell transplant for pediatric acute promyelocytic leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14 (2008): 824-830.
155. Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Hematol.* 20 (2007): 57-65
156. Dayani F et al. Outcome of therapy-related acute promyelocytic leukemia with or without arsenic trioxide as a component of frontline therapy. *Cancer* 117 (2011): 110-115.
157. Elliott MA et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: observations relating to APL pathogenesis and therapy. *Eur. J. Haematol.* 88 (2012): 237-243.
158. Joannides M et al. Mediterr. Molecular pathogenesis of secondary acute promyelocytic leukemia. *J. Hematol. Infect. Dis.* 3 (2011): e2011045.
159. Pulsoni A et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood* 100 (2002): 1972-1976.
160. Ravandi F. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 96 (2011): 493-495.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 705, de 12 de agosto de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Considerando a heterogeneidade das entidades patológicas que se descrevem como leucemia mieloide aguda (LMA), a vasta literatura sobre esta neoplasia maligna e seu predominante caráter de pesquisa, básica, translacional e clínica, nos âmbitos diagnóstico e terapêutico; os vários esquemas quimioterápicos e protocolos terapêuticos igualmente validados; e as altas complexidade e relevância do papel dos recursos humanos, materiais e de infraestrutura para o adequado atendimento dos doentes e a obtenção de bons resultados terapêuticos, aqui se apresentam diretrizes com o objetivo basicamente orientador e baseadas na experiência de grandes serviços nacionais e internacionais e em bibliografia selecionada.

Assim, uma busca ampla da literatura foi realizada, e o caráter de restrição à inclusão dos artigos utilizado baseou-se na experiência dos autores.

2 INTRODUÇÃO

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) sofre, characteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução dos elementos normais no sangue periférico. As células apresentam marcadores mieloides específicos, incluindo bastões de Auer (grânulos aberrantes), alteração citoquímica (negro de Sudan, mieloperoxidase ou esterase não específica) e抗ígenos de superfície específicos. (1) O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco (*stem cell*) comprometendo a maturação mieloide (2).

A incidência da LMA ajustada por idade é de 3,6 casos novos por 100.000 habitantes por ano, com uma idade mediana ao diagnóstico de 66 anos (3).

As deficiências da hematopoiese na medula óssea, com a substituição das células normais por células imaturas que nela se acumulam, resultam numa insuficiência funcional da medula óssea que, em consequência, se expressa clinicamente por anemia, sangramento, infecções e síndrome de hiperviscosidade. A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucocitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C92.0 Leucemia mieloide aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia mieloide crônica (C 92.1)
- » C92.3 Sarcoma mieloide (Cloroma, Sarcoma granulocítico)

Consultores: Jane de Almeida Dobbin e Reinaldo Dal Bello Figueiras Júnior

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

- » C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- » C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- » C92.7 Outras leucemias mieloïdes
- » C93.0 Leucemia monocítica aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia monocítica crônica (C93.1)
- » C93.7 Outras leucemias monocíticas
- » C94.0 Eritremia e eritroleucemia agudas (Doença de Di Guglielmo)
- » C94.2 Leucemia megacarioblástica aguda - megacarioblástica (aguda), megacariocítica (aguda)
- » C94.3 Leucemia de mastócitos

4 CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (4,5)

A primeira tentativa para classificar a LMA foi feita pelo Grupo FAB (Franco-American-Britânico), com base apenas na porcentagem dos blastos, na morfologia e no grau de diferenciação da linhagem celular. O grau de diferenciação dos sub-tipos FAB M0 – FAB M7 era realizado inicialmente pela citoquímica e posteriormente pela imunofenotipagem das células imaturas. A classificação FAB é baseada essencialmente no conteúdo granular e nos aspectos nucleares dos blastos.

Já a nova classificação da Organização Mundial da Saúde (5), baseada nas anormalidades citogenéticas ou na citogenética molecular, subdivide a LMA em diversas entidades genético-clínico-patológicas:

LMA com anormalidades genéticas recorrentes:

- » LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO
- » LMA com inv(16)(p13;q22); ou t(16;16)(p13;q22);CBFBeta/MYH11
- » Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12);PML/RARAlfa - LMA com anomalia 11q23; rearranjos MLL/XX

LMA com displasia de multilinhagens

- » LMA sem síndrome mielodisplásica (MDS) anterior
- » LMA após MDS

LMA e MDS associada a terapia

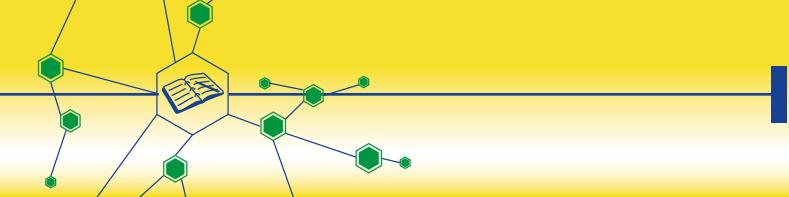
- » LMA após terapia com alquilante
- » LMA após inibidor da topoisomerase
- » Outros tipos

LMA não classificáveis nos grupos acima

- » LMA com mínima diferenciação (FAB M0)
- » LMA sem maturação (FAB M1)
- » LMA com maturação (FAB M2)
- » Leucemia Promielocítica aguda (FAB M3) e variante (FAB M3v)
- » Leucemia Mielomonocítica Aguda (FAB M4)
- » Leucemia Mielomonocítica Aguda com eosinofilia (FAB M4Eo)
- » Leucemia Monoblástica Aguda (FAB M5a)
- » Leucemia Monocítica Aguda (FAB M5b)
- » Leucemia Eritroide Aguda (FAB M6)
- » Leucemia Megacarioblástica Aguda (FAB M7)
- » Leucemia Basofílica Aguda (FAB M2 baso)
- » Panmielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mieloide

- » Proliferações mieloïdes relacionadas com síndrome de Down
- » Neoplasia de células dendríticas blástica plasmocitoide



Leucemias agudas de linhagem ambígua

- » Leucemia Aguda Indiferenciada
- » Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1
- » 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
- » Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, NOS – tipos raros
- » Outras leucemias de linhagem ambígua

5 DIAGNÓSTICO (1,2,5,6) E AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Os seguintes exames são a base do diagnóstico clínico:

- » hemograma completo com contagem diferencial;
- » citomorfologia das células blásticas, por microscopia ótica do sangue periférico (SP), medula óssea (MO) e líquor (LCR);
- » citoquímica (mieloperoxidase, negro de Sudam e esterase inespecífica) das células blásticas, como auxiliares ao diagnóstico;
- » biópsia de medula óssea no caso de aspirado medular “seco”;
- » imunofenotipagem das células blásticas do SP ou da MO;
- » avaliação citogenética convencional com um mínimo de 20 metáfases analisadas ou citogenética molecular com hibridização *in situ* por fluorescência (FISH); e
- » avaliação por biologia molecular preferencialmente da medula óssea.

A porcentagem de blastos exigida para o diagnóstico de LMA é 20% ou mais de mieloblastos ou monoblastos/promonócitos ou megacarioblastos no SP ou na MO. Havendo menos do que 20% de blastos no SP ou na MO, o diagnóstico de LMA também pode ser feito quando há t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22) ou t(15;17)(q22;q12). O diagnóstico de leucemia eritroide aguda é feito nos casos com 50% ou mais de precursores eritroides na MO, associado a 20% ou mais de blastos de células não eritroides da MO. Mieloblastos, monoblastos e megacarioblastos são incluídos na contagem dos blastos. Na LMA com diferenciação monocítica ou mielomonocítica, os monoblastos e promonócitos, mas não os monócitos anormais, são considerados e contados como blastos. Eritroblastos não são contados como blastos, exceto no caso da leucemia eritroide pura.

Por sua vez, os seguintes itens visam a determinar a invasão leucêmica extramedular e as condições clínicas do doente:

- » anamnese e exame físico;
- » exames de coagulação, incluindo a dosagem de fibrinogênio;
- » dosagem bioquímica sérica: glicose, sódio, potássio, cálcio, creatinina, dosagens das transferases/transaminases, fosfatase alcalina, DHL, bilirrubinas, ureia, proteína total, ácido úrico, colesterol total, triglicerídios, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas;
- » punção lombar, se clinicamente indicada;
- » exames bacteriológicos de secreções e líquidos orgânicos, se clinicamente indicada;
- » testes sorológicos para hepatites A, B e C e para HIV;
- » exame de fezes;
- » exame de urina;
- » eletrocardiograma e ecocardiograma; e
- » radiografia simples de tórax em PA e perfil.

6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Doentes com 19 ou mais anos de idade; e
- » observância dos critérios mínimos para o diagnóstico de LMA.

7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para os doentes com menos de 19 anos de idade, dever-se-ão observar as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda de Crianças e Adolescentes.

8 FATORES PROGNÓSTICOS

Aspectos clínicos (características do pacientes e sua condição de saúde), morfologia celular, marcadores de superfície e a citogenética são fatores que, em LMA, vão predizer a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT).

Ainda entre os aspectos clínicos faz-se necessário citar: idade do doente, capacidade funcional (*performance status*), história prévia de doença medular (p.ex., síndrome mielodisplásica) e exposição a agentes quimioterápicos. Indivíduos jovens têm melhor prognóstico que os idosos. A exposição a agentes quimioterápicos também diferencia o prognóstico conforme o antineoplásico usado. A contagem de glóbulos brancos maior do que 20.000/mm³ ou desidrogenase lática (DHL) elevada, ao diagnóstico, são fatores desfavoráveis.

O cariótipo das células leucêmicas, entretanto, é o fator mais importante para se prognosticar a resposta à quimioterapia de indução e a sobrevida global do paciente. O sistema Europeu de Prognóstico *Leukemia Net* (ELN) categoriza o paciente adulto jovem em quatro grupos de risco: favorável, intermediário-1, intermediário-2 e adverso. O impacto das lesões genéticas secundárias, associadas a translocações ou inversões necessitam de mais investigação, com exceção da trissomia do 22 na LMA com inv(16) ou t(16;16), que tem sido associada a uma melhor sobrevida livre de recaída (SLR). Define-se o cariótipo complexo na presença de 3 ou mais (em alguns estudos, 5 ou mais) anormalidades cromossômicas. O cariótipo complexo, que ocorre em 10% a 12% dos pacientes, quando não associado a t(8;21), inv(16) ou t(16;16) e t(15;17) deve ser considerado de prognóstico adverso. As anormalidades citogenéticas de prognóstico desfavorável aumentam com a idade. Com isso, algumas classificações de risco, baseadas no estudo citogenético, têm sido propostas para a população idosa com LMA.

Pacientes com citogenética normal e historicamente considerados de prognóstico intermediário são agora divididos em subgrupos moleculares com significativa implicação prognóstica (Tabela 1). Por exemplo, a presença da duplicação interna em *tandem* (ITD) do gene FLT3 (FLT3-ITD) tem sido associada a doença agressiva e de mau prognóstico. Em contraste, pacientes com o gene CEBPA e NPM1 (nucleofosmina1) sem mutações concomitantes com o FLT3 têm um prognóstico significativamente favorável ao tratamento. Algumas mutações, como por exemplo o gene KIT (receptor tirosinoquinase classe III) associado a t(8;21), podem afastar a classificação inicial “favorável” da LMA.

Tabela 1 – Sistema europeu de prognóstico *Leukemia Net* (ELN) (7)

GRUPO GENÉTICO	SUBGRUPOS
Favorável	t(8;21)(q22q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) CBFB-MYH11, mutação NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal), mutação CEBPA (cariótipo normal)
Intermediário-1 (*)	mutação NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal)

Intermediário-2	t(9;11)(p22q23); MLLT3-MLL anorm. citogenéticas outras que não favorável ou adversa (**)
Adverso	Inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214; t(v;11)(v;q23); re-arranjo MLL; -5 ou del(5q); -7; anl(17p); cariótipo complexo (***)

(*) Inclui todas as leucemias mieloides agudas com cariótipo normal, exceto aquelas incluídas no subgrupo favorável; a maioria dos casos está associada com pobre prognóstico, mas eles devem ser relatados separadamente em virtude da potencial resposta diferente ao tratamento.

(**) Para a maioria das anomalias, números adequados não foram estudados para tirar conclusões com relação ao seu significado prognóstico.

(***) Três ou mais anormalidades cromossômicas na ausência de uma das translocações recorrentes ou inversões designadas pela OMS, isto é, t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) ou t(3;3); indicam quantos casos de cariótipos complexos têm envolvimento dos braços dos cromossomas 5q, 7q e 17p.

9 TRATAMENTO (1,2,4,6-13)

O tratamento da LMA exige uma quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir remissão completa (RC) da doença e consequente restauração das células sanguíneas normais. Esta fase é seguida por uma terapia de pós-remissão para erradicar a doença residual mínima (DRM). Depois, dois a quatro cursos de “consolidação” com ou sem tratamento prolongado de “manutenção”.

A cura da LMA ocorre ainda numa minoria de pacientes adultos que se submetem aos diversos protocolos de quimioterapia e, nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, os resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto-TCTH) são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão, sendo que o auto-TCTH é reservado para o paciente que atingiu resposta molecular após recaída da leucemia do subtipo promielocítica aguda (LPMA).

As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Existem dois obstáculos para a cura: a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT) e a resistência à quimioterapia. Com isso, os protocolos terapêuticos atuais distinguem os pacientes jovens dos pacientes idosos (idade igual ou maior de 60 anos), pois o idoso está associado a índice de capacidade funcional mais alto (ou seja, pior) e a anormalidade no exame citogenético. Independentemente da idade, o objetivo inicial do tratamento da LMA é atingir a RC (medula óssea com menos de 5% de mieloblastos e, no sangue periférico, neutrófilos acima de 1.000/mm³ e plaquetas acima de 100.000/mm³) para o controle da hematopose. Para ser considerado potencialmente curado, os pacientes devem permanecer em RC por 2 a 3 anos, quando, então, o risco de recaída da LMA diminui seguramente para menos de 10%.

9.1 MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Terapia de Indução – Três dias de antraciclina (ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona) e 7 dias de citosina arabinosídio (protocolo “7 + 3”) continua sendo o tratamento padrão para a indução de remissão da LMA do adulto. Este tratamento ocasiona um período de pancitopenia grave durante 3 a 4 semanas, necessitando-se de tratamento de suporte e por vezes com internação em Unidade de Tratamento Intensivo. A maioria dos protocolos de tratamento preconiza o exame de medula óssea uma semana após o término do esquema quimioterápico e, se houver células leucêmicas residuais, administra-se um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas. O índice de remissão completa é de 60% a 80% no grupo de pacientes jovens.

Terapia de Consolidação – Cerca de 30% dos pacientes de LMA recidivam nos primeiros 6 meses e mais de 50% no primeiro ano. Com o objetivo de retardar ou prevenir a recidiva do paciente jovem, tem-se preconizado a terapia pós-remissão, que consiste em ciclos repetitivos (pelo menos 3 ciclos) de citosina arabinosídio em altas doses (HiDAC, sigla em Inglês). O uso de consolidação intensiva prolongada ou de poliquimioterapia não parece ser superior a HiDAC isolada.

Terapia de Manutenção – Exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda (LPMA), o tratamento de manutenção não deve ser administrado rotineiramente no adulto com LMA.

Transplante de células-tronco hematopoéticas – Apesar do elevado potencial de morbidade, talvez seja a terapia anti-LMA mais efetiva para os casos de prognóstico intermediário ou desfavorável. Essa morbidade, entretanto, assim como a mortalidade vêm declinando com a melhora da terapia antimicrobiana e com o controle da doença do enxerto contra o hospedeiro. Além disso, o número de doadores não aparentados e a doação de sangue de cordão umbilical vêm se expandindo, aumentando progressivamente a chance de identificação de doadores compatíveis.

9.2 SITUAÇÕES ESPECIAIS

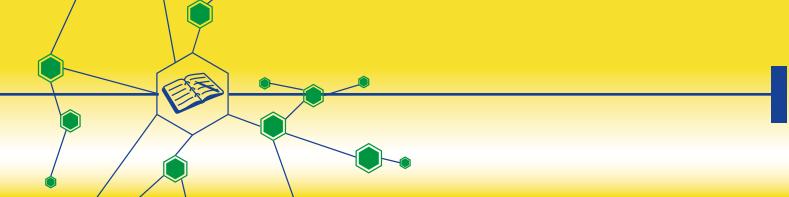
Terapia do idoso – Na avaliação inicial do paciente idoso com LMA, deve-se, mesmo antes de realizar exames invasivos, ponderar, de modo criterioso, sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com *performance status* abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, resultando em uma taxa de 50% de RC e de morte pelo tratamento abaixo de 15%. As doses, entretanto, precisam ser individualizadas. Para o subtipo com citogenética de mau prognóstico, a taxa de RC é de apenas 30%, com SG abaixo de 5%. Já para o paciente muito idoso (75 ou mais anos), a alternativa é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral.

Sarcoma mieloide – O sarcoma mieloide (que tem como sinônimos tumor mieloide extramedular, sarcoma granulocítico e cloroma) é uma massa tumoral extramedular constituído de blastos mieloides e situado principalmente na pele, linfonodo, trato gastrointestinal, osso, tecido conectivo e testículo. O sarcoma mieloide pode preceder a LMA, estar a ela associado ou ser uma transformação de uma mielodisplasia ou de uma síndrome mieloproliferativa. Seu diagnóstico é dado pela citoquímica ou pela imuno-histoquímica, e a morfologia é, em geral, mielomonocítica ou monoblástica. É ainda associado com hiperleucocitose, t(8;21) e positividade para CD56. O sarcoma mieloide de novo (ou seja, sem ser por evolução de outro tipo de hemopatia de linhagem mieloide) deve ser tratado como LMA. Dados sobre o impacto no prognóstico é limitado: enquanto alguns estudos relatam um impacto negativo, outros sugerem que a quimioterapia padrão seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas não é inferior aos resultados da terapia da LMA do adulto. O tumor é sensível à radioterapia.

Acometimento do sistema nervoso central – A invasão do sistema nervoso (SNC) na LMA ocorre em menos de 5% dos pacientes adultos. Inexiste indicação para profilaxia com quimioterapia intratecal nos pacientes sem sintomas do SNC, embora possa ela ser considerada em situações especiais, como, por exemplo, na hiperleucocitose. Nos pacientes com acometimento do SNC, 40mg a 50mg de citarabina devem ser administradas intratecalmente, 2 a 3 vezes por semana, até o desaparecimento das células blásticas do líquor, seguidas por mais 3 injeções deste mesmo medicamento.

Recidiva da LMA – A maioria das recidivas ocorre dentro dos 3 anos do diagnóstico, tornando as opções de tratamento insatisfatórias. Sobrevida longa dependerá do sucesso da indução de remissão com esquemas diferentes da primeira indução (mitoxantrona, vepesido ou fludarabina) e da possibilidade de consolidação com TCTH. O prognóstico do paciente que recai é determinado por fatores como idade, duração da primeira remissão e cariótipo.

Leucemia promielocítica aguda – Há 50 anos, a leucemia promielocítica aguda (LPMA) tem sido identificada como uma entidade clínica separada, por ter uma fisiopatologia única e por merecer cuidados especiais no início do tratamento. Em mais de 95% dos casos a LPMA resulta da translocação cromossômica t(15;17), detectável pela citogenética convencional, pelo FISH ou RT-PCR. O rearranjo dos genes PML/RARA pode ser detectado por técnicas moleculares, tais como FISH ou RT-PCR. Embora seja caracterizada por uma morfologia típica, com grânulos anormais e múltiplos bastões de Auer, existe uma variante microgranular que faz pensar em LPMA quando houver distúrbio de coagulação associado. A LPMA, comparada com outros tipos de LMA do jovem, ocorre com mais frequência nos hispânicos e nos obesos. A LPMA é sensível à daunorrubicina e à idarrubicina e é especialmente sensível ao ácido transretinoico (ATRA) que age induzindo a maturação das células blásticas, levando à remissão completa e à resolução do distúrbio de coagulação. O principal fator prognóstico da LPMA é a leucometria inicial. Pacientes com leucometria abaixo de 10.000/



mm³ terão taxas de RC maior do que 90% com idarrubicina associada ao ATRA, enquanto leucometria acima de 10.000/mm³ implica em taxa de RC entre 70% e 85%. Uma vez em remissão, o paciente recebe terapia de consolidação com 3 cursos de idarrubicina e ATRA. Seguem-se vários tipos de consolidação e manutenção com ATRA, sendo o melhor para a escolha do protocolo a monitoração do PML/RARA com PCR para detectar a remissão molecular. Recidiva de doença é rara, principalmente nos pacientes de baixo risco. O trióxido de arsênico (ATO) tem se mostrado eficaz nesses casos e tem sido alvo de vários protocolos de pesquisa; e, até o momento, não há evidência da superioridade do arsênico, comparado com a combinação do ATRA com antraciclina, na primeira indução de remissão, bem na associação com citarabina e antraciclina na recaída que envolve o SNC.

9.3 TRATAMENTO DE SUPORTE

Antibioticoterapia – No período da granulocitopenia, o paciente permanece em alto risco de infecção bacteriana, necessitando de vigilância constante e pronta ação a qualquer processo febril, para evitar septicemia. A detecção do foco infeccioso é fundamental na orientação terapêutica, sendo preconizadas coletas de hemo- e uroculturas, além de avaliação rigorosa da pele, mucosas e pulmão. A lavagem das mãos, a higiene pessoal e o cuidado dentário são ações essenciais na prevenção das infecções.

Fatores de Crescimento – Os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) ou de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que contribuem para a recuperação dos granulócitos, podem ser usados em protocolos específicos, particularmente em idosos ou na infecção grave.

Hemoterapia – A anemia deve ser corrigida com concentrado de hemácias. A transfusão de plaquetas reduziu dramaticamente a morte por hemorragia nos casos de LMA. A transfusão de plaquetas deve ser instituída quando a contagem for menor que 10.000/mm³ em paciente estável, ou menor que 50.000/mm³ em paciente com sangramento ou que necessite de procedimento invasivo, que deve ser evitado tanto pelo risco hemorrágico, quanto pelo risco de circulação bacteriana e sepse. Além do número de plaquetas, a indicação de transfusão deve ser considerada nos casos de sangramento de mucosa, infecção, mucosite grave e febre. Os hemocomponentes devem ser irradiados, em vista do risco de doença do enxerto versus hospedeiro transfusional. Inexiste evidência para a indicação de transfusão de granulócitos no paciente com LMA.

9.4 MONITORIZAÇÃO

Para a monitorização laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, da imunofenotipagem, dos achados citogenéticos e determinação quantitativa da DRM na medula óssea. Controles periódicos do líquor serão realizados por ocasião das injeções intratecais.

A investigação de DRM tornou-se um relevante meio para documentar a rapidez da remissão e para monitorar o resultado do tratamento. As técnicas mais usadas são o RT-PCR, FISH e citometria de fluxo. No entanto, exceto na LPMA e na LMA com o oncogene BCR-ABL, precisam ainda ser mais bem definidos alguns aspectos, a partir dos quais uma intervenção terapêutica deveria ser efetuada.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional, de laboratórios e de apoio social necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

O hospital deve ter em suas próprias dependências o atendimento ambulatorial diário, com atendimento emergencial 24h/dia nos 7 dias da semana.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe (para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica, da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e do tumor do estroma gastrointestinal) e, até que se regularize o abastecimento do mercado, pela L-asparaginase (para a quimioterapia da leucemia e linfoma linfoblásticos), o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. (O Mesilato de Imatinibe e a L-asparaginase são comprados pelo Ministério da Saúde e dispensados aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.) Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a quimioterapia de neoplasias do adulto, inclusive a Leucemia Mieloide Aguda:

- » 03.04.06.007-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 1^a linha
- » 03.04.06.008-9 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 2^a linha
- » 03.04.06.009-7 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 3^a linha
- » 03.04.06.010-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 4^a linha.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados aos medicamentos e procedimentos utilizados para o diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide aguda.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kebriaei P, Champlin R, Lima M, Estey E. Management of Acute Leukemias, In: VT de Vita Jr. et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011, Chap. 131, p. 1928–1954.
2. Chauffaille MLLF. Leucemia Mielocítica Aguda, In: AC Lopes et al. Tratado de Clínica Médica, Ed. Roca, 2006, Cap. 165, p.2026 – 2039.
3. Szer J. The prevalent predicament of relapsed acute myeloid leukemia. In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 42-48, December 2012.
4. Faderl S, Kantarjian HM. Clinical Manifestations and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. In: Hoffman, R. et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Churchill Livingstone: 2013, Chap. 58, p. 863-881.
5. Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA et al. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasm – In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed SH Swerdlow et al, Intern. Agency for Research on Cancer, Lyon, France: IARC Press; 2008, Chap.1, p.18-30.
6. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet – Blood 2010; 115:453-474.
7. Roboz GJ. Novel Approaches to the Treatment of Acute Myeloid Leukemia In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p.43 – 50, December 2011.
8. Paietta E. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: coming of age – In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 35-42, December 2012.
9. Dombret H. Optimal acute myeloid leukemia therapy in 2012 In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2012: 6(1) p.41-48.
10. Patel JP, Levine RL. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia. In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p.28-34, December 2012.
11. Amadori S, Breccia M, Stasi R. Acute myeloid leukemia in older patients: conventional and new therapies – In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2013: 7(1) p. 41-48.
12. Blain JA, Lallemand-Breitenbach V, Thé H. PML/RARA as the master driver of acute promyelocytic leukemia pathogenesis and basis for therapy response - In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2013: 7(1) p. 49-56.
13. Pagnano KBB, Rego EM, Rohr S et al. Guidelines on the diagnosis na treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines . Project Associação Médica Brasileira 2013 – Rev Bras Hematol Hemoter 2014:36(1):71-92.

210

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

MELANOMA MALIGNO CUTÂNEO

Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 10/10/2012.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Melanoma/drug therapy” (Mesh) OR “Melanoma/immunology” (Mesh) OR “Melanoma/radiotherapy” (Mesh) OR “Melanoma/surgery” (Mesh) OR “Melanoma/therapy” (Mesh), restringindo-se para estudos em humanos, em inglês, e utilizando-se os filtros “Meta-Analysis”, “Randomized Controlled Trial” e “Clinical Trial, Phase III Trial”, foram obtidos 611 estudos. Quando restrito somente para meta-análises, restaram 51 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos ‘melanoma’/exp AND ‘therapy’/exp AND ((cochrane review)/lim OR (controlled clinical trial)/lim OR (meta-analysis)/lim OR (randomized controlled trial)/lim OR (systematic review)/lim) AND (humans)/lim AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (‘meta-analysis’/de OR ‘phase 3 clinical trial’/de OR ‘systematic review’/de) AND ‘melanoma’/de AND (‘meta-analysis’/de OR ‘systematic review’/de), foram encontrados 277 estudos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo “melanoma”, foram localizadas 3 revisões sistemáticas.

Títulos e resumos dos estudos identificados a partir da estratégia de pesquisa foram selecionados por dois revisores para avaliar a elegibilidade. Os estudos de interesse foram meta-análises e revisões sistemáticas relacionadas com os diagnóstico e tratamento de melanoma maligno. O artigo completo de todos os estudos elegíveis foi obtido para avaliação da qualidade e extração de dados. A bibliografia dos artigos revisados foi usada para buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) ou outros artigos que fossem de relevância clínica e científica para a elaboração destas Diretrizes.

A qualidade de todos os estudos individuais foi avaliada de forma independente por dois revisores utilizando o texto completo. Após filtragem, foram avaliados 315 estudos clínicos pelos termos da busca. Um total de 51 artigos foi selecionado para uma avaliação completa, contemplando artigos relacionados com diagnóstico, tratamento cirúrgico e tratamento adjuvante bem como os relacionados com o tratamento sistêmico de doença avançada. Foram ainda selecionados ECRs de relevância clínica. Quando havia mais de uma meta-análise ou revisões sistemáticas sobre o mesmo tema, somente as mais recentes foram consideradas para a elaboração do texto.

Após a consulta pública, foram incorporados os artigos relevantes e que contribuíram para a finalização destas Diretrizes.

2 INTRODUÇÃO

O melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes (1). Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.

Consultores: André Tesainer Brunetto, Letícia Brunetto, Gilberto Schwartsman, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação (1,2).

O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide (1-3). Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Muito mais frequente em pessoas de pele clara, afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos (4) e acomete ambos os sexos em igual proporção, sendo no homem mais comum no dorso e, na mulher, nos membros inferiores (1).

Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear (5,6). Outros fatores de risco são presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância) (5-9), uso de camas de bronzeamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia (1).

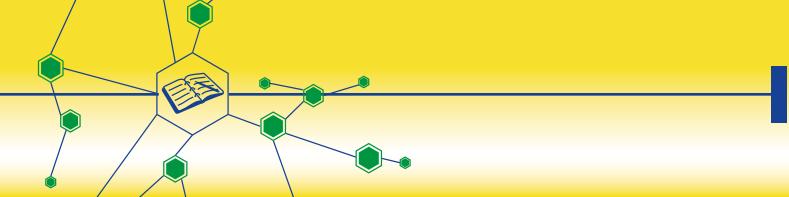
Tem-se observado atualmente um expressivo crescimento das taxas de incidência de melanoma nas populações de fototipos claros em todo o mundo (8, 10) – provavelmente em função da interação de fatores ambientais, comportamentais e fenotípicos (11-14). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, para 2012 foram estimados 6.230 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres (3). O número de mortes registrado em 2008 foi de 1.311, sendo 754 homens e 557 mulheres (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.df>).

Os esforços para reduzir a incidência de melanoma cutâneo têm se focado na identificação de indivíduos de alto risco para desenvolver essa neoplasia e na proteção solar. Pessoas com fototipos claros, facilidade de se queimar, cabelos ruivos ou loiros ou olhos verdes ou azuis têm um risco aumentado para melanoma cutâneo quando comparadas com a população geral. Como para os demais tipos de câncer de pele, a prevenção constitui-se basicamente na proteção solar, seja com cuidados de horário (evitando exposição solar entre 10-16 horas), seja, principalmente, com o uso de barreiras físicas, como chapéu, guarda-sol e camiseta. Para a redução da incidência de melanoma cutâneo e diminuição da mortalidade (15-17), o uso de filtros solares permanece ainda controverso. O diagnóstico precoce desempenha importante papel. O INCA estimula o autoexame periódico da pele à procura de lesões suspeitas e orienta sobre sinais de alerta que devem estimular o indivíduo a procurar orientação médica (8,13,18-20).

Nos últimos anos, principalmente devido à detecção precoce, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento (3,10). O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estádio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância (7). Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como ulceração (1), ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, alta taxa mitótica (número de mitoses por mm²) e invasão vascular (21,22).

O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Para os com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. Pacientes com acometimento metastático cutâneo ou linfonodal exclusivo, descritos no estadiamento como M1a, têm a



melhor sobrevida. A seguir, encontram-se os pacientes com metástases pulmonares, classificados como M1b. O pior prognóstico é reservado aos pacientes com metástases viscerais (extrapulmonares) ou com elevação de DHL (desidrogenase láctica), classificados com M1c (23,24). Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C43 Melanoma maligno da pele
- » C43.0 Melanoma maligno do lábio
- » C43.1 Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais
- » C43.2 Melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo
- » C43.3 Melanoma maligno de outras partes e partes não especificadas da face
- » C43.4 Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço
- » C43.5 Melanoma maligno do tronco
- » C43.6 Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro
- » C43.7 Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril
- » C43.8 Melanoma maligno invasivo da pele
- » C43.9 Melanoma maligno de pele, não especificado

D03 Melanoma *in situ*

- » D 03.0 Melanoma *in situ* do lábio
- » D 03.1 Melanoma *in situ* da pálpebra, incluindo o canto
- » D 03.2 Melanoma *in situ* da orelha e do conduto auditivo externo
- » D 03.3 Melanoma *in situ* de outras partes e partes não especificadas da face
- » D 03.4 Melanoma *in situ* do couro cabeludo e do pescoço
- » D 03.5 Melanoma *in situ* do tronco
- » D 03.6 Melanoma *in situ* dos membros superiores, incluindo ombro
- » D 03.7 Melanoma *in situ* dos membros inferiores, incluindo quadril
- » D 03.8 Melanoma *in situ* de outras localizações
- » D 03.9 Melanoma *in situ*, não especificado

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico parte da suspeita clínica de uma lesão de pele. Geralmente, o paciente se queixa do surgimento de uma nova lesão pigmentada ou de modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico pré-existente. Assimetria (A), bordas irregulares ou mal definidas (B), coloração mista (C), diâmetro de mais de 5 mm (D) e evolução da lesão com o surgimento de alterações, como aumento de tamanho ou sangramento (E), chamados critérios ABCDE, são achados reconhecidamente suspeitos quando presentes em lesões melanocíticas e já podem ser detectados nas fases iniciais de desenvolvimento do tumor (7).

A dermatoscopia, integrante do exame físico, é um método não invasivo que permite visualizar *in vivo* a distribuição da melanina na epiderme e na derme superficial e analisar mais detalhadamente lesões pigmentares,

permitindo diferenciar, muitas vezes, outras doenças clinicamente confundidas com melanoma, como carcinomas basocelulares pigmentados e ceratoses seborreicas. Esse método é de grande utilidade quando empregado por profissional experiente (19). Estudos demonstram maior especificidade da dermatoscopia em relação ao exame da lesão a olho nu. São critérios dermatoscópicos sugestivos do diagnóstico de melanoma: pigmentação assimétrica, pseudópodes (estrias irregulares na periferia da lesão), véu cinza azulado (áreas de regressão tumoral) e arquitetura vascular atípica (1,25).

Biópsia excisional da lesão com margens de 1-2 mm de pele normal deve ser realizada em pacientes com lesões suspeitas de melanoma, sendo o diagnóstico confirmado por exame histopatológico da lesão. Biópsia incisional somente é aceitável se a excisional não puder ser realizada devido ao tamanho ou à localização da lesão. Nesses casos, a escolha do local a ser biopsiado deve ser a porção mais enegrecida ou mais elevada da lesão clínica. Raspagens (*shavings*) e curetagens são completamente contraindicadas como métodos para biópsia porque impossibilitam a avaliação de toda a espessura tumoral e a realização do diagnóstico definitivo e do estadiamento por exame histopatológico (7).

Devem ser descritos no exame anatomo-patológico os seguintes achados: diagnóstico e subtipo de melanoma, margens, presença de crescimento radial (somente) ou vertical associado, espessura tumoral (índice de Breslow e nível de Clark), presença de ulceração, invasão vascular ou perineural, regressão, infiltrado inflamatório e índice mitótico (1,13).

A profundidade (invasão) do tumor é um determinante fundamental do prognóstico e do tratamento e é descrita de duas maneiras: o índice de Breslow, que avalia a profundidade do tumor em milímetros (atualmente é o principal fator usado para estadiamento do melanoma cutâneo e base indispensável para o tratamento), e o nível de Clark, que descreve a invasão neoplásica em cinco níveis em relação às camadas da pele (6,13):

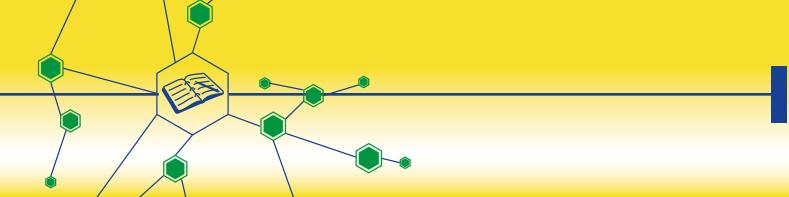
- » Nível I: o tumor envolve somente a epiderme;
- » Nível II: o tumor envolve a epiderme e parte da derme papilar;
- » Nível III: o tumor preenche a derme papilar;
- » Nível IV: o tumor envolve a derme reticular; e
- » Nível V: o tumor invade as camadas de gordura da pele - a hipoderme.

4.2 ESTADIAMENTO

A extensão do tumor na pele e além dela (estadiamento clínico) é dado pelos exames clínico e histopatológico e é que definirá o tratamento e o prognóstico dos pacientes. O estadiamento clínico permitirá a definição dos seguintes critérios: tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (T, definido patologicamente de pT1 a pT4), acometimento linfonodal (N0 a N3) e ausência (M0) ou presença (M1) de metástase(s) à distância, adotando-se as seguintes categorias e subcategorias (20,26):

TUMOR (T) – definido pelo exame histopatológico:

- » pTx - o tumor primário não pode ser avaliado (*shaving* e melanoma em regressão)
- » pT0 – sem evidência de tumor primário
- » pTis – melanoma *in situ*
- » pT1 – tumor com até 1 mm de espessura
- » pT1a: sem ulceração e mitose com menos de 1/mm²
- » pT1b: com ulceração e mitose com 1/mm² ou mais
- » pT2 – tumor com 1,01-2 mm de espessura
- » pT2a: sem ulceração
- » pT2b: com ulceração
- » pT3 – tumor com 2,01-4 mm de espessura
- » pT3a: sem ulceração
- » pT3b: com ulceração
- » pT4 – tumor com mais de 4 mm de espessura
- » pT4a: sem ulceração
- » pT4b: com ulceração



LINFONODOS REGIONAIS (N) – definidos pelo exame físico e diagnóstico por imagem:

- » NX – os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- » N0 sem evidência de metástase em linfonodos regionais
- » N1 – acometimento de 1 linfonodo regional
- » N1a: micrometástases
- » N1b: macrometástases
- » N2 – acometimento de 2-3 linfonodos regionais
- » N2a: micrometástases
- » N2b: macrometástases
- » N2c: metástases in trânsito/satélites sem linfonodo regional metastático
- » N3 – acometimento de 4 ou mais linfonodos metastáticos, ou coalescentes, metástases in trânsito/satélites com linfonodo(s) regional(ais) metastático(s)

METÁSTASE (M) – definida pelo exame físico e diagnóstico por imagem:

- » M0 - sem evidência de metástase à distância
- » M1 – presença de metástase à distância
- » M1a - metástases para pele à distância, subcutânea ou linfonodal não regional
- » M1b – metástase(s) pulmonar(es)
- » M1c metástases para outra(s) víscera(s) ou qualquer local com DHL elevado.

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS CLÍNICOS (EC)

Estádio 0	pTis (*)	N0	M0
Estádio I			
Estádio IA	pT1a	N0	M0
Estádio IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	NO
Estádio II			
Estádio IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Estádio IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Estádio IIC	pT4b	N0	M0
Estádio III			
Estádio IIIA	pT1a-4a	N1a, 2a	M0
Estádio IIIB	pT1a-4a	N1b, 2b, 2c	M0
	pT1b-4b	N1a, 2a, 2c	M0
Estádio IIIC	pT1b-4b	N1b, 2b	M0
	Qualquer pT	N3	M0
Estádio IV	Qualquer pT	Qualquer N	M1

(*) pTis – tumor *in situ*

Recomendações quanto aos exames de estadiamento e decisões terapêuticas

- » Estadios clínicos I e II com índice de Breslow de menos de 4 mm sem ulceração: realizar radiografia simples de tórax e provas de função hepática;
- » Estadios clínicos I e II com índice de Breslow de mais de 4 mm ou com ulceração: realizar hemograma, provas de função hepática e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen/pelve;
- » Estadios III e IV: realizar hemograma, provas de função hepática, dosagem de DHL e TC de tórax e abdômen/pelve.

NOTA: Pacientes com lesões em pescoço, face ou couro cabeludo necessitam de TC de pescoço.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário (10,18,27).

5.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Ampliação de margens

Após o diagnóstico e o estadiamento, quando o tumor não for metastático, é realizada excisão local para ampliação das margens, pois excisão com margens estreitas é acompanhada geralmente por recidiva local, já que lesões satélites são bastante comuns (7,13). A definição da margem a ser ampliada é definida pela espessura tumoral. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2011 (28) mostra que não existe diferença significativa para a sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre a realização de ampliação de margens amplas (com mais de 4-5 cm) ou reduzidas.

Esse estudo corrobora meta-análises anteriores (29-32) e recomenda as seguintes margens:

- » melanoma in situ: ampliar 0,5 cm de margem;
- » melanoma com espessura de menos de 1 mm: ampliar 1 cm de margem;
- » melanoma com espessura de 1 mm ou mais ou com ulceração: ampliar 1,0 cm de margem e realizar biópsia de linfonodo sentinel;
- » melanoma com espessura entre 1,01-2,0 mm: ampliar 1,0-2,0 cm de margem e realizar biópsia de linfonodo sentinel;
- » melanoma com espessura entre 2,01-4,00 mm: ampliar margem de 2,0 cm ou mais e realizar biópsia de linfonodo sentinel.

Investigação de linfonodo sentinel

No passado, a dissecção eletiva dos linfonodos da cadeia de drenagem da área topográfica do melanoma era tema controverso. Como a biópsia do primeiro linfonodo de drenagem (linfonodo sentinel - LS) permite a avaliação do acometimento linfático regional, não havendo metástase no LS há mais de 95% de possibilidade de que não ocorra doença metastática naquela cadeia. A retirada de amostra do LS poupa os pacientes da morbidade associada a dissecções linfáticas extensas e, por vezes, desnecessárias (28).

A indicação de biópsia do LS é assunto amplamente discutido. Para o Grupo Brasileiro de Melanoma – GBM (www.gbm.org.br), o procedimento deve ser realizado se as lesões apresentarem índice de Breslow 0,76 cm ou mais, sem evidências clínicas, radiológicas ou histopatológicas de metástase, ou índice com menos de 0,76 cm, associadas a ulceração ou regressão tumoral.

Linfocintilografia pré-operatória deve ser realizada com corante azul patente e gama probe intraoperatório para determinar o primeiro linfonodo de drenagem da cadeia linfonodal acometida pelo tumor. Após, é feita a biópsia do LS (determinado pela linfocintilografia) e procedido o exame patológico. Caso haja LS positivo, linfadenectomia deve ser realizada (33). Quando há ausência de metástase linfática, o paciente é acompanhado clinicamente e com exames periódicos; quando há linfonodo acometido pelo melanoma, indica-se linfadenectomia seletiva. Apenas a retirada dos linfonodos regionais metastáticos não aumenta comprovadamente a sobrevida dos pacientes, mas diminui a recorrência local e auxilia na identificação dos que podem ser beneficiados pela terapia adjuvante – tratamento complementar à ressecção do tumor primário (27,34).

Esvaziamento linfático e ressecção

Pacientes com linfonodos palpáveis ou com biópsia positiva para LS devem ser submetidos à dissecção de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagem, embora não se tenha na literatura registro de um benefício claro de sobrevida global com esta conduta. A presença de metástases linfáticas pode significar doença sistêmica, o que confere ao paciente um prognóstico pior e uma sobrevida em torno de 40% em 5 anos (7,27).

Ressecção de metástase à distância

Se, após os exames de estadiamento, houver suspeita de doença visceral, podem ser realizadas punção aspirativa com agulha fina guiada por exame de imagem ou biópsia aberta da área suspeita para confirmação histopatológica. Quando um desses exames for positivo para malignidade, devem-se considerar as opções terapêuticas a seguir:

- » metástase solitária ou limitada: ressecção ou terapia sistêmica, principalmente quando há progressão da metástase;
- » metástases disseminadas não acometendo o sistema nervoso central (SNC): terapia sistêmica;
- » metástases disseminadas acometendo o SNC: cirurgia/radioterapia ou terapia sistêmica.

A ressecção de metástases à distância pode ser recomendada para alguns casos selecionados. Baseia-se em relatos de séries de pacientes com metástase pulmonar, hepática ou cerebral única que, após a ressecção cirúrgica, apresentaram maior sobrevida em comparação com os não operados (35). Existem também relatos de casos de pacientes submetidos à ressecção de metástase isolada tardia com longa sobrevida e mesmo cura. A intenção de uma ressecção curativa de metástase pode ser considerada para pacientes com estado geral preservado, longo tempo de evolução livre de recidivas e tumores com comportamento biológico menos agressivo que possibilitem ressecção de menor morbimortalidade. Não há, porém, estudos de fase III que sustentem tal prática.

5.2 TRATAMENTO ADJUVANTE SISTÊMICO

A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se, por ocasião do diagnóstico, com a neoplasia em estádios iniciais I e IIA (tumor localizado ou com menos de 4 mm de espessura sem ulceração ou com até 2 mm de espessura com ulceração) tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos (1,7,10). Nesses pacientes, a cirurgia é curativa em 70%-90% dos casos. Em comparação, os pacientes com tumores em estádio IIB (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura sem ulceração ou com 2,01-4,0 mm de espessura com ulceração), em estádio IIC (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura com ulceração) ou em estádio III (acometimento linfático regional) têm um risco de 30%-80% de recorrência. Esses grupos de alto risco constituem o foco principal dos estudos que avaliam a eficácia da terapia adjuvante (10,13).

Nos últimos 30 anos, uma série de terapias tem sido testada em um esforço para reduzir as taxas de recorrência em populações de alto risco, incluindo quimioterapia adjuvante com antineoplásicos (dacarbazina), ou agentes com ação autoimune e vacinas (vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) e *Corynebacterium parvum*), ou levamisol e agentes hormonais (acetato de megestrol). Apesar de resultados iniciais promissores, nenhum desses agentes isoladamente ou em combinação provou benefício quando comparado a qualquer observação ou placebo em ECRs (6,13).

Os resultados mais promissores foram relatados com o uso de alfa-interferona (a-IFN), que se tornou uma opção de tratamento na Europa e nos EUA para pacientes com melanoma ressecado com linfonodo positivo (estágio clínico III) e é considerado para pacientes com linfonodos negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30%-40% ou mais (estágio IIB e IIC) (6,13,27).

Todos os ECRs com doses altas de IFN adjuvante (indução de 20 milhões UI/m²/dia de D1-D5, durante 4 semanas, seguida de dose de manutenção de 10 milhões UI/m², 3 vezes por semana, durante 11 meses - ECOG 1684) mostraram melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva. No entanto, os resultados em termos de sobrevida global têm sido conflitantes (36-40). Vários ECRs avaliaram doses mais baixas (indução de 10 milhões UI/m²/dia de D1-D5, durante 4 semanas, seguida de dose de manutenção de 5 milhões UI/m², 3 vezes por semana, durante 2 anos - EORTC 18952) de IFN isoladamente ou em combinação com interleucina-2 (IL-2) para determinar se eficácia semelhante poderia ser alcançada com menor toxicidade. Embora alguns desses estudos tenham demonstrado sobrevida livre de recidiva para o braço IFN em relação ao placebo, principalmente em pacientes com melanomas de 1,5-4 mm de espessura, esse benefício foi perdido assim que o tratamento foi interrompido, levantando a hipótese de que o tratamento prolongado pode ser necessário (41-43). Globalmente, os ECRs com doses intermediárias ou baixas demonstraram menos benefícios do que os observados com doses altas de IFN adjuvante em termos de sobrevida global.

O estudo EORTC 18952 (44) com IFN em doses intermediárias no braço com duração de 25 meses mostrou um aumento absoluto de 7,2% no intervalo livre de metástase e de 5,4% na sobrevida global. Em pacientes com doença de pouco volume (acometimento linfonodal microscópico), a magnitude da redução de risco foi maior. Outro estudo com IFN peguilado com duração de 5 anos versus observação (EORTC 18991) (45) não demonstrou aumento de sobrevida global (HR 0,90; IC95% 0,77-1,06; p = 0,2). Eggermont e colaboradores (46), em uma análise combinada desses dois estudos, não demonstraram benefícios sobre a sobrevida global, porém com alta toxicidade.

Wheatley e colaboradores (47) realizaram a primeira importante meta-análise da literatura baseada em estudos randomizados de IFN adjuvante versus observação em pacientes com melanoma de alto risco. A análise de 12 estudos permitiu aos autores concluir que a sobrevida livre de recidiva foi melhor com IFN (HR para recidiva 0,83; IC 95% 0,77-0,90; (p abaixo de 0,0001)), correspondente a 17% de redução do risco de recorrência. Entretanto, não houve benefício em termos de sobrevida global (HR para mortalidade 0,93; IC 95% 0,85-1,02; (p abaixo de 0,1)). Posteriormente, uma série de autores publicou diversas meta-análises sugerindo um benefício conflitante ou apenas modesto em termos de sobrevida global para IFN adjuvante, particularmente em pacientes de alto risco e com tumores ulcerados (48-50).

Recentemente, uma meta-análise (51) com base em 14 estudos randomizados com pacientes de alto risco, publicados entre 1990 e 2008, demonstrou aumento de sobrevida global (HR 0,89; IC 95% 0,83-0,96), contudo não foi capaz de identificar um esquema terapêutico ideal de duração mais adequada. Garbe e colaboradores (52) também publicaram uma revisão sistemática recentemente, demonstrando que a sobrevida global de pacientes com melanoma melhorou com o uso de IFN adjuvante em comparação com o grupo controle (OR 0,88; IC 95% 0,79-0,99; p = 0,03), independentemente da dose ou peguilação do IFN (52), embora os dados que suportam o uso de doses intermediárias não sigam uma padronização e estudos importantes publicados antes de 2002 tenham sido restringidos. Adicionalmente, uma meta-análise recente não revelou melhora na sobrevida global de pacientes que receberam INF em doses altas, mostrando que ainda existe uma discordância na literatura quanto à melhor conduta para esse grupo (53).

Embora o impacto na sobrevida seja pequeno, algumas meta-análises demonstram um benefício em termos de mortalidade na faixa de 3%-5% em 5 anos. Decisões de tratamento para pacientes com alto risco devem ser individualizadas, com base em uma estimativa do risco de recidiva de acordo com os critérios de estadiamento TNM e comorbidades. ECRs que explorem outras terapias para essa população ainda são necessários, devendo o uso de IFN adjuvante ser discutido com os pacientes no que diz respeito ao seu risco-benefício. É importante salientar que o tratamento com IFN tem impacto negativo na qualidade de vida e que os efeitos colaterais limitam seu uso prolongado, principalmente com doses mais altas.

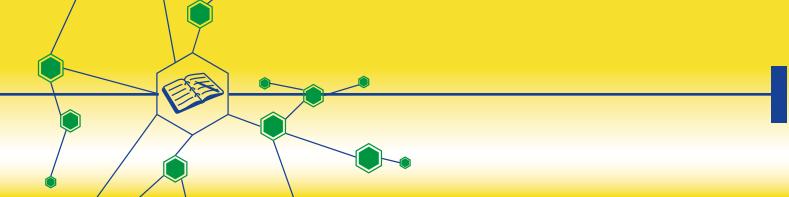
No Brasil, a partir da deliberação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS – CONITEC, foi aprovado o uso de doses intermediárias de IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estádio III.

5.3 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estádio IV, o tempo mediano de sobrevida estimado é em torno de 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico (54). A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a paliação de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.

Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são dacarbazina, temozolomida (análogo da imidazotetrazina estrutural e funcionalmente semelhante a dacarbazina), nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de resposta são semelhantes, e os efeitos colaterais e a tolerância ao tratamento variam de acordo com o medicamento escolhido (52).

A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático (55). Foi originalmente relatado, em estudos de fase II mais antigos que este fármaco produziria respostas objetivas em até um quarto dos pacientes; porém, em estudos atuais, as taxas de resposta situam-se em torno de 5%-12% (56-57). Infelizmente, a maioria das respostas, tanto de dacarbazina como de seu análogo oral, a temozolomida, é transitória,



e apenas 1%-2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia (58). A fotemustina, em estudo comparativo com a dacarbazina, mostrou-se equivalente (se não superior, mas o estudo tem poder estatístico reduzido) em termos de eficácia e sobrevida (56). Alguns pacientes obtêm melhora dos sintomas, mas não há um único ECR que mostre melhores resultados em termos de sobrevida global. Muitos agentes quimioterápicos foram testados sozinhos ou em combinação em ECR de fase III (por exemplo, o esquema Dartmouth: cisplatina, carmustina e tamoxifeno vs dacarbazina), mas seus autores também não conseguiram demonstrar um benefício de sobrevida global em comparação com dacarbazina como agente único (57).

Uma taxa de resposta objetiva em torno de 16% foi observada com o uso de IL-2 no conjunto de estudos de fase II em pacientes com melanoma metastático. O tratamento administrado utilizou um esquema de doses altas (por exemplo, 14 doses de 600.000 UI/Kg, de 8/8 horas, durante 2 dias, com intervalos de 2 semanas, esquema repetido por 4 ciclos a cada 6 semanas se houver resposta ao tratamento inicial) e 5% dos pacientes obtiveram respostas completas em longo prazo. No entanto, a terapia com IL-2 não demonstrou ter aumentado a sobrevida global na população pesquisada (59).

Petrella e colaboradores (60) publicaram uma revisão sistemática sobre o uso da IL-2 como agente único no tratamento do melanoma metastático, na qual analisaram 19 publicações, sendo 1 revisão sistemática, 5 estudos randomizados, 12 estudos de fase II de braço único e 1 relatório sobre qualidade de vida. Nenhum dos ECRs controlados comparou IL-2 com terapia padrão ou com placebo. Os estudos randomizados empregaram uma série de esquemas de dosagem e diferentes esquemas de tratamento combinando IL-2 com outros agentes. Os dados de três estudos randomizados controlados demonstraram que o agente único IL-2, quando administrado em doses altas, promoveu taxas de resposta objetiva variando de 5%-27%, com taxas de resposta completa variando de 0%-4%. Os estudos de fase II não comparativos mostraram consistentemente que IL-2 em doses altas promoveu taxas de resposta objetiva de 10%-33%, com as taxas de resposta completa variando de 0%-15%. Os pacientes respondedores nesses estudos de fase II apresentaram respostas de longo prazo variando de 1,5 mês a 148 meses (mediana de 70 meses). Essa revisão sistemática sugere que pacientes com melanoma metastático com bom status de desempenho (performance status/PS, ECOG 0-1), com níveis normais de LDH, menos de três órgãos acometidos ou metástases cutâneas ou subcutâneas têm uma probabilidade mais alta de atingir uma resposta completa duradoura. Esse subgrupo de pacientes cuidadosamente selecionados poderia ser considerado para o tratamento com doses altas de IL-2 (60-66).

Doses baixas de IL-2 e vias alternativas de administração têm sido estudadas como forma de reduzir seus efeitos colaterais, pois, apesar da taxa de resposta global, essa terapia está associada a toxicidade grave, o que limita ainda mais sua indicação. Há ainda a questão da experiência com a referida terapia. Existe uma curva de aprendizado que diz respeito aos médicos e aos centros que pretendem utilizá-la. Recentemente, um estudo brasileiro mostrou atividade de IL-2 em doses altas em segunda linha após falha de bioquimioterapia (67). Por fim, não há uma estimativa da população que seria candidata ao uso de IL-2, mas é indubitavelmente uma minoria de pacientes (60-66).

A primeira citocina recombinante utilizada no tratamento do melanoma metastático foi a IFN. A incorporação de uma molécula de polietilenoglicol a IFN (alfapeginterferona – PEG-IFN), que aumenta a meia-vida do IFN e permite sua administração menos frequentemente, parece ser também eficaz e segura (68). Estudos iniciais com IFN tiveram uma taxa de resposta objetiva de 16%, e cerca de 1/3 das respostas foram completas (69). Em contraste com quimioterapia com outros antineoplásicos, as respostas foram, por vezes, adiadas para até 6 meses após o início da terapia. A utilidade do IFN em monoterapia em pacientes com melanoma metastático é limitada uma vez que as respostas do tumor têm sido largamente confinadas a pacientes com pequenos volumes de doença no tecido cutâneo e a duração média da resposta é de apenas 4 meses (70). Algumas vacinas têm sido estudadas na esperança de aumentar o reconhecimento imunológico e as respostas antitumorais por meio da apresentação de抗ígenos e de melhorar a capacidade de resposta de memória das células T. O maior conhecimento dos epítopos antigênicos que são relevantes e capazes de induzir imunidade antitumoral levou a uma variedade de condutas com a utilização de vacinas. Embora bem toleradas, as vacinas raramente têm sido monitorizadas com métodos suficientemente críticos para detectar se induziram ou não uma resposta imune. ECRs com pacientes metastáticos não conseguiram mostrar melhora da eficácia do tratamento, particularmente no que diz respeito à sobrevida global e, atualmente, o uso de vacinas não é recomendado fora de estudos clínicos (37,71,72). Um trabalho recente avaliou a combinação de IL-2

com vacina de peptídio gp100 e revelou melhora apenas marginal na sobrevida global ($p = 0,06$), não sendo ainda recomendado seu uso combinado no contexto de doença avançada fora de estudos clínicos (71).

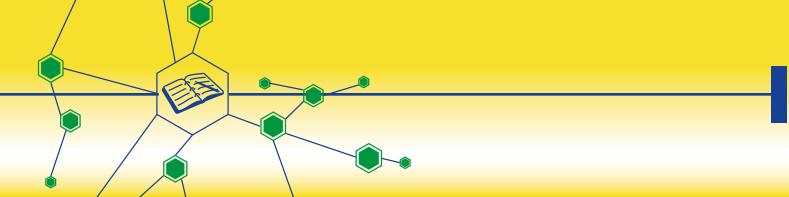
A utilização de agentes hormonais, particularmente tamoxifeno, pode trazer benefício para alguns pacientes com melanoma metastático. Uma meta-análise comparando quimioterapia com tamoxifeno como agente único ou em combinação com outras modalidades de tratamento versus o não uso de tamoxifeno foi recentemente publicada (73). Nove ECRs foram selecionados, e o grupo que utilizou tamoxifeno teve uma maior probabilidade de resposta com risco relativo de 1,36 (IC 95%; 1,04-1,77; $p = 0,02$), no entanto não houve melhora na mortalidade absoluta em 1 ano. A incidência de toxicidade hematológica foi maior no grupo que utilizou tamoxifeno, e análises de subgrupo mostraram que pacientes do sexo feminino tinham mais chance de responder. A associação de outros quimioterápicos com tamoxifeno aumenta as taxas de resposta, mas a custo de uma maior toxicidade e sem aumento da sobrevida global. Seu uso em associação com outros agentes não está recomendado na prática clínica.

A estratégia de bioquimioterapia, utilizando a associação de quimioterápicos como cisplatina, vimblastina e dacarbazina com IFN ou IL-2, aumenta as taxas de resposta, mas ainda não altera significativamente a sobrevida global em comparação com a quimioterapia sozinha, segundo ECRs de fases II e III (74,75). Duas revisões sistemáticas anteriores a 2004, uma avaliando 41 ECRs e outra avaliando 20 ECRs utilizando vários esquemas de tratamento, incluindo esses esquemas quimioterápicos, não evidenciaram melhora na sobrevida sem progressão ou na sobrevida global dos pacientes; apenas observaram melhora nas taxas de resposta objetiva (58,76). Meta-análises publicadas posteriormente confirmaram as informações anteriores de que a associação de quimioterápicos com IFN e IL-2, a chamada bioquimioterapia, não traz benefício em termos de sobrevida global, mas somente aumento das taxas de resposta objetiva ao custo de uma maior toxicidade, embora se observe um subgrupo de pacientes com resposta completa ou duradoura (77).

No Brasil, os centros que adotam tal estratégia utilizam o esquema de cisplatina, dacarbazina, vimblastina, IL-2 e IFN. São descritas taxas de resposta da ordem de até 50% e sobrevida prolongada em cerca de 6% dos pacientes, em especial entre os que obtiveram resposta completa. Novamente, se trata de uma terapêutica de elevada complexidade aplicável somente a pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência. Vale ressaltar que as meta-análises publicadas incluíram estudos com esquemas completamente distintos e sem a capacidade de detectar benefício real e um estudo randomizado de fase III, negativo, com redução imprópria das dosagens no curso do tratamento. Na prática clínica, sobretudo em pacientes com excelente performance, mas com elevada carga de doença que necessitam de repostas rápidas, o uso da bioquimioterapia em centros especializados permanece aceita por muitos autores, principalmente pela falta de medicamentos efetivos contra essa doença agressiva e resistente (74,78,79).

Desta forma, nenhum medicamento ou combinação de medicamentos comercializados no Brasil comprovadamente aumentaram as taxas de sobrevida global por melanoma metastático, embora a alívio de sintomas com repostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência possam ser atingidos. Dos medicamentos disponíveis, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo em ECRs ou em meta-análises do que a dacarbazina (250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 a cada 3 semanas, por via intravenosa, por 4-6 ciclos), recomendando-se, portanto, nestas Diretrizes, seu uso em pacientes com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico. A temozolomida, na dose de 200mg/m²/dia, por cinco dias, a cada quatro semanas (80), mostrou-se igualmente eficaz à dacarbazina. Porém, como o seu custo é muito superior ao da dacarbazina, o Ministério da Saúde não recomenda o uso da temozolomida para o melanoma metastático.

O uso de IL-2 em doses altas pode ser considerado, sob a responsabilidade institucional, para pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência e logística para sua administração. O perfil de toxicidade da IL-2 limita os pacientes que podem tolerar com segurança seu uso. Consideram-se somente pacientes sem sintomas relacionados à doença e sem comorbidades significativas, ou o risco de morte decorrente do tratamento passa a ser um limitante. Os candidatos ao tratamento são os com baixo volume de doença não visceral (por exemplo, linfonodos ou partes moles), ou com menos de três órgãos acometidos sem metástases cerebrais, quando não indicado o uso de dacarbazina como primeira linha de tratamento.



A IFN ou a bioquimioterapia não têm impacto em termos de sobrevida global e não oferecem vantagens significativas em relação ao tratamento padrão recomendado por estas Diretrizes, não sendo, portanto, recomendados. Fica a critério e responsabilidade da conduta institucional a utilização de IFN ou bioquimioterapia para pacientes selecionados fora desse contexto após ampla discussão sobre riscos e benefícios do tratamento. O uso de vacinas ou hormônios em monoterapia ou em combinação não é reconhecido, e o tratamento de segunda linha ou de manutenção também não é recomendado nestas Diretrizes por falta de ECR que mostre claro benefício na diminuição da mortalidade.

A conduta para pacientes com doença disseminada é um problema difícil. Novas abordagens terapêuticas estão sendo pesquisados, principalmente alvos moleculares específicos que têm sido identificados em melanomas. Até hoje, várias vias foram avaliadas em estudos de fases I, II e III com diversos alvos moleculares, como os proto-oncogene c-KIT, receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR), fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), inibidores da tirosinoquinase e outros. No entanto, os resultados não apresentam um claro benefício global em termos de sobrevida, embora possa haver um aumento de sobrevida livre de doença ou respostas promissoras. A dificuldade encontra-se em selecionar marcadores preditivos de resposta terapêutica.

Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida, o Ministério da Saúde não recomenda o uso do vemurafenibe (inibidor da tirosinoquinase contra BRAF) (81) e do ipilimumabe (anticorpo monoclonal anti-CTLA-4) (82, 83) para pacientes com melanoma disseminado. Quando houver mais evidências a serem analisadas, estes medicamentos deverão ser submetidos à CONITEC.

5.4 RADIOTERAPIA

O melanoma tem sido considerado historicamente um tumor resistente à radioterapia quando comparado a outros tipos de câncer. Embora o tratamento curativo seja a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a radioterapia mantém-se útil para casos selecionados de tumores irressecáveis, quando o resultado cosmético da cirurgia for desfavorável, principalmente em estruturas da região da face, da cabeça e do pescoço. A radioterapia permanece como uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no sistema nervoso central, na coluna vertebral e nos ossos. O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida global. Pode ser considerada para pacientes com alto risco de recidiva local após linfoadenectomia radical, mas não está isento de toxicidade adicional e o risco-benefício deve ser amplamente discutido com os pacientes antes de sua utilização. Novas modalidades terapêuticas e técnicas de radioterapia ainda estão sendo consolidadas para avaliação da melhor eficácia clínica, contudo não é o objetivo detalhá-las nestas Diretrizes (84-86).

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Pacientes sob quimioterapia devem ser monitorizados para resposta terapêutica nos sítios de doença com exames de imagem (TC preferencialmente) a cada 6 semanas ou após 2 ciclos de tratamento. Em caso de resposta ou doença estável, recomenda-se um total de 4-6 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à quimioterapia (graus 3 e 4, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Versão 4 (87)) ou intolerância considerada grave devem ter a dose reduzida após avaliação médica. Será retomado o tratamento apenas quando a toxicidade retornar para os graus 1 ou 2. Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o medicamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O exame periódico dos pacientes com melanoma tem o intuito de detectar a recorrência da doença e o desenvolvimento de um segundo tumor primário. Os padrões de seguimento são baseados na frequência de recorrência para cada categoria de espessura do melanoma. Assim, os pacientes com tumores mais espessos, particularmente com mais de 1,5 mm, requerem observação de perto nos primeiros 2 anos de seguimento. Os tumores menos espessos (com menos de 0,76 mm) podem ser seguidos menos frequentemente porque o risco do retorno é de aproximadamente 1% ao ano.

Recomendações quanto ao acompanhamento clínico:

EC I e II

- » Exame físico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após, a cada 6 meses até o quinto ano.
- » Radiografia simples de tórax e dosagem de DHL a cada 6 meses nos primeiros 2 anos; após, anualmente até 5 anos
- » Após o quinto ano, apenas exame físico anual.

EC III

- » Exame físico, provas de função hepática e dosagem de DHL a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após, a cada 6 meses até o quinto ano.
- » Radiografia simples de tórax a cada 6 meses nos 2 primeiros anos; após, anualmente, até 5 anos.
- » Após o quinto ano, apenas exame físico anual.

No geral, após 5 anos, todos os pacientes devem ser seguidos em um programa anual - a menos que tenham nevos displásicos, casos que recomendam consultas a cada 6 meses. O risco de um segundo tumor primário aumenta significativamente nos pacientes com nevos displásicos e história familiar de melanoma. O exame anual deve continuar por pelo menos 10 anos (mas provavelmente para toda a vida) porque as recidivas tardias surgem em aproximadamente 3% dos pacientes. O seguimento contínuo é recomendado também para pacientes com nevos displásicos (1).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de melanoma maligno devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle dos efeitos adversos das diversas modalidades terapêuticas, eles dispõem de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, facilitando ações de controle e avaliação. Incluem-se, entre essas ações, manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); autorização prévia dos procedimentos; monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, existência e observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); compatibilidade da cobrança com os serviços executados; abrangência e integralidade assistenciais; grau de satisfação dos pacientes.

Excetuando-se talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo, pelo mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locoregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas estão indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado a prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP - Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

Os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do melanoma maligno são os seguintes:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

- » 03.04.02.023-0 - Quimioterapia paliativa do melanoma maligno avançado (metastático/ recidivado/ inoperável)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE – ADULTO

- » 03.04.05.032-6 – Quimioterapia adjuvante de melanoma cutâneo operado em estádio III

QUIMIOTERAPIA DE TUMORES DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

- » 03.04.07.001-7 - Quimioterapia de câncer na infância e adolescência – primeira linha
- » 03.04.07.002-5 - Quimioterapia de câncer na infância e adolescência – segunda linha (primeira recidiva)

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
2. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5748-54.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil – 2012. Rio de Janeiro. INCA, 2011. 118p.
4. Sampaio S, Rivitti E. Dermatologia. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):45-60.
6. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;365(9460):687-701.
7. Doherty GM, Way L. Cirurgia - diagnóstico e tratamento. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
8. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhache CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol.* 2002;41(9):557-62.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2040-59.

10. Boyle P, Maisonneuve P, Dore JF. Epidemiology of malignant melanoma. *Br Med Bull.* 1995;51(3):523-47.
11. Mendes GL, Koifman RJ, Koifman S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73(13-14):850-7.
12. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(2):118-12.
13. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004;351(10):998-1012.
14. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):355-61.
15. Robinson JK, Bigby M. Prevention of melanoma with regular sunscreen use. *JAMA.* 2011;306(3):302-3.
16. Lebwohl M. ACP journal club. Regular sunscreen use reduces invasive but not overall melanoma in white adults. *Ann Intern Med.* 2011;154(10):JC5-12.
17. Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:24-30.
18. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3(3):159-65.
19. Cestari TF, Miozzo A, Centeno A, Brodt C, Pacheco F, Bakos L. Evaluation of ultraviolet-B susceptibility in the population of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1997;9:140.
20. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Pele Melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma. Acesso em: 10 Out 2012.
21. Massi D, Borgognoni L, Franchi A, Martini L, Reali UM, Santucci M. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res.* 2000;10(2):153-64.
22. Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* 2009;27(1):53-74.
23. Weide B, Elsasser M, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer.* 2012;107(3):422-8.
24. Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(3):1103-11.
25. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):669-76.
26. União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. xxv, 325p. (7ª Edição).
27. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012;48(15):2375-90.
28. Wright F, Spithoff K, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D, et al. Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(9):572-8.
29. Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2007;142(9):885-91; discussion 91-3.
30. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004835.
31. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg.* 2002;137(10):1101-5.
32. Haigh PI, DiFrancesco LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2003;46(6):419-26.
33. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2005;6(11):877-85.

34. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ 3rd. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(7):927-32.
35. Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2004;16(2):155-60.
36. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2444-58.
37. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2370-80.
38. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(5):1670-7.
39. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):7-17.
40. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, Polyzos A, Tsoutsos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):939-44.
41. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet.* 1998;351(9120):1905-10.
42. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1425-9.
43. Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Berking C, Bottjer J, et al. Efficacy of low-dose interferon {alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of \geq 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):841-6.
44. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, 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;366(9492):1189-96.
45. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9633):117-26.
46. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, Patel A, Spatz A; EORTC Melanoma Group. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients. *J Clin Oncol.* 2009;27:462s.
47. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciu S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(4):241-52.
48. Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology.* 2004;208(1):43-8.
49. Verma S, Quirt I, McCready D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer.* 2006;106(7):1431-42.
50. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood JM, Cascinelli N, Markovic SN, et al. Interferon-Alfa as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol.* 2007;25(18s):8526.
51. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma:

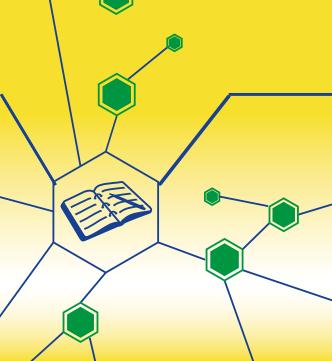
a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):493-501.

52. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24.
53. Petrelli T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCready D; Melanoma Disease Site Group. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(6):413-23.
54. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
55. Lens MB, Eisen TG. Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(12):2205-11.
56. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1118-25.
57. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Brocker EB, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol.* 2006;17(4):563-70.
58. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol.* 2003;4(12):748-59.
59. Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont AM. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am.* 1997;3 Suppl 1:S22-8.
60. Petrelli T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(5):484-96.
61. Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer.* 1998;83(4):797-805.
62. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2105-16.
63. Atkins MB. Cytokine-based therapy and biochemotherapy for advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Pt 2):2353s-8s.
64. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3477-82.
65. O'Day SJ, Atkins MB, Boasberg P, Wang HJ, Thompson JA, Anderson CM, et al. Phase II multicenter trial of maintenance biotherapy after induction concurrent Biochemotherapy for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6207-12.
66. Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother.* 2001;24(4):287-93.
67. Buzaid AC, Schmerling RA, Vieira Guedes RA, de Freitas D, William WN Jr. High-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma whose disease progressed after biochemotherapy. *Melanoma Res.* 2011;21(4):370-5.
68. Dummer R, Garbe C, Thompson JA, Eggermont AM, Yoo K, Maier T, et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1188-94.
69. Agarwala SS, Kirkwood JM. Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol.* 1996;8(2):167-74.
70. Creagan ET, Ahmann DL, Frytak S, Long HJ, Chang MN, Itri LM. Phase II trials of recombinant leukocyte A interferon in disseminated malignant melanoma: results in 96 patients. *Cancer Treat Rep.* 1986;70(5):619-24.
71. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 peptide vaccine

- and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(22):2119-27.
72. Eggermont AM. Immunotherapy: Vaccine trials in melanoma -- time for reflection. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(5):256-8.
 73. Beguerie JR, Xingzhong J, Valdez RP. Tamoxifen vs. non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2010;49(10):1194-202.
 74. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, Fusi A, Daponte A, Sertoli MR, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2006;17(4):571-7.
 75. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, Romanini A, Labianca R, Freschi A, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1600-7.
 76. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res.* 2001;11(1):75-81.
 77. Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarsen TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(8):665-80.
 78. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2045-52.
 79. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1752-9.
 80. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):158-66.
 81. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
 82. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
 83. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M JW, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26.
 84. Khan MK, Khan N, Almasan A, Macklis R. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. *Onco Targets Ther.* 2011;4:137-48.
 85. Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, Macklis R. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):645-54.
 86. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Julio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):589-97.
 87. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v4.0. Disponível em: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>. Acesso em: 10 Out 2012.

228

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas



NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO

Portaria SAS/MS nº 458, de 21 de maio de 2012.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 25/07/2011.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Ovarian Neoplasms/therapy”(Mesh) OR “Ovarian Neoplasms/drug therapy”(Mesh) OR “Ovarian Neoplasms/immunology”(Mesh) OR “Ovarian Neoplasms/radiotherapy”(Mesh) OR “Ovarian Neoplasms/surgery”(Mesh) OR “Ovarian Neoplasms/therapy”(Mesh) e restringindo-se para estudos em humanos, em inglês, com o filtro metanálises, foram encontrados 74 estudos. Os mesmos termos foram usados para estudos de fase III em adultos nos últimos 10 anos, revelando 227 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos ‘ovary cancer’/exp OR ‘ovary tumor’/exp AND ‘cancer therapy’/exp OR ‘cancer surgery’/exp e restringindo-se para estudos em humanos, em inglês, com o filtro metanálises, foram encontrados 156 estudos. Os mesmos termos foram usados para estudos de fase III nos últimos 10 anos, resultando em 57 trabalhos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a expressão “cancer of the ovary”, foram localizadas 13 revisões sistemáticas.

Primeiramente foram selecionadas metanálises e revisões sistemáticas relativas a opções de tratamento do câncer de ovário, excluindo artigos não relacionados ao assunto e estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica. Após, foram selecionados os estudos de fase III de temas não abordados e publicados após as metanálises e revisões sistemáticas selecionadas. Foram consultados ainda o UpToDate, versão 19.2, diretrizes clínicas de sociedades internacionais de especialistas, estudos antigos de relevância histórica no tratamento do câncer de ovário e estudos de fase II para abordar o tratamento da doença resistente a platina.

2 INTRODUÇÃO

O carcinoma de ovário é a neoplasia maligna ginecológica mais letal, com incidência mundial de 200.000 novos casos ao ano. No Brasil, a estimativa é de 6.190 novos casos para 2012 e de 2.963 mortes por esta doença (1). Dados internacionais estimam que cerca de 75% dos novos diagnósticos são realizados em estágios avançados, o que é responsável, em parte, pela alta mortalidade associada.

Cerca de 90% dos carcinomas de ovário são de origem epitelial, da superfície epitelial ovariana ou derivados mullerianos, como as tubas uterinas (trompas de Falópio). Os adenocarcinomas primários peritoneais são classificados e tratados como carcinomas ovarianos epiteliais. Os demais tumores ovarianos derivam de outras células, como as germinativas, estromais ou mistas, e não serão abordados, por apresentarem comportamento e tratamentos distintos (2).

Entre os principais fatores de risco a considerar no diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário, incluem-se história de câncer de ovário em familiar(es) de primeiro grau, nuliparidade, infertilidade, obesidade e possivelmente uso de reposição hormonal (em especial estrogênica). Fatores aparentemente protetores são gestação prévia, amamentação, uso de contraceptivos orais e ligadura tubária (3-11).

Consultores: Daniela Lessa da Silva , Antônio Fabiano Ferreira Filho, Leandro Totti Cavazzola, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Apenas 5% dos casos são considerados de origem familiar. A definição de história familiar positiva refere-se às pacientes com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário, incluindo aquelas com genótipo ovário, incluindo comprovado BRCA 1 e dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de 2 ou famílias afetadas pela síndrome de Lynch. Em pacientes de alto risco, com mutações de BRCA 1 ou 2, a ooforectomia pode reduzir o risco Apenas 5% dos casos são considerados de origem familiar. A definição de história familiar positiva refere-se às pacientes com de câncer de ovário ou trompa de Falópio em cerca de 80% (12,13).

Cerca de 60% das pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário apresentarão recidiva da doença em algum momento de sua evolução. O risco é particularmente alto nos estágios clínicos (EC) III e IV com volume residual de doença pós-operatório superior a 2 cm, situação em que a estimativa varia de 80% a 85% dos casos (14).

Além do estadiamento da doença e do volume residual pós-operatório, fatores de risco associados à recidiva são idade inferior a 40 anos, histologia mucinosa ou de células claras, grau histológico pouco diferenciado, *performance status* comprometido, tratamento inicial sem composto de platina, presença de ascite no momento da citorredução cirúrgica e persistência de níveis elevados do marcador CA 125 após quimioterapia de primeira linha (15).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C56 - Neoplasia maligna do ovário
- » C57.0 - Neoplasia maligna da trompa de Falópio
- » C78.6 - Neoplasia maligna secundária do retroperitônio e do peritônio

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O câncer de ovário frequentemente se manifesta em estágios avançados, com a ocorrência de sintomas vagos, como distensão abdominal, dor abdominal ou pélvica, sintomas urinários, surgimento de massa abdominal, flatulência ou saciedade precoce relacionada a metástases peritoneais. Em alguns casos, pode ocorrer dispneia devido à ascite ou a derrame pleural associado (16). Os sintomas inicialmente não levam de imediato à suspeita de câncer. Sua evolução e persistência em mulheres entre 40 e 65 anos, faixa etária na qual a incidência torna-se mais frequente, pode levar o médico a suspeitar e diagnosticar esta neoplasia.

Mesmo com os exames e tratamentos disponíveis atualmente, não foi possível estabelecer um programa de triagem eficaz em mulheres assintomáticas. Em estudo recente, com triagem por dosagens seriadas do marcador tumoral sérico CA 125 e ecografia transvaginal, não foi observada redução da mortalidade por carcinoma de ovário (2).

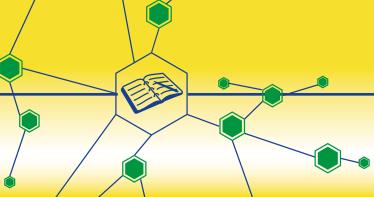
A avaliação da extensão tumoral (estadiamento) é basicamente cirúrgica. A cavidade pélvica e a abdominal devem ser exploradasmeticulosamente em busca de implantes peritoneais e omentais, sendo necessário realizar pan-histerectomia na maioria dos casos. Mais detalhes sobre as intervenções cirúrgicas estão descritos a seguir. Todo o material cirúrgico obtido deve ser encaminhado para exames citológico e histopatológico.

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO

Na suspeita do diagnóstico de câncer de ovário, o exame físico pode muitas vezes demonstrar aumento de volume abdominal (por ascite), massa pélvica ou derrame pleural. Nestas situações, os exames de imagem, como ecografia abdominal ou pélvica identificando lesão expansiva ovariana ou anexial, podem aumentar a suspeita e levar ao prosseguimento da investigação. Laparotomia é o método cirúrgico de escolha para diagnóstico e estadiamento dos carcinomas ovarianos, de vez que é fundamental para o diagnóstico anatomo-patológico, o estadiamento e o primeiro tratamento nos casos em que é possível realizar citorredução máxima (ressecção tumoral o mais completa possível).

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os exames de imagem são úteis na investigação inicial de sintomas abdominais persistentes, achados frequentes nas neoplasias ovarianas.



À ecografia, a presença de massa pélvica fixa é muito sugestiva de carcinoma ovariano, especialmente se acompanhada de ascite. Na presença de ascite sem lesão expansiva associada, a citologia positiva para células malignas no líquido de ascite permite o diagnóstico de neoplasia ovariana ou primária peritoneal, cujos tratamentos seguem a mesma indicação.

O estadiamento do câncer de ovário é dependente de intervenção cirúrgica. Os exames de imagem complementam o estadiamento sistêmico e podem incluir ecografia abdominal ou pélvica e tomografias computadorizadas de abdômen, pelve e tórax. Entretanto, cirurgia é o principal método para diagnóstico, estadiamento e tratamento nos casos de doença restrita à cavidade abdominal.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os carcinomas epiteliais de ovário podem ser responsáveis pela produção do marcador tumoral CA 125. Esta glicoproteína pode estar presente em concentrações elevadas em pacientes com câncer de ovário, porém isoladamente não é útil como exame de triagem ou diagnóstico, podendo ser válido para o acompanhamento das pacientes em tratamento antineoplásico e durante seu seguimento (17).

Em pacientes com citologia peritoneal positiva para adenocarcinoma e com dúvidas sobre a origem primária tumoral, a razão entre os marcadores tumorais CA 125 e CEA acima de 25 pode ser útil para afastar o diagnóstico de tumores de origem gastrointestinal metastáticos para o peritônio (18).

4.4 ESTADIAMENTO

O estadiamento é determinado pelas classificações internacionais FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) e UICC (*União Internacional contra o Câncer*) (19,20,21).

Estágio I (EC I)

O tumor é limitado ao(s) ovário(s).

- » IA: Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.
- » IB: Tumor limitado aos dois ovários, cápsulas intactas, ausência de tumor nas superfícies ovarianas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.
- » IC: Tumor limitado a um ou aos dois ovários associado a qualquer das seguintes características: ruptura de cápsula, presença de tumor na(s) superfície(s) ovariana(s), presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

Obs.: A presença de ascite não afeta o estadiamento, exceto se houver células malignas.

Estágio II (EC II)

O tumor acomete um ou ambos os ovários e há extensão para a pelve.

- » IIA: Tumor com extensão ou implantes no útero ou nas trompas de Falópio. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.
- » IIB: Tumor com extensão para ou implantes em outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.
- » IIIC: Tumor nos estágios IIA ou IIB. Presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

Estágio III (EC III)

O tumor acomete um ou os dois ovários com implantes peritoneais microscópicos confirmados fora da pelve. Metástases na superfície hepática significam EC III. Tumor limitado à pelve verdadeira, mas com extensão maligna histologicamente documentada para intestino delgado ou omento.

- » IIIA: Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico).
- » IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com até 2 cm de diâmetro.
- » IIIC: Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm de diâmetro ou metástases em linfonodos regionais.

Estágio IV (EC IV)

O tumor acomete um ou os dois ovários e apresenta metástases à distância. Se houver derrame pleural, deve ser documentada a presença de células malignas para confirmar tratar-se de EC IV. Metástase(s) no parênquima hepático determina(m) EC IV.

Grau de diferenciação tumoral (escore baseado na avaliação microscópica tumoral) (20,21)

Além do estágio, a definição do grau de diferenciação tumoral ao exame histopatológico também é determinante da terapêutica a se adotar. Os graus de diferenciação subdividem-se em:

- » Gx: O grau de diferenciação não pode ser avaliado.
- » G1: Tumor bem diferenciado (baixo grau)
- » G2: Tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário)
- » G3: Tumor pouco diferenciado (alto grau)
- » G4: Tumor indiferenciado (alto grau)

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento do câncer ovariano pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estadiamento inicial e da evolução da neoplasia. Nos casos de potencial curativo (EC I a III), a interação multidisciplinar com envolvimento do cirurgião e do oncologista clínico é de extrema importância, pois o tratamento, além da intervenção cirúrgica, pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante.

5.1 CIRURGIA

Cirurgia primária

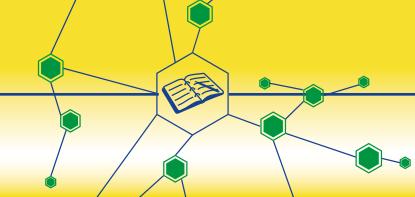
A cirurgia padrão para o estadiamento e tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário deve, preferencialmente, ser realizada por equipe experiente em tumores pélvicos. Compreende histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, avaliação e biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocôlicas, peritônio pélvico, amostragem de linfonodos pélvicos e para-aórticos, além de lavagem peritoneal para pesquisa de células malignas (quatro lavados: diafragmático, dos lados direito e esquerdo do abdômen e da pelve). Para pacientes com histologia mucinosa, também é recomendada apendicectomia (4,22).

Nos estágios EC IA e IB, G1 ou G2 (tumor bem ou moderadamente diferenciado), é recomendado tratamento cirúrgico isolado. Em pacientes em idade fértil que desejem gestar e apresentem tumores bem diferenciados, a salpingo-ooforectomia unilateral pode ser considerada uma opção devido ao baixo índice de recidiva nestes estágios e com este grau de diferenciação (23).

O objetivo da cirurgia, além do estadiamento, é realizar uma ressecção tumoral completa preferencialmente e, quando não for factível, deixar o mínimo de tumor macroscópico na cavidade abdominal, com lesões de diâmetro máximo de 1 a 2 cm. A classificação da cirurgia está relacionada ao grau de citorredução alcançada, ou seja, de acordo com a presença e o tamanho das lesões residuais: citorredução máxima ou completa identifica uma ressecção completa, sem tumor residual visível; citorredução ótima significa permanência de lesões de diâmetros de 1 mm até 1 cm; citorredução subótima corresponde aos casos de doença residual com mais de 1 cm. O grau de citorredução primária depende de fatores como idade e performance clínica da paciente, experiência da equipe cirúrgica e volume e apresentação do tumor.

Os parâmetros utilizados para definição de citorredução ótima podem variar de acordo com o centro e os estudos publicados. O ponto de corte de 2 cm para o tamanho de lesão residual máxima vem sendo questionado, e estudos mais recentes estão sugerindo que o nível padrão seria 1 cm (24). Adotando-se este conceito, atualmente, nos centros de tratamento especializados, nos casos em que a avaliação pré ou transoperatória sugere que será impossível alcançar uma citorredução ótima, procede-se somente à coleta de fragmentos para biópsia e encaminhamento das pacientes para quimioterapia prévia (25).

A ressecção primária completa tem impacto positivo no prognóstico das pacientes, tanto em termos de sobrevida livre de progressão (SLP) quanto de sobrevida global (SG). Este impacto positivo pode ser observado mesmo em pacientes com EC IV, independentemente do sítio da metástase à distância (26).



Quando pacientes tratadas com citorredução completa primária são comparadas com pacientes submetidas a citorredução ótima ou subótima (ou seja, permanência de qualquer volume de doença residual macroscópica) (24), a SG mediana é de 108,6 meses versus 48,3 nos EC IIB-IIIB, de 81,1 meses versus 34,2 meses no ECIIIC e de 54,6 meses versus 24,6 meses no EC IV, respectivamente.

Cirurgia para diagnóstico anatomo-patológico

Nos casos em que a cirurgia padrão não pode ser feita, em especial por ascite volumosa ou por extensão tumoral maciça, nem é possível a realização de biópsia de uma lesão metastática periférica ou a obtenção diagnóstica em exame citológico do líquido peritoneal, o procedimento cirúrgico deve ter o intuito de coletar material para exame citológico ou histopatológico, procedendo-se imediatamente à quimioterapia prévia por 3 ciclos seguida de cirurgia citorreductora máxima (conforme descrito) (24,27).

Cirurgia secundária (*debulking* ou citorredução de intervalo)

Nos tumores que se apresentam em estágios avançados, nem sempre é possível uma cirurgia primária citorreductora ótima, e alguns centros procedem a uma cirurgia subótima. Nestes casos, existe um fundamento teórico para uma segunda intervenção cirúrgica, no intervalo da quimioterapia, com o intuito de ressecção máxima. Contudo, os resultados desta conduta em estudos randomizados são conflitantes (27-30).

Uma revisão sistemática avaliou os 3 principais estudos randomizados com um total de 781 pacientes tratadas com cirurgia subótima primária, 3 ciclos de quimioterapia, seguidos de cirurgia de citorredução e mais 3 ciclos de quimioterapia, ou tratadas com cirurgia primária e quimioterapia por 6 ciclos. Não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa para sobrevida (HR 0,80, IC 95%, 0,61 - 1,06). Entretanto, a análise de subgrupo realizada em 2 dos estudos, nos quais a cirurgia primária não foi realizada por ginecologistas oncológicos ou foi menos extensa, mostrou benefício para a cirurgia citorreductora secundária (HR 0,68, IC 95%, 0,53 - 0,87). A conclusão dos autores foi que a heterogeneidade dos resultados impede uma recomendação definitiva e que a escolha entre cirurgia primária extensa ou quimioterapia prévia seguida de cirurgia de citorredução deve considerar o caso específico da paciente e a disponibilidade de cirurgiões altamente treinados (31).

Cirurgia de *second look*

A cirurgia de *second look* seria a realizada após o término da quimioterapia adjuvante, para avaliação da resposta tumoral e ressecção de eventuais lesões residuais. Todavia, este tratamento não acrescenta resultados positivos à sobrevida, estando de modo geral contraindicado (30).

Cirurgia de resgate na recidiva

Para um pequeno subgrupo de pacientes (do universo de cerca de 60% das que apresentarão recidiva da neoplasia) pode ser proposta uma nova abordagem cirúrgica, denominada “citorredução cirúrgica secundária” (32,33).

Centros de referência para o tratamento da doença têm demonstrado aumento de cerca de 50% da sobrevida mediana desde o momento da recorrência (32).

Como esta condição é considerada incurável, é fundamental que a seleção das pacientes no pré-operatório seja criteriosa e que seja possível mensurar com acurácia o volume residual da doença ao fim da cirurgia, pois parece haver benefício apenas para as pacientes nas quais é realizada ressecção completa (32).

5.2 QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia prévia (neoadjuvante ou citorreductora)

Nos casos em que não é possível realizar uma cirurgia primária completa, seja pela condição clínica da paciente, seja pela presença de ascite volumosa ou em razão de extensão tumoral maciça, procede-se à quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) por 3 a 6 ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, no caso de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Ou seja, o número mínimo total é de 6 ciclos

de quimioterapia prévia e adjuvante no caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância (34-36).

A taxa de resposta à quimioterapia de primeira linha é de cerca de 80%, podendo este tratamento auxiliar na busca da citorredução máxima, um dos fatores mais importantes no sucesso terapêutico (34).

Quimioterapia adjuvante

Quimioterapia adjuvante à base de composto de platina (cisplatina ou carboplatina) e taxano (paclitaxel) por 6 ciclos é o tratamento padrão para pacientes tratadas com cirurgia primária em EC IC, II e III (37,38). Em pacientes em EC IA e IB não submetidas a estadiamento cirúrgico adequado, quimioterapia pós-operatória com estes mesmos antineoplásicos pode ser uma opção, e está formalmente indicada se apresentarem tumores G3 (39).

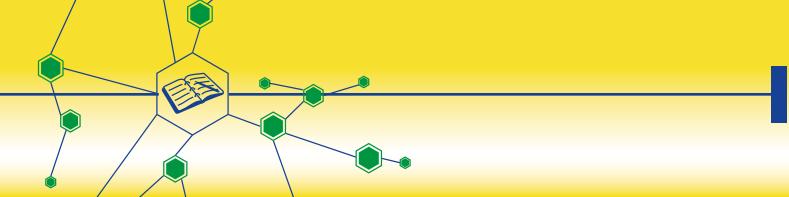
Nos estágios iniciais, em pacientes selecionadas, o uso de composto de platina isoladamente é considerado por alguns como opção, pois em EC I e II esta questão não foi abordada de maneira definitiva. A preferência por terapia combinada com taxano é originária das evidências em EC III e IV, onde é clara a diferença de sobrevida (40).

O composto de platina utilizado não parece interferir nos resultados com relação à sobrevida. Dados disponíveis de 12 estudos de fase III, com um total de 2.219 pacientes avaliadas por metanálise, não demonstraram evidências de diferença na sobrevida, se usada cisplatina ou carboplatina, tanto isoladamente como em esquemas de combinação (41). Entretanto, a combinação de cisplatina (75 mg/m^2) e paclitaxel (135 mg/m^2) em infusão de 24 horas comparada à de carboplatina (AUC 7,5) e paclitaxel (175 mg/m^2) em infusão de 3 horas demonstrou ser um esquema em geral mais tóxico, mas não inferior, em estudo randomizado publicado em 2003, envolvendo 792 pacientes com carcinoma ovariano em EC III em quimioterapia adjuvante. As toxicidades gastrointestinal, renal, metabólica e hematológica (leucopenia de grau 4) foram significativamente mais frequentes no grupo tratado com cisplatina, e trombocitopenia de grau 2 ou mais foi mais comum no grupo tratado com carboplatina (42).

A adição de um terceiro fármaco ao esquema de platina e taxano não parece apresentar benefícios. A adição de gencitabina, por exemplo, além de acrescentar toxicidade ao esquema, demonstrou redução no tempo de sobrevida livre de progressão (43).

Quimioterapia intraperitoneal (IP)

A instilação de quimioterápico intraperitoneal (IP) resulta, teoricamente, em altas concentrações do fármaco no meio intraperitoneal e relativamente altas concentrações sanguíneas. Em modelos pré-clínicos, as moléculas de cisplatina foram capazes de penetrar aproximadamente 4 mm nos tecidos tumorais, portanto, para o resultado ideal, seria necessária uma citorredução ótima ou completa antes da aplicação (44). Apesar de resultados de ensaios clínicos randomizados avaliando quimioterapia IP adjuvante à base de cisplatina terem demonstrado melhora na SLP e SG, este tratamento ainda gera controvérsias. Os maiores estudos publicados foram conduzidos por grupos cooperativos americanos (GOG-172, GOG-114 e SWOG-8501/GOG-104). Somente o GOG-172 e o GOG-114 avaliaram como controle o tratamento considerado padrão, com paclitaxel e cisplatina por via intravenosa (IV). Além destes estudos norte-americanos, somente um estudo italiano e outro realizado em Taiwan foram publicados com resultados positivos, nos quais o incremento na SG parece depender de uma citorredução completa. Em metanálise que avaliou os resultados de SLP e SG dos 6 ensaios clínicos randomizados disponíveis até 1996, foi confirmado aumento significativo na SLP e SG. Entretanto, quando retirado da análise o SWOG-8501/GOG-104 (que comparou cisplatina IP (100 mg/m^2) + ciclofosfamida IV (600 mg/m^2) com cisplatina IV (100 mg/m^2) + ciclofosfamida IV (600 mg/m^2), ou seja, não foi usado taxano no esquema IV), os resultados perderam robustez com relação ao impacto na SG (HR = 0,819, IC 95%, 0,662-0,997, $p = 0,028$). Além disso, as altas taxas de complicações associadas à quimioterapia IP interferem na incorporação de seu uso de forma universal. Eventos adversos hematológicos e gastrointestinais de graus 3 e 4 são mais frequentes em pacientes tratadas com quimioterapia IP quando comparados com os das tratadas com quimioterapia IV. Em 24% a 75% das pacientes não foi possível completar o tratamento IP devido a complicações relacionadas ao cateter (45). Entre as principais complicações relatadas estão dor abdominal, sangramento, infecção, peritonite, bloqueio do cateter, vazamento, movimentação e mau funcionamento do dispositivo. Em razão destes fatores, o consenso é que quimioterapia IP associada a quimioterapia IV com paclitaxel e platina pode ser uma opção somente em centros altamente treinados neste tipo de procedimento.



Quimioterapia na recidiva

A escolha do tratamento na recidiva depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão: se a recidiva ocorrer em 6 meses ou mais, as pacientes são consideradas sensíveis; se ocorrer em menos de 6 meses, resistentes; e se não houver resposta ou progressão tumoral durante a quimioterapia, refratárias. A resistência ao tratamento prévio com composto de platina é importante fator prognóstico e preditivo.

» Doença sensível à platina

Os resultados sugerem que quimioterapia à base de composto de platina (carboplatina ou cisplatina) é superior aos esquemas sem ele e que a combinação deste com um segundo fármaco pode oferecer vantagem em relação à sobrevida (41). A reintrodução do esquema quimioterápico que associa composto de platina e paclitaxel é uma opção efetiva (41,46,47). A adição de um terceiro fármaco, como gencitabina, doxorrubicina lipossomal ou topotecano, a este esquema, entretanto, não confere benefícios em termos de SLP ou SG (48,49), assim como a inclusão sequencial de topotecano ao esquema de carboplatina e paclitaxel (4 ciclos de topotecano seguidos de 4 ciclos de paclitaxel e carboplatina comparativamente a 8 ciclos de carboplatina e paclitaxel) mostrou-se mais tóxica e sem impacto sobre os resultados de eficácia (50). O uso de cisplatina semanal, em esquema de aumento de dose-intensidade (50 mg/m² por 9 semanas) também não oferece vantagem quando comparado com o esquema tradicional (75 mg/m² a cada 21 dias) (51). Como alternativa ao esquema de paclitaxel e platina, a associação de doxorrubicina lipossomal a carboplatina é uma opção com eficácia similar, porém com perfil de toxicidade diverso: o esquema de taxano e platina está associado a maiores taxas de alopecia (83,6% versus 7%), neuropatia sensorial (26,9% versus 4,9%) e reações de hipersensibilidade (18,8% versus 5,6%) enquanto o esquema de carboplatina e doxorrubicina lipossomal apresenta maiores taxas de náusea (35,2% versus 24,2%), mucosite grau 3 (13,9% versus 7%) e síndrome mão-pé grau 2-3 (12% versus 2,2%) (52,53).

» Doença refratária ou resistente à platina

Pacientes com progressão da doença neoplásica durante o curso ou dentro de 6 meses da finalização da primeira quimioterapia à base de platina representam um grupo heterogêneo. As taxas de resposta nestas circunstâncias variam de 10% a 15% e não estão diretamente relacionadas à sobrevida. O objetivo do tratamento é paliativo e de controle da doença, sendo preferencialmente utilizada monoterapia. Nem todos os antineoplásicos ativos foram avaliados por ensaios clínicos de fase III, em especial os mais antigos, porém podem ser opções válidas de tratamento, uma vez que nenhum medicamento até o momento parece representar avanço significativo, em especial com relação à sobrevida, na doença refratária a composto de platina. Neste caso, as opções são gencitabina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo oral, paclitaxel, fluorouracila e ácido folínico, tamoxifeno ou topotecano, entre outros. A escolha depende da disponibilidade, do perfil de toxicidade, da comodidade e dos custos do tratamento, pois, em relação à sobrevida, não são observadas diferenças (54-61).

Entre as combinações de tratamento avaliadas em estudos de fase III, a associação de trabectedina com doxorrubicina lipossomal demonstrou aumento de cerca de 6 semanas na SLP. Em análise exploratória *post hoc*, o subgrupo de pacientes classificadas como “parcialmente sensíveis à platina” (6-12 meses de intervalo livre de doença após quimioterapia com composto de platina), apresentou aumento na sobrevida mediana de 17 para 23 meses, quando comparado com o subgrupo que fez uso de doxorrubicina lipossomal. Entretanto, esta análise deve ser mais bem avaliada por ensaios com poder e delineamento adequados para a avaliação desta hipótese. Outra crítica ao estudo é que o braço experimental foi comparado com o subgrupo que fez uso de doxorrubicina lipossomal isolada, quando o tratamento padrão seria a associação deste medicamento com platina, já que as pacientes foram consideradas “parcialmente sensíveis à platina”. Ou seja, embora os resultados desta associação sejam promissores neste subgrupo de pacientes, não há, até o presente momento, segurança para seu uso corriqueiro. Os resultados destes estudos não foram suficientes para levar trabectedina à regulamentação pelo FDA (62-65), embora o tenha sido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela European Medicine Agency (EMA).

Tratamento de manutenção ou consolidação

Devido à alta taxa de recidiva do carcinoma ovariano, foram avaliadas estratégias de manutenção de tratamento com a finalidade de observar potenciais mudanças na evolução da doença. O uso de 6 ciclos extras de paclitaxel em pacientes em remissão clínica após quimioterapia com composto de platina e paclitaxel não demonstrou aumento na SLP ou na SG em pacientes tratadas no EC IIB a IV (66,67).

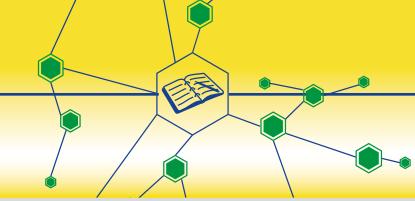
Já a manutenção com 12 ciclos demonstrou aumento na SLP (22 versus 14 meses), mas não na SG (68). Em metanálise de ensaios clínicos para avaliação da manutenção ou consolidação, foi observada uma vantagem marginal na SG (HR 0,84, 95% IC, 0,84-0,99, $p = 0,4$). A suposição teórica é que nenhum estudo individualmente tem poder para detectar esta diferença, e a conclusão geral até o momento é que a vantagem possivelmente não se justifique perante a toxicidade e os custos relacionados ao tratamento de manutenção ou consolidação (69).

A manutenção com bevacizumabe foi avaliada em dois estudos de fase III, o GOG- 218 (70) e o ICON-7 (71). No primeiro, pacientes em EC III com ressecção incompleta ou em EC IV após cirurgia de debulking receberam tratamento complementar com paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos e placebo a cada 3 semanas do ciclo 2 ao 22 (grupo controle), ou paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos mais bevacizumabe (15 mg/kg) do ciclo 2 ao 6, e placebo a cada 3 semanas do ciclo 7 ao 22, ou paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos e bevacizumabe (15 mg/kg) do ciclo 2 ao 22, a cada 3 semanas. A mediana da SLP foi de 10,3 meses no grupo controle, de 11,2 meses no grupo com bevacizumabe por 5 ciclos concomitantemente ao paclitaxel e carboplatina e 14,1 meses no grupo de manutenção com bevacizumabe. Não houve diferença na SG.

O estudo ICON-7 avaliou dois regimes em pacientes em EC I ou em IIA G3 ou de células claras e em IIB a IV após cirurgia: paclitaxel (175 mg/m^2) e carboplatina (AUC 5-6) a cada 21 dias por 6 ciclos versus este mesmo esquema associado a bevacizumabe (7,5 mg/kg) concomitante a cada 21 dias por 5 ou 6 ciclos e continuado por 12 ciclos adicionais ou até a progressão da doença. A mediana da SLP foi de 17,3 meses para o tratamento padrão e de 19 meses para o grupo em uso continuado de bevacizumabe. Os dados da SG não foram publicados.

Os estudos de fase III com bevacizumabe publicados até o momento compararam o tratamento atual considerado padrão (6 ciclos de paclitaxel e carboplatina) versus tratamento de manutenção por no mínimo mais 12 ciclos com bevacizumabe. Não houve braço com tratamento de manutenção com quimioterapia padrão para comparação. Quando bevacizumabe foi adicionado concomitante ao tratamento padrão, por no máximo 6 ciclos, a comparação não demonstrou diferença na SLP. Utilizando os dados disponíveis na literatura, acima expostos, pode-se observar que as diferenças na SLP são de curta duração, não sendo esperadas diferenças na SG.

Devido ao risco aumentado de efeitos adversos graves, como perfuração intestinal, hemorragia, hipertensão arterial e retardo na cicatrização (72), existe uma preocupação em âmbito mundial com a avaliação de segurança e da relação de custo-efetividade de tais tratamentos. Com base nos resultados do estudo GOG-218, o grupo da Universidade de Ohio estimou, através de um modelo simplificado, os custos potenciais associados com a adição de bevacizumabe no tratamento do carcinoma ovariano, considerando estimativas de custos com os medicamentos e com os tratamentos de perfurações intestinais fatais e não fatais. Utilizando amostra de 600 pacientes, com risco de perfuração de 1,2%, os resultados demonstraram que os custos com o esquema padrão seriam de cerca de 2,5 milhões de dólares versus 21,4 milhões de dólares no grupo de tratamento com 6 ciclos de bevacizumabe contra 78,3 milhões de dólares no grupo de manutenção com bevacizumabe. Apesar da controvérsia relacionada ao tema, tradicionalmente, na avaliação de custo-efetividade, é utilizada a razão custo-efetividade incremental (ICER) inferior a 50 mil dólares por ano de vida salvo. A estimativa utilizada levaria a uma ICER de 479.712 mil dólares por ano de vida salvo livre de progressão no grupo tratado com bevacizumabe por 5 a 6 ciclos e de 401.088 mil dólares para o grupo de manutenção (73). Concluindo, a adição de bevacizumabe ao tratamento padrão não demonstrou ser custo-efetiva, e seu benefício em termos de prolongamento da SLP, quando consideradas a curta duração do efeito e a toxicidade inerente, parece não representar avanço clínico significativo no tratamento do câncer de ovário.



6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÉUTICA

Após o término do tratamento primário para o câncer epitelial de ovário, é de interesse avaliar se houve resposta completa (RC) por tomografia abdominal total e, no caso de doença metastática extra-abdominal pré-existente, tomografia também de tórax. O uso do marcador CA 125 é amplamente difundido como avaliação de resposta e doença persistente. Entretanto, cerca de 50% das pacientes com valores normais de CA 125 após a quimioterapia apresentam doença residual se avaliadas por cirurgia de *second look* (74).

Em 70% dos casos, o aumento dos níveis de CA 125 precede os sinais e sintomas de recorrência em 3 a 5 meses (75), o que levou à ampla incorporação de sua dosagem a cada 3 meses como parte do acompanhamento oncológico. Entretanto, quando comparado o tratamento imediato na vigência da elevação do marcador com postergação somente na ocorrência de sintomas ou sinais, não foi observada melhora na SG ou na qualidade de vida como resultado de uma detecção precoce da recidiva. A qualidade de vida deteriorou nos dois grupos, mas ocorreu 2,6 meses antes no grupo tratado “antes”, efeito correlacionado com a toxicidade da quimioterapia, especialmente fadiga. Desta forma, com os tratamentos atuais, a avaliação clínica e sintomática a cada 3 a 4 meses parece apresentar o mesmo resultado do acompanhamento com exame físico, exames laboratoriais e de imagem, não se justificando a dosagem de CA 125 na rotina de acompanhamento das pacientes.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Durante a quimioterapia, a cada ciclo a paciente deve ser avaliada com relação a sintomas e sinais clínicos de toxicidade e de neutrotoxicidade e ser submetida a exames laboratoriais (hemograma, plaquetometria e dosagem sérica de creatinina).

A quimioterapia adjuvante consiste de um total de 6 ciclos. Quando utilizada quimioterapia prévia, o esquema mais empregado é o de 3 ciclos antes da cirurgia e 3 ciclos após.

O tratamento paliativo é realizado de acordo com a resposta objetiva e o benefício clínico obtido, devendo ser interrompido na vigência de progressão da doença. A progressão da doença é definida por meio de exames de imagem (tomografia, radiografia ou ecografia, de acordo com o exame de primeira avaliação das lesões), com aumento de 25% no tamanho de pelo menos uma lesão (no caso de existirem lesões mensuráveis para avaliação por exames de imagem) ou surgimento de nova(s) lesão(ões) de caráter neoplásico, ou aumento ou surgimento de ascite maligna. Neste caso, outra opção terapêutica deve ser indicada, ou mudança do esquema quimioterápico ou somente cuidados paliativos no caso de pacientes com doença resistente e toxicidade elevada, com pobre *performance status*. Os exames de reavaliação devem ser realizados a cada 3 a 4 ciclos de quimioterapia ou quando houver sintomas ou sinais clínicos de progressão que possam indicar necessidade de mudança de tratamento.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O acompanhamento das pacientes após o término do tratamento e em remissão completa é realizado rotineiramente com avaliação clínica a cada 3 a 4 meses nos primeiros 3 anos (anamnese e exame clínico). Há evidências de que uma detecção precoce de recidiva, com os tratamentos atualmente disponíveis, não corresponde a aumento de sobrevida, e sim à piora da qualidade de vida (75). Nos quarto e quinto anos de seguimento, a frequência de reavaliações médicas recomendada é bianual e, após, anual.

Nas pacientes que não alcançam remissão completa, o seguimento deve ser feito com base nas manifestações clínicas, e os exames laboratoriais e de imagem devem ser solicitados conforme os sintomas e sinais apresentados pela paciente.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina (trompa de Falópio) devem ser atendidas em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar acompanhamento.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento das pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes.

Exceção feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário e da tuba uterina:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

- » 03.04.02.027-3 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 1a linha
- » 03.04.02.028-1 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 2a linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE OU CITORREDUTORA) – ADULTO

- » 03.04.04.014-2 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 1a linha
- » 03.04.04.013-4 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 2a linha

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- » 03.04.05.020-2 – Quimioterapia Adjuvante de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (em estágio IA ou IB com grau G3 ou G4/estágio IC ou II/estágio III ou estágio IV sem doença residual pós-operatória)
- » Há ainda o procedimento 03.04.08.006-3 - Quimioterapia Intracavitária, sem especificação de finalidade.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ovário. Disponível em:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario>.
2. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295-303.
3. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med*. 1994;121(2):124-32.
4. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992;136(10):1184-203.
5. Gotlieb WH, Baruch GB, Friedman E. Prophylactic oophorectomy: clinical considerations. *Semin Surg Oncol*. 2000;19:20-7.
6. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):217-24.
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348(17):1625-38.
8. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):641-51.
9. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(4):367-75.
10. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*. 2009;115(3):531-9.
11. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):453-63.
12. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(5):562-94.
13. Walsh CS, Blum A, Walts A, Alsabeh R, Tran H, Koeffler HP, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):516-21.
14. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA*. 1983;250(22):3072-6.
15. Daly M, Obrams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol*, 1998;25(3): 255-64.
16. Eitan R, Levine DA, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Huh JN, Franklin CC, et al. The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer*. 2005;103(7):1397-401.
17. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2010;101(1):13-7.
18. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol*. 1992;13(1-2):18-26.
19. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(8):889-92.
20. Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: NY Springer; 2002, p. 275-84.
21. União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 6a Ed. 2004. p254.
22. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21Suppl 5:v23-v30.
23. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(9):1030-5.

24. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
25. Stashwick C, Post MD, Arruda JS, Spillman MA, Behbakht K, Davidson AS, ET al. Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Nov;21(8):1422-7.
26. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1642-8.
27. Van der Burg ME, Coens C, Van Lent M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. After ten years follow-up interval debulking surgery remains a significant prognostic factor for survival and progression free survival for advanced ovarian cancer: the EORTC Gynaecological Cancer Group Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(Suppl 1):3.
28. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(2):142-6.
29. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Pearson C, Olt G, Rubin SC et al. A phase III randomised study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group Study. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2002; vol 21(Pt 1):201a.
30. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Pearson C, Olt G, Rubin SC et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2489-97.
31. Tangjittgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD006014.
32. Chi DS, McCaughtry K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 2006;106(9):1933-9.
33. Salani R, Santillan A, Zahirak ML, Giuntoli RL 2nd, Gardner GJ, Armstrong DK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*, 2007;109(4):685-91.
34. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
35. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1070-6.
36. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2315-20.
37. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(1):1-6.
38. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):699-708.
39. Elit L, Chambers A, Fyles A, Covens A, Carey M, Fung MF. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004;101(9):1926-35.
40. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(22):1655-63.
41. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian*

- Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer*. 1998;78(11):1479-87.
42. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D; Gynecologic Oncology Group, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003; 21(17):3194-200.
43. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4162-9.
44. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(3):561-70.
45. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.
46. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1494-7.
47. Gronlund B, Høgdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83:128-34.
48. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1419-25.
49. Bolis G, Scarfone G, Raspagliosi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer*. 2010;46(16):2905-12.
50. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(20):1547-56.
51. Fruscio R, Garbi A, Parma G, Lissoni AA, Garavaglia D, Bonazzi CM, et al. Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(4):347-51.
52. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323-9.
53. Markman M, Moon J, Wilczynski S, et al. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):323-5.
54. Omura GA, Brady MF, Look KY, Averette HE, Delmore JE, Long HJ, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2843-8.
55. Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, McGuire WP, Edmonds P, Pearl ML, et al. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010;119(3):444-50.
56. 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(2):405-10.
57. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ.. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312-22.

58. Wilailak S, Linasmita V. A study of pegylated liposomal Doxorubicin in platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Oncology*. 2004;67(3-4):183-6.
59. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2183-93.
60. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811-8.
61. Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M, Skeie-Jenssen T, de Pont Christensen R, Åvall-Lundqvist E, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Onco*. 2008;26(15S):5508.
62. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol*. 2011; 22:49-58.
63. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22:39-48.
64. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-14.
65. Cannistra SA. Evaluating new regimens in recurrent ovarian cancer: how much evidence is good enough? *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3101-03.
66. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4642-8.
67. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Wang X, Zou J, Han X, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2010;(9):CD007414.
68. Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol*. 2009;114(2):195-8.
69. Hess LM, Rong N, Monahan PO, Gupta P, Thomaskutty C, Matei D. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2010;116(22):5251-60.
70. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
71. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
72. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):559-68.
73. David E Cohn, Kenneth H Kim, Kimberly E Resnick, David M O'Malley, Michael Straughn Jr. At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1247-51.
74. Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, O'Malley DM, Straughn JM Jr. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obst Gynecol*. 1985;151:981-6.
75. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol*. 1996;7(4):361-4.

TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE

Portaria SAS/MS nº 115, de 10 de fevereiro de 2012.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do tratamento específico com o Mesilato de Imatinibe (inibidor da tirosinoquinase) para os doentes de leucemia linfooblástica aguda com translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph), foram realizadas buscas nas bases descritas a seguir. O período considerado inclui desde o ano de 1998 até fevereiro de 2011.

Na base Medline/Pubmed: “*Imatinibe, Tyrosine kinase inhibitor*” (Substance Name) AND “*Acute Lymphoblastic Leukemia Philadelphia chromosome positive*” (Mesh) limitadas a “*children, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article*”.

Na base Scielo: “*Imatinibe, Inibidor da Tirosinoquinase*” e “*Leucemia Linfoide Aguda com cromosoma Philadelphia positivo, em crianças*”, limitadas a artigos originais.

2 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA) é o câncer mais freqüente na faixa etária pediátrica. Cerca de 2% a 3% de todas as crianças e adolescentes com LLA apresentam a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph+). Altas taxas de falha indutória são relacionadas com esta mutação, configurando-se como fator de risco para o insucesso terapêutico (1,2,3). Em vários estudos internacionais com doentes de LLA e maus respondedores à terapia de indução, a translocação Ph+ estava presente em cerca de 20% dos casos (1,2,3). Possivelmente, os pacientes com leucemia linfooblástica aguda Ph+ necessitam de quimioterapia mais intensiva. Em muitos protocolos de pacientes adultos com LLA Ph+, uma estratégia utilizada tem sido a combinação do Mesilato de Imatinibe à terapia de indução, levando a taxas de remissão completa sem precedentes, acima de 90% (4-7). Em recente estudo do Children’s Oncology Group (COG) envolvendo crianças e adolescentes com LLA Ph+ (COG AALL0031), foram alcançadas elevadas taxas de Sobrevida Livre de Eventos (SLE) em 1 ano da ordem de $95,8\% \pm 4,3\%$ para aqueles pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia acrescida do uso prolongado de Imatinibe, comparativamente a $96,7\% \pm 3,5\%$ para aqueles que foram intensivamente tratados com quimioterapia mais Imatinibe e que adicionalmente, receberam o transplante de medula óssea (8). Estudos anteriores do COG para este grupo de pacientes tratados com quimioterapia intensiva sem Imatinibe registraram taxas de SLE em 1 ano de $65,7 \pm 6,4\%$ ($p=0,006$) e em 3 anos, de $35\% \pm 4\%$, comparativamente a taxas de SLE em 3 anos de $80\% \pm 11\%$ com o uso do Imatinibe associado à quimioterapia intensiva ($p < 0,0001$) (8). A SLE em 3 anos no estudo COG AALL0031, com o uso contínuo do Imatinibe à quimioterapia intensiva foi de $88\% \pm 11\%$, comparativamente a $57\% \pm 22\%$ para os pacientes com transplante de medula óssea de doador aparentado. Não houve toxicidade significativa associada à adição do Imatinibe na dose de 340mg/m²/dia (8). O uso contínuo do Imatinibe por 280 dias antes da terapia de manutenção, proporcionou neste estudo americano, os melhores resultados (8). Todos os pacientes incluídos neste estudo tomaram o Imatinibe durante toda a terapia de manutenção.

Consultores: Sílvia Regina Brandalise e Jane de Almeida Dobbin

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Pesquisadores do Grupo BFM relataram os resultados do tratamento em pacientes pediátricos com LLA Ph+ e demonstraram que aqueles pacientes que responderam adequadamente à pré-fase com prednisona, sobreviveram sem transplante. A SLE em 4 anos num tempo de análise ajustado ao transplante foi de $33\% \pm 9\%$. A análise da probabilidade de sobrevida em 4 anos revelou que o transplante alógeno de doador compatível trouxe o melhor benefício aos pacientes LLA Ph+, com sobrevida de $85\% \pm 10\%$, sendo para os doentes tratados somente com quimioterapia de $46\% \pm 8\%$. Os pacientes transplantados com medula de doador não relacionado ou de doador relacionado parcialmente compatível tiveram uma sobrevida em 4 anos de somente $19\% \pm 15\%$. Estes resultados estão de acordo com as publicações de meta-análise do *Intergroup LLA Ph+2*.

Grandes grupos internacionais pediátricos de estudo da LLA em crianças decidiram em 2001 introduzir o Mesilato de Imatinibe acrescido a um esquema comum de pós-indução, baseado nos elementos dos estudos atuais BFM e AIEOP (10). O consenso europeu decidiu que os pacientes bons respondedores à prednisona no dia 8 ou medula M1/M2 no dia 15, ou medula M1 no dia 21, e remissão completa após indução seriam randomizados para receber ou não o Imatinibe em adição à terapia pós-indução. O Imatinibe, na dose de 300mg/m², inicia-se no Dia 8, sendo preconizado durante todo o tratamento da leucemia, sem interrupção. Em contraste, todos pacientes maus respondedores receberiam o Imatinibe. Este estudo teve definida a recente interrupção do sorteio para o braço sem Imatinibe, em virtude do maior número de eventos desfavoráveis. A Sobrevida Livre de Doença (SLD – sobrevida sem evidência da leucemia) em 3 anos no grupo que recebeu o Imatinibe foi de $75,2\% \pm 7,0\%$, comparativamente a $56,4\% \pm 9,1\%$ no grupo sem este medicamento (11).

Resultados semelhantes foram registrados nos diferentes grupos internacionais de tratamento da leucemia pediátrica LLA Ph+, no período de 1995 a 2005, sem o uso do inibidor da tirosinoquinase, nos quais as taxas da SLE em 7 anos foram de $34,2\% \pm 3,7\%$ para os pacientes com quimioterapia e de $43,5\% \pm 2,9\%$ para os que adicionalmente foram transplantados de medula óssea (12). Na era do Imatinibe, o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) em pediatria continua a evoluir, sendo consenso, entre 32 centros pediátricos dos Estados Unidos e Canadá, a recomendação do uso do inibidor da tirosinoquinase nesta doença (13). A utilização do Imatinibe, embora recomendada por seis meses após o transplante de medula óssea, não mostrou benefício até o momento (14).

Potenciais implicações clínicas de várias anormalidades citogenéticas secundárias encontradas em 61% dos pacientes com LLA Ph+ podem ter impacto prognóstico (10). As mais freqüentes alterações não randômicas encontradas foram as deleções do cromossoma 7 (em particular 7p) e 9p, como também, um cromossoma Ph+ adicional e hiperdiploidia. Os pacientes com perdas do cromossoma 7, 7p ou 9p tiveram pior SLE comparativamente àqueles com outras anormalidades, como ganhos de um cromossoma Ph+, hiperdiploidia com mais de 50 cromossomas ou nenhuma aberração secundária ($p = 0,003$).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

» C91.0 Leucemia Linfobástica Aguda

4 DIAGNÓSTICO

Classificação da Organização Mundial da Saúde da Leucemia Linfoblástica Aguda

Para todos os pacientes com leucemia linfoblástica aguda é indispensável a realização dos exames citomorfológicos, das citoquímicas e imunofenotipagem. O exame citológico do aspirado de medula óssea com microscopia de luz, usando técnicas padronizadas de coloração, é da mais alta importância. A adição da citometria de fluxo melhorará a acurácia diagnóstica, especialmente dos subtipos menos comuns de LLA e LMA (por exemplo LMA MO) e distinção da LLA B ou T-derivada (15).

Revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2008 (16), definiu duas alterações no diagnóstico e classificação dos neoplasmas de células precursoras B e T: 1. A nomenclatura mudou de “leucemia linfooblástica B/linfoma” e “leucemia linfooblástica de precursor T/linfoma” para “Leucemia linfooblástica B/linfoma” e “Leucemia linfooblástica T/linfoma”; 2. A Leucemia linfooblástica B/linfoma foi subdividida em sete entidades distintas, definidas principalmente por anormalidades cromossômicas recurrentes e específicas; casos de LLA-B com falta destas anormalidades serão considerados como “não especificadas”. A seguir, descrevem-se os critérios diagnósticos para a Leucemia linfooblástica B/linfoma, Leucemia linfooblástica T/linfoma e leucemias agudas de linhagem ambígua (16). A LLA-B não deverá ser usada para a Leucemia/linfoma de Burkitt, por ser este uma neoplasia maligna de células maduras.

Como raramente a LLA se apresenta com baixa contagem dos blastos, o diagnóstico de LLA deverá ser rejeitado caso haja menos de 20% de blastos na medula óssea, até que haja evidência definitiva que confirme o diagnóstico. Entretanto, no caso incomum de que o paciente se apresente com menos de 20% de linfoblastos na medula óssea e sem nenhuma evidência de massa extramedular, mas demonstra uma das conhecidas anormalidades citogenéticas recurrentes associadas com LLA (ver abaixo), ele poderá ser considerado como tendo leucemia linfooblástica. Entretanto, o achado de menos de 20% de linfoblastos inequívocos na medula óssea deve prontamente indicar a pesquisa do linfoma linfooblástico em localização extramedular (16). No caso da leucemia linfooblástica B/linfoma numerosos relatos demonstraram que anormalidades genéticas estão associadas com achados clínicos, de imunofenotipagem ou prognóstico único, de forma que eles podem ser considerados como entidades distintas. De acordo com a OMS são elas:

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B/LINFOMA COM ANORMALIDADES GENÉTICAS RECORRENTES

- » Leucemia linfooblástica B/linfoma com t(9;22) (q34;q11.2); *BCR-ABL-1*;
- » Leucemia linfooblástica B/linfoma com t(v;11q23); rearranjo *MLL*;
- » Leucemia linfooblástica B/linfoma com t(12;21) (p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX 1)*;
- » Leucemia linfooblástica B/linfoma com hiperdiploidia;
- » Leucemia linfooblástica B/linfoma com hipodiploidia;
- » Leucemia linfooblástica B/linfoma com t(5;14) (q31;q32); *IL3-IGH*;
- » Leucemia linfooblástica B/linfoma com t(1;19) (q23;p13.3); *TCF3-PBX1*;
- » Leucemia linfooblástica B/linfoma, sem outras especificações.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T/LINFOMA

Com relação a leucemia linfooblástica T/linfoma, 50% a 70% dos pacientes apresentam cariótipos normais. As anormalidades recorrentes mais comuns são as translocações que envolvem o lócus do receptor de células T alfa ou delta no ponto 14q11.2, o lócus beta no 7q35 ou o lócus gama no 7p14-15 e que envolve uma lista crescente de genes parceiros. Embora de significado patogênico, estas anormalidades não estão claramente associadas com achados biológicos únicos como visto com algumas anormalidades genéticas associadas à leucemia linfooblástica B/linfoma, e assim as neoplasias de célula T-precursora não são subdivididas de acordo com seus defeitos genéticos (16).

LEUCEMIAS AGUDAS DE LINHAGEM AMBÍGUA

Mudanças recentemente publicadas pela OMS (16) no diagnóstico e classificação da leucemia de linhagem ambígua foram as seguintes: 1. A leucemia anteriormente designada como “leucemia aguda bilineal” e “leucemia aguda bifenotípica” serão agora coletivamente consideradas como “leucemia aguda de fenótipo misto” (MPAL - *Mixed Phenotype Acute Leukemia*); 2. Os critérios que definem os componentes mieloide, T-linfoide e B-linfoide das leucemias agudas de fenótipo misto foram significativamente alterados (veja abaixo); 3. Casos de leucemias agudas com positividade *BCR-ABL1* ou *MLL* podem preencher o critério para MPAL; no caso da doença *BCR-ABL1* positivo, deve-se excluir Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em crise blástica; leucemia de blastos das células *natural killer*/linfoma não é facilmente definida e é considerada como entidade provisional nesta categoria; a maioria dos casos previamente designados como tal, são agora reconhecidos como neoplasmas de blastos plasmocitoides de células dendríticas. As MPAL se classificam em:

- » Leucemia aguda indiferenciada
- » Leucemia aguda de fenótipo misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- » Leucemia aguda de fenótipo misto com t(v;11q23); rearranjo MLL
- » Leucemia aguda de fenótipo misto, B-mieloide, sem outras especificações
- » Leucemia aguda de fenótipo misto, T-mieloide, sem outras especificações
- » Entidade provisional: leucemia linfoblástica/infoma de células natural killer (NK)

As leucemias agudas de linhagem ambígua não mostram uma clara evidência de diferenciação ao longo de uma única linhagem. Em alguns casos, nenhum antígeno linhagem-específico está presente, enquanto que em outros os blastos expressam抗ígenos de mais de uma linhagem em tal grau que não é possível definir a leucemia em uma categoria específica linhagem-relacionada. Numa tentativa de clarificar a definição deste grupo de doenças e para simplificar seu diagnóstico, a 4^a edição da Classificação da OMS não somente coloca as leucemias agudas de linhagem ambígua num capítulo distinto daqueles da LMA e LLA, mas significantemente altera os critérios para definir o maior subgrupo destes casos - aqueles que expressam抗ígenos de mais de uma linhagem. No caso específico de leucemia aguda com o cromossoma Ph+ ou a fusão BCR-ABL1, se as exigências para se definir a população de blasto para mais de uma linhagem forem preenchidas, o diagnóstico de MPAL com t(9;22)(q34;q11.2) poderá ser feito, desde que se exclua a fase blástica da LMC (16).

São necessários para o diagnóstico da leucemia aguda a realização dos exames citomorfológicos do sangue periférico, da medula óssea e do líquor, das citoquímicas e de imunofenotipagem. A adição da citometria de fluxo melhorará a acurácia diagnóstica, para a distinção da LLA B ou T-derivada^{15e}, na identificação dos subtipos menos comuns de LLA e LMA (por exemplo LMA M(0)). De acordo com a nova Classificação da OMS, a citogenética torna-se obrigatória para a definição dos subgrupos específicos, com ênfase na presença do cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) e do gene MLL. O diagnóstico citogenético é feito pelo cariotípico convencional, ou pela técnica de Hibridização in situ (FISH) ou por biologia molecular.

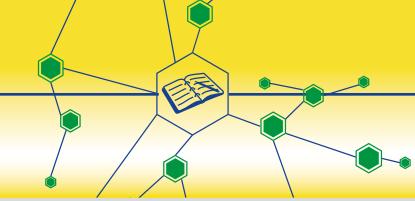
5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no protocolo de tratamento os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- » idade inferior a 19 anos;
- » diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou cromossoma Ph+ ou rearranjo BCL-ABL1 ou diagnóstico de recidiva de leucemia linfoblástica aguda com a presença do cromossoma Ph+;
- » possibilidade de comparecimento às consultas e de realização de exames laboratoriais periódicos; e
- » comprometimento de adolescentes em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia antineoplásica.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- » Paciente que não apresentar a presença do cromossoma Ph+ devidamente comprovada por exame genético ou molecular; ou
- » paciente com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada.



7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que os doentes sejam atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

8 TRATAMENTO

8.1 FÁRMACO

O Imatinibe é um derivado da fenilaminopirimidina e um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão *BCR-ABL* (oncoproteína), o produto do cromossoma Philadelphia. O Mesilato de Imatinibe também possui alta atividade de bloqueio da atividade da tirosinoquinase do c-kit (receptor do fator stem-cell - SCF) e do receptor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF). A capacidade do Imatinibe de inibir a atividade da tirosinoquinase do *BCR-ABL* está relacionada com sua ocupação no local da quinase na proteína, que bloqueia o acesso ao ATP e previne a fosforilação do substrato, inibindo a proliferação celular dependente de Bcr-Abl. O Imatinibe causa a apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam *BCR-ABL* e é bem absorvido após a administração oral; níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração. A vida-média de eliminação do Imatinibe e seu maior metabólito ativo, derivados N-dismetil, é aproximadamente de 18 e 40 horas, respectivamente. Cerca de 95% do Imatinibe são ligados a proteína, principalmente a albumina e glicoproteína alfa-1-ácida. A maior enzima responsável por seu metabolismo é o CYP3A4. Papéis menores no metabolismo são desempenhados pelos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19. Medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas. A eliminação é predominantemente nas fezes, a maioria como metabólitos.

O Mesilato de Imatinibe deve ser integrar a quimioterapia, com toxicidade aceitável, exceto com o metotrexato em altas doses (8,17,18), situação em que terá postergado o seu uso. A dose do Imatinibe é de 340mg/m² (dose máxima diária de 600mg), dose esta que tem atividade biológica e mínimos efeitos colaterais na faixa etária pediátrica. Concomitantemente, deverá ser aplicado um esquema de quimioterapia intensiva de Indução, Consolidação, Reindução e Consolidação Tardia, seguida da terapia de Manutenção prevista pela conduta ou protocolo adotados no hospital. O tempo de exposição ao Imatinibe deverá ser prolongado durante todo o tratamento, com intervalos periódicos de 2 semanas sem este medicamento, após obtenção da remissão citogenética ou molecular.

Recomenda-se a utilização do Imatinibe por mais 6 meses, no caso dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (8,14).

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSE

O Imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de Indução nos pacientes com leucemia linfooblástica aguda com presença do cromossoma Philadelphia positivo, associado ao esquema de quimioterapia intensivo. A dose do Imatinibe é de 340mg/m²/dia, administrada por via oral. Os comprimidos de 100mg ou de 400mg podem ser fracionados e diluídos com água. A proporção de água é de 50ml para cada 100mg. A mistura diluída deverá ser administrada imediatamente após a dissolução completa do medicamento. Recomenda-se a ingestão ao redor de 2h antes de a criança dormir à noite. Administrar em dose única (dose máxima diária de 600mg). Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor. Durante todas as fases previstas na quimioterapia da leucemia linfooblástica aguda, o Imatinibe deverá ser associado, exceto quando houver a concomitância do uso do Methotrexate em altas doses. A contagem das plaquetas deverá ser mantida acima de 20.000/mm³.

8.3 EFEITOS ADVERSOS (4,8,19,20)

Comuns (21%-100%): náusea/diarreia, retenção hídrica, edema periférico, edema periorbitário, mielossupressão (neutrófilos/plaquetas), fadiga, rash, câimbras musculares, artralgia. Retardo do crescimento, principalmente em pacientes impúberes.

Ocasional (5%-20%): febre, tremores e calafrios, síndrome tipo resfriado, dor abdominal, cefaleia, dor no peito, dispepsia/queimação, flatulência, vômitos, zumbidos, insônia, constipação, sudorese noturna, ganho de peso, disgeusia, anemia, anorexia, mialgia, hemorragia, disfagia, esofagite, odinofagia, mocosite/estomatite, tosse, epistaxe, prurido, ascite, neuropatia (motora ou sensorial) e, mais tarde, despigmentação (vitiligo) e alopecia. Diminuição da densidade óssea e aumento do volume da trabécula óssea.

Raros (<5%): angioedema, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, desidratação, elevação das transferases/transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, derrame pleural, edema pulmonar, pneumonite, dispneia, edema pericárdico, dermatite exfoliativa, hemorragia/sangramento sem trombocitopenia de grau 3 ou 4 - incluindo o SNC, olho, pulmão e trato gastrointestinal, conjuntivite, borramento da visão, olho seco, hipocalêmia, hiponatremia, hipofosfatemia, ansiedade, alteração do humor, infecções. De aparecimento mais tardio, a hepatotoxicidade, toxicidade renal, insuficiência renal, rotura esplênica, artrite, osteonecrose, fraqueza muscular (descrita como temporária e nas extremidades inferiores), disfunção do ventrículo esquerdo (secundária a dano nos miócitos), trombose/tromboembolismo.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso do Imatinibe devem ser valorizados e registrados, pois podem contribuir para uma subutilização deste medicamento. O emprego do Imatinibe pode ser mantido na vigência de leve efeito adverso, desde que haja acompanhamento regular com o hematologista/oncologista pediátrico, porém a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige a suspensão do uso, passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do responsável pelo paciente.

8.4 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento da leucemia linfoblástica aguda deve ter duração de 2 anos a 3 anos, conforme a conduta ou protocolo terapêuticos adotados no hospital. Todos os critérios de interrupção do tratamento são descritos para cada protocolo. A reintrodução do Imatinibe a cada etapa do tratamento deve ser após a recuperação das contagens hematológicas, dentro de 2 semanas após a última dose do curso anterior. O tempo total de uso do Imatinibe, associado ao esquema de quimioterapia, deve ser 616 (280 pré-manutenção mais 336 na manutenção) dias. Naqueles pacientes submetidos a transplante de medula óssea, preconiza-se a utilização do Imatinibe por 6 meses após o transplante (8).

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- » Aumento das taxas de Remissão Clínica Completa (RCC);
- » Aumento das taxas de Remissão Medular Citológica;
- » Aumento das taxas de Remissão Citogenética;
- » Aumento das taxas de Remissão Molecular;
- » Diminuição das taxas da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia;
- » Diminuição da indicação do transplante alogeneico;
- » Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) - tempo definido no momento da entrada no estudo/protocolo até a ocorrência do primeiro evento ou último contato (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza, abandono do tratamento e violação major) e da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - ausência de blastos leucêmicos detectados por citologia ao mielograma (estado leucêmico M1) e no exame do líquor, e, adicionalmente, a negatividade da DRM;
- » Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o diagnóstico e a última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

9 MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames basais (antes do início do tratamento):

- » Hemograma com contagem das plaquetas;
- » sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- » dosagem sérica das transferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), Fosfatase alcalina e LDH;
- » dosagem de uréia e creatinina;
- » dosagem dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- » dosagem do ácido úrico;
- » estudo da coagulação sanguínea;
- » exame protoparasitológico e de urina;
- » eletrocardiograma ou ecocardiograma; e
- » radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Para a monitorização laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, dos achados citogenéticos e determinação quantitativa da doença residual mínima (DRM) na medula óssea. Controles periódicos do líquor serão realizados por ocasião das injeções intratecais.

O uso concomitante do Imatinibe com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato e nefrotoxicidade, deve ser cuidadosa e rigorosamente monitorizado. Deve-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitantemente ao Imatinibe. Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por ex. acetaminofeno ou paracetamol, warfarina, derivados azólicos, etc.).

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, freqüência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* resarcidos); a verificação dos percentuais das freqüências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas

específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - O Mesilato de Imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.

NOTA 3 – Em caso de Leucemia Linfoblástica Aguda, o uso do Mesilato de Imatinibe é associado aos outros antineoplásicos do esquema terapêutico e, assim, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda:

- » 03.04.07.001-7 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1^a linha
- » 03.04.07.002-5 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 2^a linha (primeira recidiva)
- » 03.04.07.004-1 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 3^a linha (segunda recidiva)
- » 03.04.07.003-3 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4^a linha (terceira recidiva).

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado nestas Diretrizes.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrappe M, Aricó M, Harbott J, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: Good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998; 92:2730-2741.
2. Aricó M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998-1006.
3. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1496-1503.
4. Champagne MA, Capdeville R, Kralo M, et al. Imatinib mesylate (ST1571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Group phase 1 study. *Blood* 2004; 104: 2655-2511.
5. Towatari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104(12): 3507-12.
6. elannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, Castaigne M, et al. Imatinib and methyl prednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL.AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20(9): 1526-32.
7. De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408-1413.
8. Schultz KR, Bowman P, Slayton W, et al. Improved early event free survival with Imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5175-5181.

9. Manabe A, Gardner HA, Haas AO, Masera M, et al. "Ponte diLegno" Working-Group-Report on International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Viena, Austria, 29 April – May 1st, 2002. Leukemia 2003; 17: 793-803.
10. Gardner H, Haas AO, Masera G, Pui C-H and Schrappe M. "Ponte diLegno" Working-Group-Report on the Fifth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Viena, Austria, 29 April – May 1st, 2002. Leukemia 2003; 17: 798-803.
11. Biondi A. EsPh ALL experience BFM oriented chemotherapy backbone and Imatinib. International BFM 21st Annual Meeting. October 2-4, 2010. Antalya (Belek), Turkey, 2010.
12. Aricó M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. J Clin Oncol 2010 Nov; 28(31):4755-61.
13. Burke MJ, Willer J, Desai S and Kadota R. The treatment of pediatric Philadelphia positive (Ph+) leukemia in the Imatinib Era. Pediatr Blood Cancer 2009; 53: 992-995.
14. Schultz K. A Children's Oncology Group pilot study for the treatment of very high risk acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents (STI-571 (Gleevec) NSC#716051/IND#61135). Study Committee Progress Report AALL0031. Dallas, TX, 2009.
15. Hunger SP, Sung L and Howard SC. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: a proposal. Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 559-565.
16. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rational and important changes. Blood 2009; 114: 937-951.
17. Roy A, Bradburn M, Moorman AV, et al. Medical Research Council Childhood Leukemia Working Party. Early response to induction is predictive of survival in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the Medical Research Council ALL 97 trial. Br J Haematol 2005; 129(1): 35-44.
18. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Blood 2006; 108(5): 1469-77.
19. Mariani S, Giona F, Basciani S et al. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty. The Lancet 2008; 372: 111-112.
20. Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. Blood 2008; 111(5): 2538-2546.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

MESILATO DE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou de seu responsável legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, que apresenta o cromossoma Philadelphia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____

_____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a tomar/fornecer ao meu(minha) filho(a) pode contribuir para trazer as seguintes melhorias:

- » recuperação das contagens celulares,
- » destruição das células malignas e
- » diminuição do tamanho do fígado, do baço e outros locais, decorrentes da destruição dessas células.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » risco de uso no imatinibe na gravidez; portanto, caso o(a) doente engravidar, devo avisar imediatamente o médico;
- » interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antiérgicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;
- » efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos do sangue, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;
- » contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim/meu(minha) filho(a), comprometendo-me a devolvê-lo ao hospital, para que este o devolva à Assistência Farmacêutica da secretaria estadual de saúde, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que eu/meu(minha) filho(a) continuarei/continuará a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretárias de saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento ou do(a) meu(minha) filho(a), desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____ Data: _____

Nome do paciente: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____

Nome de responsável legal: _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável: _____

CRM: _____

UF: _____

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do Mesilato de Imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Ph+ DE ADULTO COM MESILATO DE IMATINIBE

Portaria SAS/MS nº 312, de 27 de março de 2013.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

As bases de dados utilizadas para a elaboração destas Diretrizes foram Medline (via Pubmed), Embase, CRD (Center for Reviews and Dissemination) e Cochrane, consultadas em 15 de janeiro de 2013.

A busca na base Medline com os termos (“Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”(Mesh)) AND “imatinib” (Supplementary Concept) resultou em 267 estudos. Destes, 6 foram selecionados, por tratarem sobre o tratamento de LLA, com especificação de Ph+, com imatinibe.

No Embase, foram encontrados 391 artigos com os termos ‘acute lymphoblastic leukemia’/exp AND ‘imatinib’/exp AND ((english)/lim OR (portuguese)/lim OR (spanish)/lim) AND ((adult)/lim OR (aged)/lim) AND (humans)/lim; dos quais 5 já haviam sido selecionados no Medline.

Na base Cochrane, a busca com o termo *Acute lymphoblastic leukemia* identificou 42 revisões sistemáticas completas, sendo apenas uma de interesse. Contudo, a revisão trata sobre transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico em LLA (sem especificação de Philadelphia positivo), sendo excluída para a elaboração destas Diretrizes.

Já no CRD foram levantados 9 artigos com o termo *Philadelphia chromosome-positive*, porém a maioria relacionada com a leucemia linfooblástica de crianças e, quando relacionado com adulto, relativamente a transplante alogênico e sem referência ao cromossoma Philadelphia.

Os critérios de seleção utilizados foram estudos que abordassem o diagnóstico e a estratégia terapêutica de LLA, especificamente na condição de cromossoma Ph+, com imatinibe. Optou-se por não restringir as buscas por tipo de estudo, como meta-análises e revisões sistemáticas, já que ensaios clínicos randomizados para a LLA Ph+ ainda são preliminares. Dessa forma, foram utilizados estudos prospectivos, revisões da literatura, livros-texto de medicina e diretriz diagnóstico-terapêutica nacional. Assim, foi feita uma busca manual em que foram encontrados 4 capítulos de livro tidos como relevantes pelos autores e uma diretriz nacional de tratamento.

2 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfooblástica ou Linfoide Aguda (LLA) com a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), acomete um subgrupo distinto de 20% a 30% dos adultos e de 2% a 3% das crianças com diagnóstico de LLA (1). O cromossoma Ph é a anormalidade mais significativa no adulto com LLA, cuja incidência aumenta com a idade, chegando a atingir 50% entre os adultos com LLA de linhagem B (2).

Esta anormalidade ocorre pela troca recíproca de genes entre os cromossomas 9 e 22, que resulta na síntese de uma tirosinoquinase anômala, denominada BCR-ABL. Historicamente, pacientes com LLA Ph+ são de mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida livre de doença (SLD) entre 10%-20%. O transplante células-tronco hematopoéticas (TCTH) com doador compatível foi amplamente utilizado como tratamento de consolidação, melhorando essa taxa de SLD para 30%-65% entre os que recebiam o TCTH em primeira remissão completa (RC). Em casos de primeira RC, o TCTH foi curativo em uma pequena proporção de pacientes, com apenas 5%-17% de SLD. A utilização de inibidor

Consultores: Jane de Almeida Dobbin

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

da tirosinoquinase (ITQ) tem revolucionado a terapia das leucemias Ph+. O Mesilato de Imatinibe foi o primeiro ITQ que mostrou uma significativa atividade nessas doenças, embora a duração da resposta tenha sido curta, quando utilizado isoladamente. Efeitos sinérgicos, entretanto, têm sido observados nos resultados dos diversos protocolos clínicos, sugerindo que a inclusão do Imatinibe na quimioterapia da LLA Ph+ resulte na melhora significativa da taxa de remissão, permitindo com isso que mais pacientes possam ser submetidos ao TCTH em primeira RC (3-8).

Pela Classificação da Organização Mundial da Saúde (9), a LLA Ph+ é a Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1. Faz parte da classe das Neoplasias do Precursor Linfoide, subclasse Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C 91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

4 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A avaliação diagnóstica dos doentes compreende:

- » Citemorfologia (se necessário com citoquímica) por microscopia ótica do sangue periférico (SP) ou medula óssea (MO);
- » Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular “seco”;
- » Citemorfologia do líquor;
- » Imunofenotipagem das células blásticas do SP, MO ou líquor; e
- » Identificação do cromossoma Philadelphia no SP ou na MO por exame de citogenética convencional ou FISH, ou do oncogene BCR-ABL por exame de Biologia Molecular.

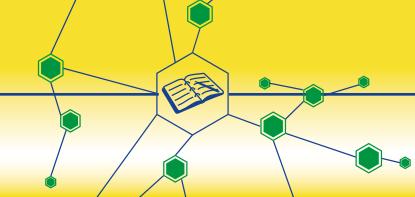
Inexiste um aspecto morfológico ou citoquímico único que distinga a LLA Ph+ de outros tipos de LLA. A imunofenotipagem da LLA B com t(9;22) é tipicamente CD10+, CD19+ e TdT+. A expressão dos抗ígenos mieloídes associados ao CD13 e ao CD33 é frequente. O CD117 é negativo e o CD25+ é fortemente associado à LLA-B Ph+, principalmente nos adultos. Raros casos de LLA t(9;22) são de precursor T (9).

Recomenda-se a realização do exame de histocompatibilidade HLA-DR, ao diagnóstico, para pesquisa de doador aparentado quando o doente tiver idade menor ou igual a 65 anos, ou, quando o doente tiver idade menor ou igual a 60 anos, para pesquisa de doador não-aparentado no REDOME e cadastramento no REREME, conforme Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

A suspeita da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade de 19 ou mais anos - pacientes com menos de 19 anos serão incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe (10); e
- » Diagnóstico de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL; ou
- » Diagnóstico de recidiva de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença do cromossoma Ph ou rearranjo BCR-ABL;



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- » Ausência de comprovação do cromossoma Ph+ ou rearranjo BCR-ABL por exame genético ou molecular; ou
- » Paciente com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes com diagnóstico de LLA devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial, com apoio diagnóstico próprio ou referenciado.

8 TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE (1-8,11-21)

8.1 FÁRMACO

O Imatinibe é um inibidor da atividade da proteína tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL, o produto do cromossoma Philadelphia.

O Mesilato de Imatinibe é bem absorvido após a administração por via interna (“oral”), e níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração.

A maior enzima responsável por seu metabolismo é a CYP3A4; logo, medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou concomitantemente usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO – TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento da LLA Ph+ pode variar com a conduta ou protocolo terapêuticos adotados no hospital, sendo que o imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de indução e manter-se durante todas as fases previstas na quimioterapia.

A ótima dose do imatinibe ainda não é conhecida, pois diferentes estudos, sem grupos comparativos, utilizam doses variáveis entre 400mg e 800mg diários. Entretanto, com taxa de RC sempre acima de 90%, não se justifica omitir o imatinibe do tratamento da LLA Ph+.

Na indução de remissão, o imatinibe tem sido agregado ao esquema de quimioterapia agressiva, apenas aos esteroides ou a esquema de quimioterapia menos intensiva.

No tratamento pós-indução, o TCTH alogênico continua a ser o melhor tratamento, mas os pacientes devem continuar a receber o imatinibe enquanto se verificar o controle da LLA Ph+.

Considerar com isso, a importância da adesão à quimioterapia e do comprometimento das doentes em idade reprodutiva em usar durante toda a terapia antineoplásica método anticoncepcional com eficácia confirmada.

Precisa ser determinado em estudos prospectivos se o imatinibe tem indicação nos casos BCR-ABL negativos pós-TCTH, razão pela qual não se recomenda seu uso neste protocolo.

8.3 TOXICIDADE NO TRATAMENTO COMBINADO COM IMATINIBE – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Um estudo com 20 pacientes que receberam 20 cursos de indução de remissão, 20 cursos de consolidação com o esquema A e 22 cursos de consolidação com o esquema B foram avaliados quanto à toxicidade do tratamento combinado com imatinibe (17). A indução de remissão foi com daunorrubicina EV (50mg/m² no dia 1-3), vincristina EV (2mg nos dias 1,8, 15 e 22), prednisolona oral (60mg/m² no dia 1-28) e L-asparaginase 4.000U/m² intra-muscular (IM) no dia 17-28. Dois pacientes que persistiram com blastos leucêmicos residuais no dia 14 da indução, receberam uma dose adicional de daunorrubruicina 50mg/m². A Consolidação com o esquema A (ciclos 1, 3, 5 e 7) consistiu de

daunorrubicina EV ($50\text{mg}/\text{m}^2$ nos dias 1 e 2), vincristina 2mg EV nos dias 1 e 8, prednisolona oral ($60\text{mg}/\text{m}^2$ no dia 1-14) e L-asparaginase IM ($12.000\text{U}/\text{m}^2$ nos dias 2, 4, 7, 9, 11 e 14). Consolidação com o esquema B (ciclos 2, 4, 6 e 8) consistiu de citarabina EV ($300\text{mg}/\text{m}^2$) e etoposido EV ($75\text{mg}/\text{m}^2$) nos dias 1, 4, 8 e 11. Todos os pacientes receberam profilaxia do sistema nervoso central (SNC) com seis doses de metotrexato intratecal ($12\text{mg}/\text{m}^2$) durante a indução e durante o primeiro ciclo de consolidação. O mesilato de imatinibe oral foi iniciado assim que se obteve o resultado positivo do BCR-ABL pelo RT-PCR. A dose inicial foi de 600mg ao dia por 14 dias durante a indução de remissão e 400mg por 14 dias a partir do dia 1 da consolidação. Após a inclusão de 12 pacientes, o protocolo foi modificado e o imatinibe foi feito durante toda a indução de remissão e durante toda a fase de consolidação. Ao completar a consolidação os pacientes foram programados para o tratamento de manutenção com imatinibe oral durante 2 anos. Todos os pacientes tiveram neutropenia de grau 4 na fase de indução, sendo que 10 deles necessitaram de antibioticoterapia. A despeito da coadministração do imatinibe, o tempo da recuperação medular não foi alterado, independentemente do tempo de administração deste medicamento. Foi observada hiperbilirrubinemia de grau 3 ou mais em 4 pacientes, durante a indução de remissão, mas que foi reversível com a interrupção do imatinibe e da L-asparaginase. Outras toxicidades de grau 3 ou 4 (náusea, epigastralgia, mialgia, alterações das enzimas hepáticas e ganho de peso) foram observadas em poucos pacientes.

O uso concomitante do Imatinibe com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato- ou nefrotoxicidade, deve ser cuidadosamente acompanhado. Devem-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitantemente ao imatinibe. Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por ex., acetaminofeno ou paracetamol, warfarina, derivados azólicos, etc.).

Todos os critérios de interrupção e reintrodução do tratamento devem estar descritos para cada conduta ou protocolo institucionais.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- » Aumento da taxa de Remissão Clínica Completa (RCC).
- » Aumento da taxa de Remissão Medular Citológica.
- » Aumento da taxa de Remissão Citogenética.
- » Aumento da taxa de Remissão Molecular.
- » Diminuição da taxa da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia.
- » Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência do primeiro evento (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza e abandono do tratamento) ou o último contato do doente.
- » Aumento da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência de blastos leucêmicos detectados por citologia no sangue periférico, medula óssea ou em sítio extramedular, ou o último contato do doente.
- » Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o início do tratamento até óbito por qualquer causa ou o último contato do doente, independente da condição clínica na última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

9 MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames antes do início do tratamento com imatinibe:

- » Hemograma com contagem de plaquetas;
- » Sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- » Dosagens séricas das enzimas pancreáticas;
- » Dosagens séricas das transferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL);

- » Dosagem sérica de ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- » Beta-HCG nas mulheres em idade fértil;
- » Estudo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinogênio;
- » Exame parasitológico de fezes;
- » Exame sumário de urina;
- » Eletrocardiograma e ecocardiograma; e
- » Radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Para a monitorização laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, da imunofenotipagem, dos achados citogenéticos e moleculares, idealmente com determinação quantitativa da doença residual mínima (DRM) na medula óssea.

Controles periódicos do líquor serão realizados por ocasião das injeções intratecais previstas na conduta ou protocolo institucionais adotados.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doenças com 19 ou mais anos e diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - O Mesilato de Imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.

NOTA 3 – Em caso de Leucemia Linfoblástica Aguda, o uso do Mesilato de Imatinibe é associado aos outros antineoplásicos do esquema terapêutico e, assim, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adulto, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda:

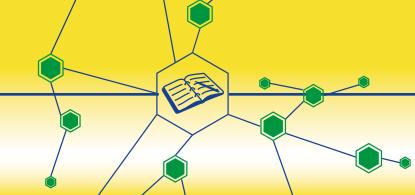
- » 03.04.06.007-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 1^a linha
- » 03.04.06.008-9 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 2^a linha
- » 03.04.06.009-7 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 3^a linha
- » 03.04.06.010-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 4^a linha.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado nestas Diretrizes.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adele K. Fielding – How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – Blood, 2010;116(18):3409-3417.
2. J.M. Rowe and C. Ganzel – Management of acute lymphoblastic leukemia in adults – Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology Association 2011;5(1) pg. 9 - 19.
3. Adele K. Fielding – Current Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia – in HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 231-237, December 2011.
4. Kebriael P, Champlin R, de Lima M and Estey E – Management of Acute Leukemias, In: de Vita Jr. VT et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011, Chap. 131, p. 1928 – 1954.
5. Mourad YRA, Fernandez HF and Kharfan-Dabaja MA – Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors – Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:949-958 (2008).
6. Ryuzo Ohno – Changing Paradigm of the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia – Curr Hematol Malig Rep (2010) 5:213-221.
7. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA et al. – Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Treatment Options - Curr Oncol Rep (2012) 14:387-394.
8. Wendy Stock – Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – Leukemia & Lymphoma, February 2010; 51(2): 188-198.
9. M.J. Borowitz and J.K.C. Chan – B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities – In: S.H. Swerdlow et al. WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, 2008, p.171-175.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS no 115, de 10 de fevereiro de 2012. Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe – Brasília. Diário Oficial da União, de 17 de fevereiro de 2012, No 35, Seção 1.
11. Xavier Thomas & Hervé Dombret – Treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia – Leukemia & Lymphoma, July 2008; 49 (7): 1246-1254.
12. Ryuzo Ohno – Treatment of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic



- Leukemia – Current Oncology Reports 2008, 10:379-387.
- 13. Gruber F, Mustjoki S and Porkka K – Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia – British Journal of haematology (2009), 145, 581-597.
 - 14. Jorge H. Milone & Alicia Enrico – Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – Leukemia & Lymphoma, December 2009; 50(S2):9-15.
 - 15. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D et al. – Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia – Curr Hematol Malig Rep (2011) 6:187-194.
 - 16. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES et al. – Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Current Treatment and Future Perspectives – Cancer 2011; 117:1583-94.
 - 17. Lee KH, Lee JH, Choi SJ et al. – Clinical effects of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – Leukemia (2005), 1509 – 1516.
 - 18. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al. – High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group – J Clin Oncol (2006), 24:460-466.
 - 19. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. – Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) – Blood (2006), 108 (5):1469-77.
 - 20. Ribera JM, Oriol A, González M et al. – Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial – Haematologica 2010; 95(1):87-95.
 - 21. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. – Chemotherapy-Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00 – J Clin Oncol (2010), 28:3644-3652.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE MESILATO DE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou de seu responsável legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento da Leucemia Linfoblástica ou Linfoma Aguda com presença do cromossoma Philadelphia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento integra a poliquimioterapia e pode contribuir para me trazer as seguintes melhoras:

- » recuperação das contagens celulares;
- » destruição das células malignas; e
- » diminuição do tamanho do fígado, do baço e outros locais, decorrentes da destruição dessas células.

Fui também claramente informado(a) sobre as indicações, possibilidades e resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas ("transplante de medula óssea"), sobre o REREME (registro nacional de receptores) e sobre o REDOME (registro nacional de doadores), conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

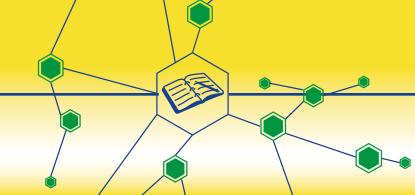
E também fui claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- » risco de uso no imatinibe na gravidez; portanto, caso a doente engravidar, devo avisar imediatamente o médico;
- » interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;
- » efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos do sangue, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;
- » contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo ao hospital para que este o devolva à Assistência Farmacêutica da secretaria estadual de saúde, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que eu continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao tratamento do(a) meu(minha) filho(a), desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não



Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome de responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	

Assinatura do responsável legal ou do paciente

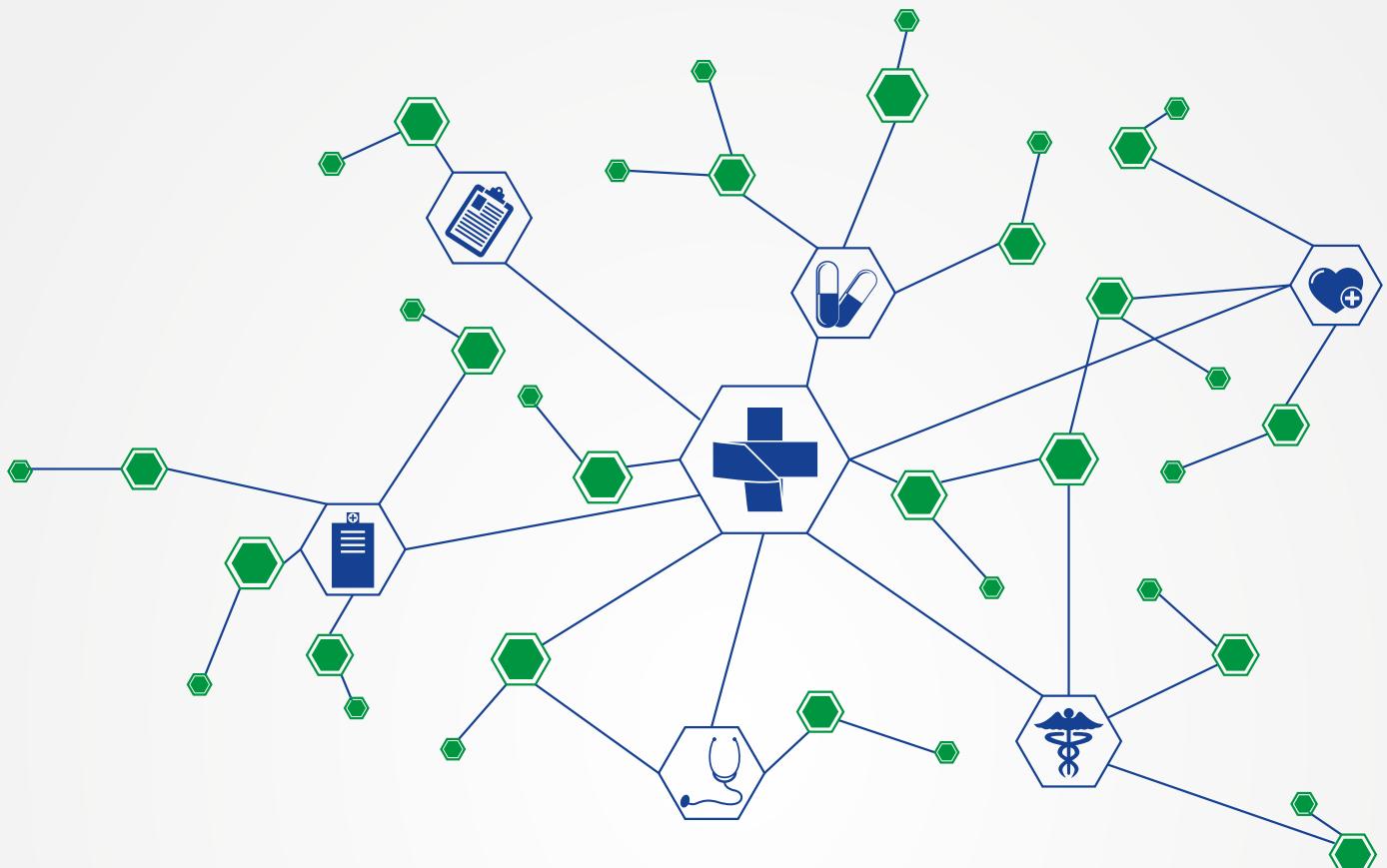
Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Assinatura e carimbo do médico
Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do Mesilato de Imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

262

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas



**CONSULTAS
PÚBLICAS**

264

Consultas Pùblicas

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAS

Consulta Pública SAS/MS nº 18, de 29 de outubro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/08/2014 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para câncer renal de publicações relevantes nos últimos 5 anos (“kidney neoplasms”(MeSH Terms) OR (“kidney”(All Fields) AND “neoplasms”(All Fields)) OR “kidney neoplasms”(All Fields) OR (“renal”(All Fields) AND “cancer”(All Fields)) OR “renal cancer”(All Fields) AND ((Clinical Trial, Phase III(ptyp) OR Meta-Analysis(ptyp)) AND “2009/01/01”(PDAT) : “2014/07/01”(PDAT)). Pesquisa adicional foi feita sem limite temporal nos bancos de dados de revisões sistemáticas com qualidade avaliada (DARE) e revisões Cochrane.

Entre 196 artigos encontrados e selecionados para revisão, foram incluídos 142 estudos clínicos e revisões sistemáticas e não foram considerados 27 artigos sobre pesquisas epidemiológicas sem cunho diagnóstico ou terapêutico; 22 estudos de ciência básica ou pré-clínica; e 15 artigos sobre medicamentos não registrados pela ANVISA. Além disso, foi consultada a diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia para diagnóstico e estadiamento do câncer renal, artigos sobre epidemiologia da doença no Brasil e a publicação do Ministério da Saúde “Manual de Bases Técnicas da Oncologia”. No total, 146 referências foram utilizadas e estão devidamente referidas neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

O câncer renal perfaz 2% a 3% das neoplasias malignas do adulto, com incidência de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas do Brasil, mas é o mais letal dos cânceres urológicos(1,2). O câncer de células renais é mais comum em homens, tendo incidência aumentada entre indivíduos diabéticos, obesos, sedentários ou com histórico familiar dessa doença(3-8), verificando-se em estudos epidemiológicos um efeito protetor para o consumo moderado de bebidas alcoólicas(9,10).

A idade média ao diagnóstico é 64 anos, sendo o câncer renal muito raro em indivíduos com menos de 45 anos e ocorrendo com maior frequência em pessoas com mais de 55 anos. A taxa de mortalidade por neoplasias renais no Brasil em anos recentes (1996-2010) espelhou a tendência global, em que a maioria dos indivíduos acometidos é idosa(2).

O aumento recente verificado na incidência dos tumores renais tem sido atribuído ao uso mais frequente de exames de imagem para avaliação de doentes com queixas abdominais. Massas renais pequenas têm sido identificadas em muitos pacientes sem sintomas atribuíveis ao trato urinário, o que se traduziu não apenas no aumento da incidência de carcinoma de células renais (sobrediagnóstico), mas também no aumento correspondente da incidência de neoplasias renais benignas.

As massas renais são classificadas como sólidas ou císticas. A detecção e caracterização das massas renais são feitas por ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

Consultores: José Carlos de Almeida e Sandro José Martins

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Para a avaliação das massas renais císticas, recomenda-se a classificação de Bosniak(11), a saber:

- » **Classe I:** cisto simples. Conteúdo líquido homogêneo, paredes finas, contornos regulares, sem calcificações, septos, espessamento parietal ou realce pós-contraste. Sem necessidade de investigação adicional.
- » **Classe II:** cisto minimamente complicado. Presença de septos finos (até 2, espessura abaixo de 2 mm), mínima calcificação parietal, conteúdo denso, menor que 3 cm, sem realce pós-contraste. Sem necessidade de investigação adicional.
- » **Classe IIF:** cisto minimamente complicado que requer seguimento. Presença maior número de septos finos (3 ou mais) ou espessamento parietal regular, calcificações grosseiras, conteúdo denso, maior que 3 cm, realce presente e não mensurável pós-contraste. Risco de câncer menor que 5%, pelo que há necessidade de reavaliação por TC ou RM em 6 e 12 meses, e depois anualmente durante 5 anos.
- » **Classe III:** cisto moderadamente complicado. Espessamento parietal regular ou irregular, septos espessos (acima de 2 mm) ou irregulares, com realce pós-contraste. Risco de câncer de até 60%, pelo que se indica intervenção cirúrgica.
- » **Classe IV:** neoplasia cística. Espessamento parietal ou septal grosso, nodular ou irregular, com componente sólido junto à parede ou septos, com realce pós-contraste. Risco de câncer próximo de 100%, razão por que é indicada intervenção cirúrgica.

Inexistem evidências com qualidade suficiente para se recomendar o rastreamento de tumores renais em pacientes assintomáticos (12).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal.

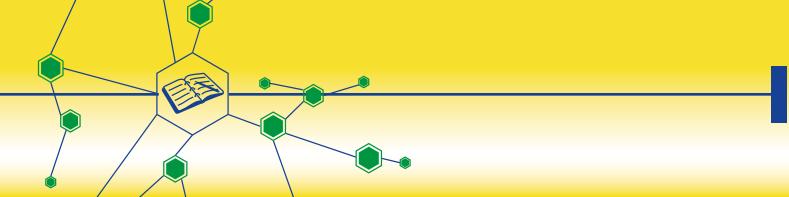
4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

As lesões renais expansivas na sua maioria, sejam sólidas ou císticas, permanecem assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença. Hoje em dia, a maioria dos casos é diagnosticada incidentalmente, pelo uso frequente de exames de imagens indicados para uma variedade de sintomas ou doenças não relacionadas ao câncer. Os tumores renais diagnosticados de forma fortuita perfazem em torno de 75% dos casos e estão associados a melhor prognóstico(13).

Os sintomas incluem dor em flanco, hematúria, massa abdominal palpável, síndromes paraneoplásicas e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do câncer de células renais.

4.1 AVALIAÇÃO POR IMAGEM

Para massas renais sólidas, o critério mais importante para diferenciar lesões malignas é a presença de realce pós-contraste observado à US ou TC(14). No entanto, mesmo massas renais sólidas e captantes de contraste não podem de modo absoluto ser diagnosticadas inequivocamente por métodos de imagem como carcinoma de células renais e, assim, motivar indicação cirúrgica(15). Vários estudos demonstraram que entre 8% e 27% das massas renais sólidas ressecadas cirurgicamente podem ser benignas(16-18). Em uma revisão de 2.770 massas renais sólidas tratadas por nefrectomia radical ou cirurgia poupadora de néfrons, o percentual de lesões benignas foi tanto maior quanto menor o tamanho das lesões, perfazendo 25% das massas inferiores a 3 cm, 30% das massas de menos de 2 cm e 46% das massas inferiores a 1 cm(19).



A TC abdominal e torácica fornece informações sobre a extensão do tumor primário, condição do rim contralateral e presença de metástase(s). Se o resultado da TC for inconclusivo, a RM pode fornecer informações adicionais em relação à massa renal, extensão local e presença de trombo na veia cava. A RM também é indicada para pacientes com alergia ao contraste iodado ou para gestante. A avaliação da presença de trombo tumoral também pode ser realizada por US com Doppler (20).

A arteriografia renal seletiva é útil na seleção de doentes para nefrectomia parcial em portadores de rim único e no planejamento cirúrgico para tumores próximos ao hilo renal, sempre que os achados da TC e RM forem inconclusivos.

Não está estabelecido o papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) no diagnóstico e estadiamento do câncer renal. O exame apresenta baixa especificidade para avaliação do tumor primário, embora pareça contribuir na identificação de metástases (21,22), o que não altera o prognóstico dos casos.

Metástases ósseas e cerebrais são sintomáticas no momento do diagnóstico; assim a cintilografia óssea ou a TC ou RM do crânio estão indicadas apenas na presença de sinais ou sintomas de doença metastática nessas localizações.

4.2 MORFOLOGIA

Biópsias usando agulhas finas (calibre 20 ou mais fino) são precisas no diagnóstico de massas renais, permitindo o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos e, em alguns casos, a determinação do subtipo de carcinoma de células renais e o grau nuclear de Fuhrman(23-26). A punção aspirativa por agulha fina apresenta a vantagem teórica de coletar uma amostra maior de elementos celulares, mas, demonstradamente, possui uma sensibilidade menor (76%). As duas técnicas podem ser usadas de forma complementar, elevando ainda mais a acurácia do procedimento(27-30).

A biópsia renal percutânea assistida por métodos de imagem deve ser indicada antes de terapias termoablativas de massas sólidas, sendo procedimento diagnóstico mandatório para doentes sem diagnóstico histopatológico anterior e para amparar estratégias de conduta expectantes(26). Para as grandes massas renais, em que se antecipa indicação de nefrectomia, não se recomenda a realização prévia de biópsias(31-33).

O carcinoma renal de células claras (CRCC) é o tipo histopatológico mais comum, sendo responsável por aproximadamente 90% dos tumores renais. Há outros dois tipos histopatológicos de câncer renal: carcinoma papilífero (10%-15%) e carcinoma cromófobo (4%-5%). Estes tipos histológicos apresentam características morfológicas, genéticas e moleculares distintas, resultando em doenças de prognóstico variável(34). A presença de áreas de diferenciação sarcomatoide confere um pior prognóstico em qualquer dos tipos histopatológicos.

A estratificação histológica mais usada para tumores renais é a proposta por Fuhrman(20). Observa-se à microscopia convencional o padrão nuclear tumoral quanto ao tamanho do núcleo, regularidade e proeminência do nucléolo:

- » **Grau I:** núcleo arredondado e uniforme, até 10 micrômetro de diâmetro, nucléolo invisível ou pequeno.
- » **Grau II:** núcleo levemente irregular, diâmetro de até 15 micrômetro de diâmetro, nucléolo visível e pequeno.
- » **Grau III:** núcleo moderadamente irregular, diâmetro de até 20 micrômetro de diâmetro, nucléolo grande.
- » **Grau IV:** núcleo irregular e pleomórfico, multilobular, cromatina agrupada e diâmetro maior que 20 micrômetro de diâmetro.

4.3 AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO DA DOENÇA (ESTADIAMENTO)

O estadiamento do câncer renal deve observar os critérios do sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos (2009)(35,36):

Tumor primário (T):

- | | |
|------------|--|
| TX | Tumor primário não pode ser avaliado. |
| T0 | Sem evidência do tumor primário. |
| T1 | Tumor de até 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim. |
| T1a | Tumor de até 4 cm no maior diâmetro, restrito ao rim. |
| T1b | Tumor com mais 4 cm mas não mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim. |
| T2 | Tumor de mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim. |

- T2a** Tumor de mais de 7 cm, mas até 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.
- T2b** Tumor de mais de 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.
- T3** Tumor extensivo aos vasos e tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.
- T3a** Tumor extensivo à veia renal ou seus segmentos, ou invade tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.
- T3b** Tumor extensivo à veia cava na sua porção infradiafragmática, sem invasão da parede do vaso ou ultrapassar a fascia Gerota.
- T3c** Tumor extensivo à veia cava na sua porção supradiafragmática ou com invasão da parede do vaso, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.
- T4** Tumor ultrapassa a fascia Gerota fascia ou há extensão por contiguidade à glândula supra-renal ipsilateral.

Linfonodos (N):

- NX** Linfonodos regionais não avaliáveis.
- N0** Ausência de acometimento linfonodal regional.
- N1** Metastase em linfonodos regionais.

Metástase a distância (M):

- M0** Ausência de metástase(s).
- M1** Metástase(s) presentes.

Grupos prognósticos:

- I T1, N0 e M0;
- II T2, N0 e M0;
- III T1 ou T2, N1 e M0 ou T3, N0 ou N1 e M0;
- IV T4, qualquer N e M0 ou qualquer T ou N, M1.

4.4 EXAMES LABORATORIAIS

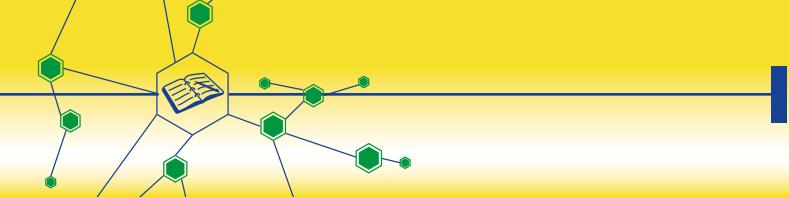
Outros exames complementares auxiliam o planejamento terapêutico, sendo requisitos para estadiamento e pontuação de escores prognósticos ou parte da boa prática clínica, permitindo a detecção de condições clínicas relevantes relacionadas ao paciente e co-morbididades específicas, e incluem:

- » Avaliação padrão de doença cardíaca, respiratória ou outra condição clínica relevante, para determinar a aptidão do paciente para um tratamento em particular;
- » Hemograma;
- » Proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação;
- » Bioquímica sérica: ureia, creatinina, provas de função hepática, cálcio corrigido para hipoalbuminemia, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina.

4.5 FATORES PROGNÓSTICOS

Fatores clínicos (capacidade funcional – *performance status/PS*, níveis sanguíneos de hemoglobina, cálcio e desidrogenase láctica), anatômicos (classificação TNM) e histopatológicos (grau histológico – Fuhrman, tipo histopatológico, presença de componente sarcomatoide, invasão microvascular, invasão capsular, necrose tumoral e invasão do sistema coletor) influenciam o prognóstico dos doentes com câncer renal e devem ser registrados por ocasião do diagnóstico (37,38).

Recomenda-se para avaliação prognóstica o modelo desenvolvido na Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA), ou o sistema de estadiamento integrado (UISS)(39), validado externamente para a predição de sobrevida entre doentes em todas as fases do câncer de células renais (Tabela 1). Este modelo baseia-se no estágio TNM, grau histológico Fuhrman e capacidade funcional (escala do ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group/Zubrod/OMS), e tem sido amplamente testado e validado (índices de concordância (c-índices): 58%-86%)(40). Na doença



recidivada ou metastática, pode-se usar uma escala mais simples como a proposta por Motzer et al. ($n = 670$), com cinco fatores preditores (capacidade funcional de Karnofsky (KPS), dosagem sérica da desidrogenase láctica (DHL), hemoglobina, cálcio corrigido, e presença/ausência de nefrectomia) para mortalidade por câncer renal de células claras(38). Estes fatores permitem estratificar o prognóstico dos doentes como favorável (nenhum fator de risco), intermediário (1-2 fatores de risco) e desfavorável (três ou mais fatores de risco). Em 2002, uma atualização do escore de Motzer ($n = 463$) substituiu o estado nefrectomia pelo o tempo desde o diagnóstico até ao início da imunoterapia com interferon(41). Em 2004, uma segunda atualização ($n = 251$) simplificou a escala, reduzindo-a para três preditores (índice Karnofsky abaixo de 80%, hemoglobina abaixo de 12 g/dl, e calcemia corrigida acima 10 mg/dl): prognóstico favorável, ausência destes fatores; prognóstico intermediário, presença de um ou dois fatores; prognóstico desfavorável, presença dos três fatores(42).

Ressalta-se que não se conhece o desempenho prognóstico destas escalas para doentes tratados com medicamentos de introdução recente, como os agentes antiangiogênicos e inibidores mTOR, vez que foram desenvolvidas e validadas em bases de dados que não incluíam doentes tratados nos últimos cinco anos.

Tabela 1 - Grupos de risco pelo sistema de estadiamento integrado da Universidade da Califórnia

RISCO	DOENÇA LOCALIZADA (N0,M0) AO DIAGNÓSTICO	DOENÇA AVANÇADA (N1-2, M1) AO DIAGNÓSTICO
Baixo	T1, grau 1-2 e PS = 0	N1M0, qualquer grau e qualquer PS. N2M0, grau 1-2 e PS = 0. M1, grau 1-2 e PS = 0.
Intermediário	T1, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. T1, grau 3-4 e qualquer PS. T2, qualquer grau e qualquer OS. T3, grau 1 e qualquer PS. T3, grau 2-4 e PS = 0.	N2M0, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. N2M0, grau 3 e qualquer PS. N2M0, grau 4 e PS = 0. M1, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. M1, grau 3 e qualquer PS. M1, grau 4 e PS = 0.
Alto	T3, grau 2-4 e PS igual ou maior que 1. T4, qualquer grau e qualquer PS.	N2M0, grau 4 e PS igual ou maior que 1. M1, grau 4 e PS igual ou maior que 1.

A presença de evidência laboratorial de inflamação sistêmica, traduzida por elevação da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa aumentada no soro, neutrofilia, plaquetose e razão neutrófilos/linfócitos elevada no hemograma, pode identificar de modo independente pacientes de pior prognóstico[43,44]. Marcadores moleculares, incluindo anidrase carbônica IX, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator induzível por hipoxia, Ki67 (proliferação), p53, proteína homóloga da angiotensina, E-caderina, CD44 (adesão celular) e perfil de expressão gênica não foram, até o momento, capazes de melhorar a capacidade de discriminação das escalas de prognóstico atuais e não são recomendados na rotina assistencial.

5 CENTRO DE REFERÊNCIA

Hospitais gerais com serviço de urologia ou de cirurgia oncológica podem realizar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doentes com achado incidental de massas renais(45). Já os hospitais habilitados como UNACON ou CACON têm as condições para o tratamento cirúrgico e clínico de doentes com câncer de células renais em todos os estágios da doença(46).

6 TRATAMENTO

6.1 VIGILÂNCIA ATIVA

Alguns pacientes com tumores renais podem ser cuidados adequadamente por vigilância ativa inicial, reservando-se a indicação terapêutica cirúrgica para os casos em que há progressão radiológica(47). Pacientes idosos e com

riscos de vida também devidos a comorbidades médicas são candidatos para estratégias de cuidado baseadas em vigilância ativa. No entanto, a vigilância ativa não deve ser recomendada para pacientes mais jovens e saudáveis, e deve-se realizar sempre que possível biópsia por agulha para caracterização histopatológica da lesão e decisão médica sobre vigilância ou tratamento cirúrgico.

A vigilância ativa implica no monitoramento do crescimento tumoral por meio de exames de imagem(48). Justifica-se pelo fato de que 20%-30% das pequenas massas renais são benignas e de que, apesar da heterogeneidade desses tumores, mais de 80% são de baixo grau, com um crescimento na ordem de 0,2 a 0,3 cm ao ano, com baixa progressão para doença metastática (2%) e com possibilidade de intervenção tardia sem comprometer o resultado oncológico na grande maioria dos casos(49,50). Os critérios de progressão recomendados para intervenção cirúrgica são: duplicação do volume tumoral em menos de 12 meses; crescimento maior que 0,5 cm/ano; aparecimento de manifestações clínicas relacionadas ao tumor; diâmetro tumoral alcançando valores igual ou maior que 4 cm. O seguimento imanográfico desses tumores deve ser individualizado, sendo usual controle por TC ou RM a cada 4 a 6 meses nos primeiros 3 anos e, a seguir, anualmente.

Doentes julgados aptos para a vigilância ativa devem ser informados que, apesar de baixo, existe risco real de progressão tumoral e perda da oportunidade terapêutica cirúrgica, bem como da ineficácia dos tratamentos sistêmicos. Admite-se que 20%-25% das pequenas massas renais apresentam características agressivas, com uma taxa de 15%-25% de grau de Fuhrman III e IV, com uma taxa de progressão para estádio pT3 em 10%-40% e de metástase próximo a 10%.

6.2 DOENÇA LOCALIZADA

A nefrectomia radical é o tratamento de escolha para os doentes com câncer renal, desde que clinicamente aptos para esse procedimento cirúrgico(51). A linfadenectomia hilar é suficiente para fins de estadiamento, podendo ser reservada a linfadenectomia retroperitoneal ampliada para os casos em que há suspeita macroscópica de acometimento linfonodal, para fins de estadiamento, pois não resulta em ganho de sobrevida(52). As técnicas e vias de acesso aberta, laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal) e robótica permitem resultados oncológicos equivalentes (53-61).

A nefrectomia parcial poupadora de néfrons deve ser indicada nos casos de tumores com menos de 4 cm, tumores bilaterais, cistos complexos (Bosniak III e IV), doentes com insuficiência renal, assim como em pacientes selecionados com tumores entre 4 cm e 7 cm, com localização favorável à ressecção com margem de segurança(62-64). Técnica cirúrgica que minimiza o tempo de isquemia do órgão produz resultados oncológicos satisfatórios com melhor preservação da função renal(65, 66). A via de acesso aberta é preferível à laparoscópica ou robótica para nefrectomia parcial, pelo menor tempo de isquemia, menores índices de complicações intra- e pós-operatórias e limitada evidência de eficácia e segurança de longo prazo para via robótica(67-72).

Pacientes com trombo na veia cava devem ser submetidos à nefrectomia radical com ressecção do trombo, devendo-se considerar ressecção da veia cava se houver invasão tumoral da parede do vaso(52, 57).

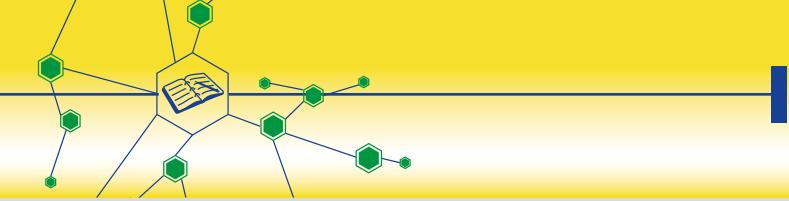
Procedimentos de termoablação pelo frio (crioablação) ou calor (radiofrequência) de lesões renais menores que 4 cm não produzem resultados oncológicos equivalentes à ressecção cirúrgica, podendo ser reservados para lesões incidentais em doentes com comorbidades ou idade avançada, que impliquem em risco cirúrgico proibitivo, doentes com recorrência local após nefrectomia parcial e na presença de lesões multifocais(73-80).

Não há indicação clínica de tratamento sistêmico (medicamentoso) com finalidade neoadjuvante (quimioterapia prévia ou citorreductora) ou adjuvante (quimioterapia pós-operatória ou profilática) após a remoção completa de tumores renais (ressecção cirúrgica sem doença residual - R0)(81, 82).

A radioterapia pós-operatória é um procedimento em desuso na prática oncológica, não sendo recomendada nestas Diretrizes. Estudos com técnicas de irradiação já ultrapassadas mostraram que este tratamento pode reduzir a taxa de recorrência local sem diminuir, no entanto, o risco de recidiva ou morte pela doença(83).

6.3 DOENÇA METASTÁTICA

A nefrectomia radical é o tratamento inicial recomendado (exceto em casos de paciente sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico), pois contribui para o controle de sintomas, como dor lombar e sangramento urinário,



além de estar associada a maior sobrevida(84). A ressecção precoce de metástase(s) a distância é recomendável, nos casos de lesão única ou com acometimento pulmonar oligometastático exclusivo(85).

Não há indicação clínica de tratamento sistêmico com finalidade adjuvante quando houve a remoção completa das lesões clínicas (ressecção cirúrgica R0)(82).

Radioterapia externa pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor tumoral e sangramento urinário, e na palação de metástases óssea ou cerebral.

O câncer renal metastático irrессecável é uma doença incurável, sendo um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. Estudos clínicos demonstram respostas objetivas parciais em menos de 10% dos pacientes tratados com diferentes medicamentos, isoladamente ou em associação.

Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2), são candidatos a quimioterapia paliativa, modalidade de tratamento que pode produzir controle temporário da doença para alguns doentes.

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2)(41,86-90), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina)(91-93), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe)(94-104) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo eu tensirolimo) (105-109). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon (104,109-115), a um custo elevado para os sistemas de saúde(116-118), e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide(93).

O perfil de toxicidade e segurança da quimioterapia com citocinas e citotóxicos, em uso isolado ou em associações, é bastante conhecido pelo longo tempo em uso na medicina(92). Durante o uso da interferona, quase todos os pacientes experimentam pelo menos um efeito colateral, na maioria das vezes de intensidade leve a moderada e que diminui de intensidade com o uso contínuo, mas a suspensão do tratamento devido a efeitos colaterais pode ser necessária em até 24% dos pacientes(41,92). Sintomas “gripais” são os efeitos colaterais mais comuns (febre, calafrios, fadiga, dor de cabeça, artralgia e mialgia) e outros sintomas podem incluir fadiga persistente durante todo o tratamento, tontura, depressão, hipotensão arterial e alterações oculares (retinopatia, hemorragia da retina, obstrução arterial ou venosa retiniana)(87,90). O uso de interleucina-2 está associado à ocorrência de síndrome do extravasamento capilar, que tipicamente começa logo após o início do tratamento, e é caracterizada por uma perda de tônus vascular e extravasamento de proteínas do plasma e fluido para dentro do espaço extravascular, resultando em hipotensão e má perfusão dos órgãos internos, condições que podem resultar em eventos adversos potencialmente fatais: arritmias cardíacas (supraventriculares e ventriculares), angina, infarto do miocárdio, insuficiência respiratória exigindo ventilação mecânica, hemorragia ou infarto gastrointestinal, insuficiência renal, anasarca e alterações do estado mental(88,89).

Medicamentos antiangiogênicos estão relacionados a risco aumentado de eventos adversos gastrintestinais (mucosite, diarreia, vômito)(119,120), cardiovasculares (hipertensão arterial, trombose arterial, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca)(121-125), insuficiência renal(126), hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia) (127,128), sangramentos(129), dermatológicos (síndrome pé-mão)(130), hepatotoxicidade(131) e eventos adversos fatais(132). Por sua vez, os inibidores mTOR associam-se a maior risco de infecções (133), toxicidade pulmonar (134) e eventos adversos fatais (135).

Os pacientes com carcinoma de células claras metastático refratário ao tratamento inicial, que mantenham boa capacidade funcional (escore de Karnofsky acima de 80%) e funções renal e hepática normais podem ser candidatos a quimioterapia com medicamento de outra classe terapêutica, até nova progressão da doença(136-145), mas não há evidência conclusiva de que o tratamento resulte na diminuição de sintomas(146).

7 MONITORAÇÃO DO TRATAMENTO

A TC é o método de imagem padrão para avaliar a resposta da doença durante o tratamento sistêmico.

A frequência de acompanhamento por exames de imagem que envolvem a exposição à radiação deve ser definida por uma análise individual cuidadosa. Deve sempre ser justificada em termos de benefício clínico provável para evitar potencial risco desnecessário devido à exposição repetida à radiação ionizante.

8 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Após nefrectomia radical ou parcial, os pacientes devem ser acompanhados com anamnese, exame físico, radiografia de tórax e US de abdômen a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo ano e anualmente nos anos seguintes.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer renal devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

O seguinte procedimento da tabela do SUS é disponível para a quimioterapia paliativa de adultos com câncer renal:

- » 03.04.02.016-8 – Quimioterapia do câncer renal avançado.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos).

Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração de medicamento(s) (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de câncer renal e perfil clínico do doente (classificação UICC, capacidade funcional, estadiamento, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia prévia e adjuvante do câncer de mama, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência

oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos(46).

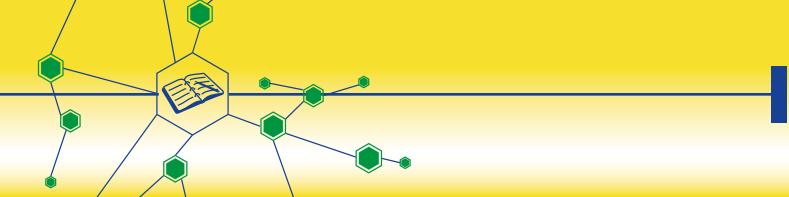
10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer renal, notadamente no uso de medicamento antineoplásico mencionado nestas Diretrizes.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

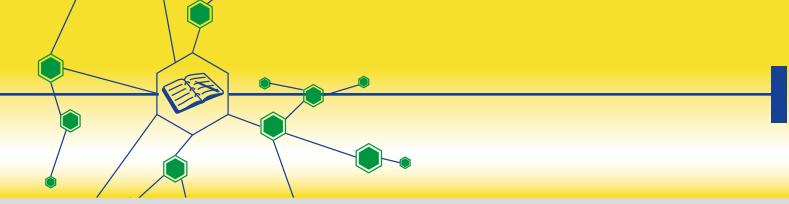
1. Wunsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Med J*, 2002; 120(1):163-4.
2. Barbosa GS, Lima R, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). *Cad saúde colet*, 2010; 20:537-40.
3. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*, 2013; 27(4):357-64.
4. Mauermann J, de Martino M, Waldert M, Haitel A, Klingler HC, Remzi M, et al. Gender differences in benign renal masses. *World J Urol*, 2013; 31(5):1051-7.
5. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2013; 108(4):798-811.
6. Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*, 2011; 54(5):1013-8.
7. Ildaphonse G, George PS, Mathew A. Obesity and kidney cancer risk in men: a meta-analysis (1992-2008). *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009; 10(2):279-86.
8. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009; 18(3):801-7.
9. Bellocchio R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*, 2012; 23(9):2235-44.
10. Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2012; 106(11):1881-90.
11. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology*, 2012; 262(3):781-5.
12. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? *Int Urol Nephrol*, 2011; 43(3):687-90.
13. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *J Urol*, 2012; 187(1):48-53.
14. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol*, 2014; 35(7):6343-50.
15. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*, 2006; 68(4):737-40.
16. Li G, Cuilleron M, Gentil-Perret A, Tostain J. Characteristics of image-detected solid renal masses: implication for optimal treatment. *Int J Urol*, 2004; 11(2):63-7.
17. McKiernan J, Yossepovitch O, Kattan MW, Simmons R, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. *Urology*, 2002; 60(6):1003-9.
18. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am*, 2008; 35(4):635-43; vii.

19. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*, 2003; 170(6 Pt 1):2217-20.
20. Pompeo ACL, Martins ACP, Souza Jr AEP, Abrantes AS, Buzaid AC, Dubeux AC, et al. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. In: Urologia SBd, ed. *Projeto Diretrizes*. São Paulo: AMB/CFM 2006:1-15.
21. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of (18F)FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*, 2012; 12:464-74.
22. Martinez de Llano SR, Delgado-Bolton RC, Jimenez-Vicioso A, Perez-Castejon MJ, Carreras Delgado JL, Ramos E, et al. (Meta-analysis of the diagnostic performance of 18F-FDG PET in renal cell carcinoma). *Rev Esp Med Nucl*, 2007; 26(1):19-29.
23. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. *BJU Int*, 2014; 113(6):854-63.
24. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. *Virchows Arch*, 2012; 461(1):13-26.
25. Aribas BK, Arda K, Aktas E, Ciledag N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. *Neoplasma*, 2011; 58(2):146-52.
26. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):4-15.
27. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. *Diagn Cytopathol*, 1996; 14(1):14-9.
28. Wang R, Wolf JS, Jr., Wood DP, Jr., Higgins EJ, Hafez KS. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology*, 2009; 73(3):586-90; discussion 90-1.
29. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol*, 2004; 171(5):1802-5.
30. Sofikerim M, Tatlisen A, Canoz O, Tokat F, Demirtas A, Mavili E. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology*, 2010; 76(3):614-8.
31. Londono DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. *Perm J*, 2013; 17(3):4-7.
32. Phe V, Yates DR, Renard-Penna R, Cussenot O, Roupert M. Is there a contemporary role for percutaneous needle biopsy in the era of small renal masses? *BJU Int*, 2012; 109(6):867-72.
33. Mally AD, Gayed B, Averch T, Davies B. The current role of percutaneous biopsy of renal masses. *Can J Urol*, 2012; 19(3):6243-9.
34. Lee JH, Choi JW, Kim YS. The value of histologic subtyping on outcomes of clear cell and papillary renal cell carcinomas: a meta-analysis. *Urology*, 2010; 76(4):889-94.
35. Billia M, Volpe A, Terrone C. The current TNM staging system of renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Arch Esp Urol*, 2011; 64(10):929-37.
36. Sabin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7a ed. West Sussex: Wiley-Blackwell 2009. (Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro. Inca, 2012.xxv,325p.)
37. Song T, Yin Y, Liao B, Zheng S, Wei Q. Capsular invasion in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Urol Oncol*, 2013; 31(7):1321-6.
38. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999; 17(8):2530-40.
39. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 2001; 19(6):1649-57.
40. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 2004; 22(16):3316-22.
41. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002; 20(1):289-96.



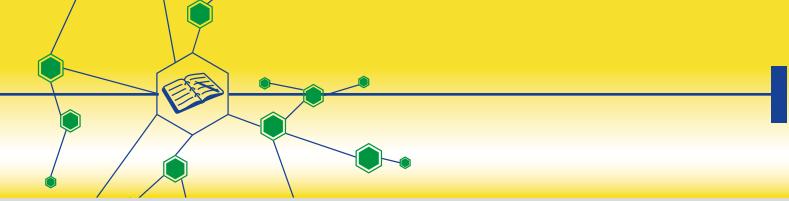
42. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004; 22(3):454-63.
43. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer*, 2013; 109(1):147-53.
44. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011; 137(5):887-96.
45. Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, et al. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol*, 2004; 172(6 Pt 1):2145-52.
46. BRASIL MdS. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 17 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI 2014.
47. Kouba E, Smith A, McRackan D, Wallen EM, Pruthi RS. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol*, 2007; 177(2):466-70; discussion 70.
48. Sowery RD, Siemens DR. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. *Can J Urol*, 2004; 11(5):2407-10.
49. Yamaguchi Y, Simmons MN, Campbell SC. Small renal masses: risk prediction and contemporary management. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011; 25(4):717-36.
50. Volpe A, Jewett MA. The natural history of small renal masses. *Nat Clin Pract Urol*, 2005; 2(8):384-90.
51. Nabi G, Cleves A, Shelley M. Surgical management of localised renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; (3):CD006579.
52. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*, 2009; 55(1):28-34.
53. Silva-Waissbluth A, Vidal-Mora I, Castillo OA. Renal cancer from laparoscopic to robotic: How to proceed. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):122-8.
54. Bi L, Zhang C, Li K, Fan X, Xu K, Han J, et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013; 8(10):e75050.
55. Zhang X, Shen Z, Zhong S, Zhu Z, Wang X, Xu T. Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. *BJU Int*, 2013; 112(8):1133-42.
56. Zheng JH, Zhang XL, Geng J, Guo CC, Zhang XP, Che JP, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open partial nephrectomy. *Chin Med J (Engl)*, 2013; 126(15):2938-42.
57. Van Poppel H, Joniau S, Goethuys H. Open partial nephrectomy for complex tumours and >4 cm: Is it still the gold standard technique in the minimally invasive era? *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):129-38.
58. Fan X, Xu K, Lin T, Liu H, Yin Z, Dong W, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2013; 111(4):611-21.
59. Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N, Nabi G. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surg Endosc*, 2011; 25(10):3154-61.
60. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, Micali S, Spera E, Iorio B, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*, 2014; 14:75.
61. Ren T, Liu Y, Zhao X, Ni S, Zhang C, Guo C, et al. Transperitoneal approach versus retroperitoneal approach: a meta-analysis of laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *PLoS One*, 2014; 9(3):e91978.
62. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2012; 188(1):51-7.
63. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011; 59(4):543-52.

64. Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int*, 2012; 109(10):1457-62.
65. Liu W, Li Y, Chen M, Gu L, Tong S, Lei Y, et al. Off-clamp versus complete hilar control partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*, 2014; 28(5):567-76.
66. Arceo-Olaiz R, de la Morena JM, Hernandez V, Llorente C. The role of ischemia in the deterioration of renal function after partial nephrectomy. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(4):350-8.
67. Froghi S, Ahmed K, Khan MS, Dasgupta P, Challacombe B. Evaluation of robotic and laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumours (T1a). *BJU Int*, 2013; 112(4):E322-33.
68. Jimenez Jimenez J, Rioja Zuazu J, Rodriguez-Rubio Cortadellas F, Sanchez-Hurtado MA, Perez-Duarte FJ, Diaz-Guemes I, et al. (New technologies in partial nephrectomy). *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):152-60.
69. Hotston MR, Keeley FX. Laparoscopic partial nephrectomy without ischemia. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):146-51.
70. Rincon Mayans A, Rioja Zuazu J, Parra RO. From open to robotic partial nephrectomy. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):115-21.
71. Power NE, Silberstein JL, Touijer K. Is laparoscopic partial nephrectomy already the gold standard for small renal masses? *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):90-8.
72. Wu Z, Li M, Liu B, Cai C, Ye H, Lv C, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014; 9(4):e94878.
73. Estebanez J, Gutierrez MA, Linazasoro I, Beloso I, Cano C, Sanz JP. (Treatment of small renal masses with laparoscopic radiofrequency ablation). *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):54-9.
74. Martin J, Athreya S. Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? *Diagn Interv Radiol*, 2013; 19(6):501-7.
75. Gallego Vilar D, Cifrian Garcia M, Garcia Fadrique G, Garcia Vila J, Gallego Gomez J. Laparoscopic radiofrequency for small renal masses. What is the best imaging technique? *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):60-70.
76. Cordeiro ER, Barwari K, Anastasiadis A, Garcia M, Branco F, de la Rosette JJ, et al. Laparoscopic cryotherapy for small renal masses: Current State. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):41-53.
77. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*, 2012; 110(4):510-6.
78. Long L, Park S. Differences in patterns of care: reablation and nephrectomy rates after needle ablative therapy for renal masses stratified by medical specialty. *J Endourol*, 2009; 23(3):421-6.
79. Klatte T, Shariat SF, Remzi M. Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *J Urol*, 2014; 191(5):1209-17.
80. Katsanos K, Mailli L, Krokidis M, McGrath A, Sabharwal T, Adam A. Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014; 37(2):427-37.
81. Aitchison M, Bray CA, Van Poppel H, Sylvester R, Graham J, Innes C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil, alpha-interferon and interleukin-2 versus observation in patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a phase III randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Genito-Urinary Cancers Group)/National Cancer Research Institute trial. *Eur J Cancer*, 2013; 50(1):70-7.
82. Scherr AJ, Lima JP, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*, 2011; 11:115.
83. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*, 2010; 21(9):1839-45.
84. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol*, 2009; 16(3):227-33.
85. Brehmer B, Piper C, Pfister D, Porres D, Heidenreich A. (Metastasectomy for renal cell cancer). *Urologe A*, 2012; 51(9):1202-8.



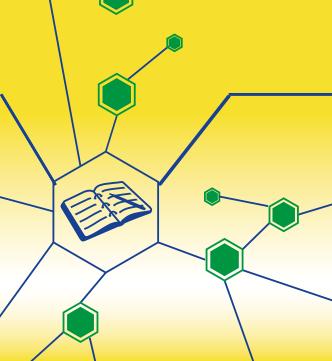
86. Passalacqua R, Buzio C, Buti S, Porta C, Labianca R, Pezzuolo D, et al. Phase III, randomised, multicentre trial of maintenance immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2010; 59(4):553-61.
87. Hernberg M, Pyrhönen S, Muhonen T. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. *J Immunother*, 1999; 22(2):145-54.
88. Baaten G, Voogd AC, Wagstaff J. A systematic review of the relation between interleukin-2 schedule and outcome in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer*, 2004; 40(8):1127-44.
89. Malaguarnera M, Ferlito L, Gulizia G, Di Fazio I, Pistone G. Use of interleukin-2 in advanced renal carcinoma: meta-analysis and review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001; 57(4):267-73.
90. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; (1):CD001425.
91. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res*, 1999; 19(2C):1541-3.
92. Ko YJ, Atkins MB. Chemotherapies and immunotherapies for metastatic kidney cancer. *Curr Urol Rep*, 2005; 6(1):35-42.
93. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetto F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*, 2013; 24(6):535-54.
94. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*, 2014; 370(18):1769-70.
95. Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. *Int Braz J Urol*, 2013; 39(6):768-78.
96. Motzer RJ, Hutson TE, Celli D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013; 369(8):722-31.
97. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013; 49(6):1287-96.
98. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2012; 106(10):1587-90.
99. Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011; 31(6):799-806.
100. Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther*, 2011; 33(6):708-16.
101. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2144-50.
102. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylk C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28(6):1061-8.
103. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27(22):3584-90.
104. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylk C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 2009; 27(20):3312-8.
105. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014; 32(8):760-7.

106. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*, 2014; 32(8):752-9.
107. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grunwald V, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer*, 2012; 106(9):1475-80.
108. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*, 2009; 26(2):202-9.
109. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer*, 2009; 9:34.
110. Di Lorenzo G, Casciano R, Malangone E, Buonerba C, Sherman S, Willet J, et al. An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother*, 2011; 12(10):1491-7.
111. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoconomics*, 2010; 28(7):577-84.
112. Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2010; 102(10):1456-60.
113. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2137-43.
114. Celli D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*, 2010; 102(4):658-64.
115. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon-[alpha] as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol*, 2009; 20(11):1803-12.
116. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):55-60.
117. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):61-8.
118. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2010; 14(2):1-184, iii-iv.
119. Santoni M, Conti A, De Giorgi U, Iacobelli R, Pantano F, Burattini L, et al. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Cancer*, 2014; 135(4):763-73.
120. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*, 2013; 18(6):1060-9.
121. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*, 2013; 27(10):601-11.
122. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA, et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist*, 2013; 18(3):273-80.
123. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, Heng DY, Dallabrida SM, Moslehi JJ, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol*, 2011; 29(25):3450-6.
124. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2280-5.



125. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*, 2010; 49(3):287-97.
126. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*, 2009; 48(1):9-17.
127. Schutz FA, Jardim DL, Je Y, Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *Eur J Cancer*, 2011; 47(8):1161-74.
128. Schutz FA, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011; 80(2):291-300.
129. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011; 67(6):613-23.
130. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2009; 7(1):11-9.
131. Kapadia S, Hapani S, Choueiri TK, Wu S. Risk of liver toxicity with the angiogenesis inhibitor pazopanib in cancer patients. *Acta Oncol*, 2013; 52(6):1202-12.
132. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2012; 38(7):919-25.
133. Kaymakcalan MD, Je Y, Sonpavde G, Galsky M, Nguyen PL, Heng DY, et al. Risk of infections in renal cell carcinoma (RCC) and non-RCC patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Br J Cancer*, 2013; 108(12):2478-84.
134. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G, Cortesi E. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol*, 2012; 51(7):873-9.
135. Choueiri TK, Je Y, Sonpavde G, Richards CJ, Galsky MD, Nguyen PL, et al. Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with the mammalian target of rapamycin inhibitors. *Ann Oncol*, 2013; 24(8):2092-7.
136. Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013; 139(11):1917-26.
137. Harrison MR, George DJ, Walker MS, Chen C, Korttowsky B, Kirkendall DT, et al. "Real world" treatment of metastatic renal cell carcinoma in a joint community-academic cohort: progression-free survival over three lines of therapy. *Clin Genitourin Cancer*, 2013; 11(4):441-50.
138. Bergmann L, Goebell PJ, Kube U, Kindler M, Herrmann E, Janssen J, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapy: results of an interim analysis of a non-interventional study. *Onkologie*, 2013; 36(3):95-100.
139. Blesius A, Beuselinck B, Chevreau C, Ravaud A, Rolland F, Oudard S, et al. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2013; 11(2):128-33.
140. Rexer H. (First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11)). *Urologe A*, 2012; 51(5):724-6.
141. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*, 2011; 48(3):333-9.
142. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 2010; 116(18):4256-65.
143. Negrier S, Jager E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*, 2010; 27(3):899-906.

144. Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi JF, Wang X, et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health*, 2011; 14(6):846-51.
145. Stenner F, Chastonay R, Liewen H, Haile SR, Cathomas R, Rothermundt C, et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology*, 2012; 82(6):333-40.
146. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*, 2011; 16(5):632-40.



CARCINOMA DE ESÔFAGO

Consulta Pública SAS/MS nº 19, de 30 de outubro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e Cochrane para opções terapêuticas do carcinoma de esôfago.

No Medline/Pubmed, a busca foi realizada no dia 10/03/2014 e utilizada a seguinte estratégia: termos “Esophageal Neoplasms/diet therapy”(Mesh) OR “Esophageal Neoplasms/drug therapy”(Mesh) OR “Esophageal Neoplasms/radiotherapy”(Mesh) OR “Esophageal Neoplasms/surgery”(Mesh) OR “Esophageal Neoplasms/therapy”(Mesh), restringindo-se para estudos em humanos, meta-análises e revisões sistemáticas em inglês, português e espanhol, identificaram-se 257 referências. Foram retirados 34 artigos que fugiam ao escopo destas Diretrizes. Dos 223 artigos restantes, 121 eram revisões sistemáticas dos mais variados enfoques.

No Embase, a busca foi realizada no dia 10/03/2014 e utilizada a seguinte estratégia: termos ‘esophagus cancer’/exp OR ‘esophagus carcinoma’/exp AND ‘therapy’/exp restringindo-se para estudos em humanos, meta-análises e revisões sistemáticas em inglês, português e espanhol, identificaram-se 393 estudos. Destes, 180 foram retirados porque fugiam ao escopo destas Diretrizes. Dos 213 artigos, 99 eram revisões sistemáticas.

Além disso, 59 artigos foram encontrados tanto no PUBMED quanto no EMBASE.

Na base de dados Cochrane, a busca foi realizada no dia 10/03/2014 com o termo “Esophagus cancer” e foram identificadas 10 revisões sistemáticas sobre esta doença. Destas, uma foi retirada por não tratar diretamente da conduta para câncer de esôfago.

Foram utilizadas nestas Diretrizes as revisões sistemáticas e artigos de 2005 a 2014, totalizando 40 artigos, visto que estes se repetem sistematicamente quanto aos seus resultados. Para os tópicos que não possuem meta-análises e revisões sistemáticas publicadas, foi utilizada a base de dados UpToDate.

Os artigos referentes aos fatores de risco raros para o câncer de esôfago foram identificados de forma não sistemáticas, a fim de citar as revisões mais recentes na língua portuguesa ou não.

2 INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago afeta mais de 450 mil pessoas a cada ano. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou para o ano de 2012, 323 mil novos casos em homens e 132 mil em mulheres no mundo todo. As taxas de mortalidade se aproximam das de incidência, dado o mau prognóstico deste câncer, sendo esperadas 400 mil mortes por ano decorrentes deste câncer. A diferença entre os países pode ser de até 20 vezes, e as regiões mais afetadas são as menos desenvolvidas, onde ocorrem 80% dos novos casos e das mortes. Em todas as regiões ocorre mais em homens do que em mulheres numa razão de aproximadamente 2:1.(1)

No Brasil, as estimativas para 2014 preveem 8.000 casos entre os homens e 2.700 entre as mulheres, aproximadamente, o que corresponde uma taxa de incidência de 8,18 por 100 mil homens e 2,7 por 100 mil mulheres.(2)

O câncer de esôfago pode ser do tipo histopatológico epidermoide e do tipo adenocarcinoma. O primeiro é mais comumente associado ao abuso de fumo e álcool e hábitos alimentares inadequados e é a maioria nos países de

Consultores: Alice de Medeiros Zelmanowicz, Oly Campos Corleta, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

alta incidência, localizando-se mais frequentemente no esôfago médio e proximal. Já o segundo está mais relacionado ao refluxo gastresofágico crônico, doença de Barret e obesidade e ocorre mais frequentemente no esôfago distal e junção esofagogástrica (JEG).(3).

Estas diferenças levam a crer que os dois tipos histológicos representem na verdade duas doenças distintas que acometem a mesma topografia com patogênese, comportamento biológico e resposta ao tratamento diferentes.

Os principais fatores de risco modificáveis para o câncer de esôfago são fumo, álcool e obesidade(4,5). São fatores de risco menos frequentes: a tilose ou Síndrome de Howel-Evans(6,7), síndrome hereditária caracterizada por hiperceratose palmoplantar; Síndrome de Plummer-Vinson (8,9), síndrome provavelmente associada a deficiência de ferro e que tem como característica a tríade disfagia, anemia ferropriva e membranas esofágicas; e acalasia(10), uma desordem neurodegenerativa da motilidade do esôfago que compromete o peristaltismo e evolui para a perda da função do esfíncter inferior do esôfago e faz parte das alterações encontradas na Doença de Chagas.

O esôfago de Barret é fator de risco para o adenocarcinoma de esôfago. É uma alteração definida como a transformação do epitélio escamoso do esôfago distal para o epitélio colunar especializado, a metaplasia intestinal (epitélio glandular).(11) Supõe-se que esta alteração se dá por exposição prolongada ao refluxo gastroesofágico. Se não prevenida ou tratada, esta metaplasia evolui para displasia de baixo e alto grau, que, quando presente, pode ser considerada a lesão precursora do adenocarcinoma de esôfago (12,13).

Inexistem evidências de que a utilização de suplementos com efeitos antioxidantes, como suplementos vitamínicos e selênio, tenha efeito sobre a incidência de câncer de esôfago (RR 1,06, 95% CI 0,89 a 1,28, I² = 0%)(14).

Revisões sistemáticas (RS) de estudos observacionais reportaram efeito protetor com alguns suplementos ou medicamentos (como aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais - AINE) ou dieta rica em fibra, porém com força de evidência inferior à RS da Cochrane, que inclui apenas ensaios clínicos contra placebo ou observação(15-18), razão pela qual não se recomenda esta intervenção preventiva.

Inexistem ensaios clínicos randomizados que determinem a eficácia de rastreamento de câncer de esôfago. Conforme RS da Cochrane, baseada em estudos observacionais, concluiu que ensaios clínicos não randomizados relataram melhora na sobrevida, porém a análise crítica identifica que este resultado pode ter sido afetado pelo viés de duração de tempo, viés de tempo ganho e viés de seleção.(19)

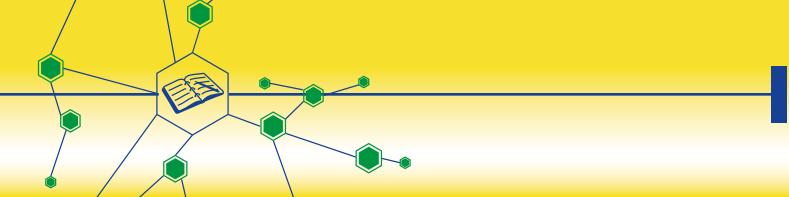
A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C15.0 Neoplasia maligna da porção cervical do esôfago (esôfago cervical)
- » C15.1 Neoplasia maligna da porção torácica do esôfago (esôfago torácico)
- » C15.2 Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal)
- » C15.3 Neoplasia maligna do terço superior do esôfago
- » C15.4 Neoplasia maligna do terço médio do esôfago
- » C15.5 Neoplasia maligna do terço inferior do esôfago
- » C15.8 Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva
- » C15.9 Neoplasia maligna do esôfago, não especificado

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A maioria dos pacientes diagnosticados com câncer de esôfago apresenta disfagia progressiva como primeiro sintoma. Assim, todo paciente que inicia com este sintoma deve submeter-se a uma endoscopia alta. Esta recomendação é particularmente importante caso o paciente apresente ou se exponha a algum fator de risco ou se tiver sintomas associados, como odinofagia e perda de peso.



4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO

Tumor na mucosa do esôfago visto na endoscopia digestiva alta (EDA) é patognomônico do câncer de esôfago. Mesmo assim, biópsia para comprovação anatomo-patológica e definição do subtipo histológico é mandatória. A adição da coleta de espécime para citologia aumenta a acurácia do diagnóstico.(20, 21)

Porém, é comum o paciente com câncer de esôfago ser diagnosticado com um quadro avançado da neoplasia e, neste caso, os sintomas associados a disfagia grave ou obstrução do trato digestivo são claros, como perda de peso, desnutrição e odinofagia.

4.2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O diagnóstico por imagem do câncer de esôfago tem por objetivo definir o estadiamento, ou seja, determinar a profundidade da invasão do tumor na parede do esôfago (T), o acometimento linfonodal locorregional (N) e a presença de metástase(s) à distância (M). Porém, não há método de imagem ideal para o estadiamento pré-tratamento nem para avaliação de resposta após tratamento. Em parte esta dificuldade se dá pela variabilidade de apresentações e prognóstico deste grupo de tumores, o que dificulta a padronização da avaliação da acurácia do teste nos estudos disponíveis. A broncoscopia ou a ecoendoscopia faz parte da avaliação da extensão (estadiamento) dos tumores localizados acima da carina em alguns centros. Mas, sempre que houver suspeita de fistula esôfagobrônquica, a broncoscopia é o método diagnóstico de eleição.(22)

Outros exames podem ser utilizados para o estadiamento: a tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior, exame endoscópico (esofágiano e mediastinal) e ultrassonografia (US) endoscópica (com ou sem biópsia aspirativa com agulha fina de linfonodos aumentados). A acurácia destes exames é variável, e estudos com qualidade metodológica adequada estão em andamento. Alguns centros incluem a laparoscopia para aumentar a precisão da avaliação da extensão tumoral, já que os adenocarcinomas dão metástases preferencialmente para a cavidade abdominal e o carcinoma epidermoide, intratorácicas. Porém, inexiste evidência suficiente para recomendar a laparoscopia como definitivamente necessária para o estadiamento do câncer de esôfago. A identificação de metástase(s) à distância é fundamental para evitar procedimentos cirúrgicos de grande porte que comprometam a qualidade de vida do paciente sem benefício em termos de sobrevida do doente.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Inexistem exames de patologia clínica para o diagnóstico do câncer de esôfago, e não há recomendação de se solicitar marcadores tumorais (como o CEA e CA19.9, entre outros) para diagnóstico, avaliação prognóstica, seguimento de pacientes e avaliação da resposta terapêutica.

4.4 ESTADIAMENTO

Os critérios de estadiamento do câncer de esôfago são os adotados pela União Internacional contra o Câncer (UICC) em TNM - Classificação de Tumores Malignos(23):

TUMOR (T)	
T1	Lâmina própria (T1a), submucosa (T1b).
T2	Muscular própria.
T3	Adventícia.
T4a	Pleura, pericárdio, diafragma.
T4b	Aorta, corpo vertebral, traqueia.
LINFONODO (N)	
N1	1 a 2 linfonodos regionais.
N2	3 a 6 linfonodos regionais.
N3	7 ou mais linfonodos regionais.
METÁSTASE A DISTÂNCIA (M)	
M0	Sem metástase a distância.
M1	Com metástase a distância.

Grupamento por estádios

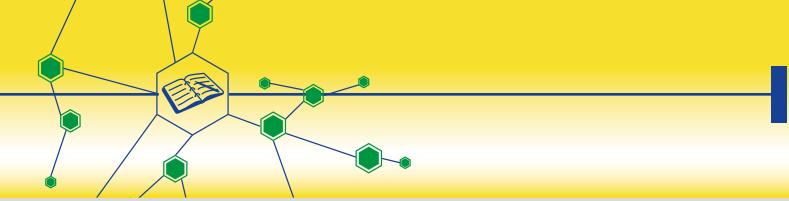
ESTÁDIO 0	TIS	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1, T2	N1	M0
	T4a	N0	M0
Estádio IIIA	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Estádio IIIB	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
Estádio IIIC	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

A incorporação de variáveis não anatômicas, como localização e grau de diferenciação histológica, se deu a partir da 7ª edição e modifica a distribuição dos tumores T1 e T2 nos estágios iniciais. Os gráficos que se seguem facilitam a visualização destas diferenças entre os tipos histopatológicos mais comuns do carcinoma de esôfago(24):

Carcinoma epidermoide

	T	N	M	GRAU	*LOCALIZAÇÃO
Grupo 0	Tis	0	0	1	Qualquer
Grupo IA	1	0	0	1, X	Qualquer
Grupo IB	1	0	0	2, 3	Qualquer
	2, 3	0	0	1, X	Inferior, X
Grupo IIA	2, 3	0	0	1, X	Superior/Médio
	2, 3	0	0	2, 3	Inferior, X
Grupo IIB	2, 3	0	0	2, 3	Superior/Médio
	1, 2	1	0	Qualquer	Qualquer
Grupo IIIA	1, 2	2	0	Qualquer	Qualquer
	3	1	0	Qualquer	Qualquer
	4a	0	0	Qualquer	Qualquer
Grupo IIIB	3	2	0	Qualquer	Qualquer
Grupo IIIC	4a	1, 2	0	Qualquer	Qualquer
	4b	Qualquer	0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	3	0	Qualquer	Qualquer
Grupo IV	Qualquer	Qualquer	1	Qualquer	Qualquer

*Superior, médio e inferior correspondem aos terços intratorácicos do esôfago.



Adenocarcinoma

	T	N	M	GRAU
Grupo 0	Tis	0	0	1
Grupo IA	1	0	0	1, 2, X
Grupo IB	1	0	0	3
	2	0	0	1, 2, X
Grupo IIA	2	0	0	3
Grupo IIB	3	0	0	Qualquer
	1, 2	1	0	Qualquer
Grupo IIIA	1, 2	2	0	Qualquer
	3	1	0	Qualquer
	4a	0	0	Qualquer
Grupo IIIB	3	2	0	Qualquer
Grupo IIIC	4a	1, 2	0	Qualquer
	4b	Qualquer	0	Qualquer
	Qualquer	3	0	Qualquer
Grupo IV	Qualquer	Qualquer	1	Qualquer

5 CENTRO DE REFERÊNCIA

Hospitais gerais com serviço de cirurgia ou de cirurgia oncológica podem realizar o diagnóstico, tratamento cirúrgico e acompanhamento de doentes com achado incidental de tumores esofágianos. Já os hospitais habilitados como UNACON ou CACON têm as condições para o tratamento cirúrgico e clínico de doentes com câncer de esôfago em todos os estágios da doença.

6 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento do câncer de esôfago é interdisciplinar. O planejamento das modalidades terapêuticas deve ser feito tão logo o diagnóstico esteja definido quanto ao seu tipo histopatológico, localização (cervical, torácico ou distal) e estadiamento(25). A cirurgia deve ser feita em hospital cuja equipe cirúrgica tenha experiência nas diversas técnicas e em que a qualidade dos resultados seja avaliada periodicamente(22).

Apesar de não haver ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática (RS) que definam o papel da nutrição adequada antes de iniciar o tratamento do câncer de esôfago, é importante garantir uma via de alimentação adequada e avaliar periodicamente o estado nutricional do paciente.

6.1 TRATAMENTO DAS LESÕES PRÉ-MALIGNAS E MALIGNAS INICIAIS

O câncer de esôfago inicial são tumores classificados como Tis (displasia de alto-grau, que inclui todas as lesões neoplásicas não invasivas (também denominados tumores *in situ*) e os tumores T1, divididos em T1a (lesões que invadem até a camada da mucosa) e T1b (lesões até a submucosa). O risco de envolvimento linfonodal nos tumores Tis ou T1a é virtualmente zero, com exceção de algumas séries que descrevem a possibilidade deste acometimento quando o tumor que envolve somente a mucosa chega até a camada muscular da mucosa e apresenta invasão linfovascular à histopatologia(26).

Uma RS da Cochrane, atualizada em abril de 2012, descreveu que não há ensaios ECRs que comparam o melhor tratamento para lesões pré-malignas ou malignas iniciais (definidas como esôfago de Barret, displasia de alto grau, carcinomas com invasão superficial (T1a e T1b)). O critério de inclusão de artigos para essa RS incluía neoplasias de linhagem epitelial e glandular, e para tipos histopatológicos menos comuns a ausência de estudos é semelhante para todos os subtipos. A decisão de usar métodos de ressecção endoscópicas ou esofagectomia deve ser tomada a critério da equipe assistencial multidisciplinar que assiste o paciente(27).

6.2 CIRURGIA DO CARCINOMA ESOFAGIANO

Todo o paciente com câncer de esôfago deve ser avaliado quanto a sua ressecabilidade (que inclui a localização do tumor e a avaliação de metástase(s) a distância).

Casos de tumores cervicais em que não é possível garantir margem proximal adequada devem receber tratamento não cirúrgico (radioterapia) exclusivo(28).

Casos de tumor avançado (T4a) que envolve o pericárdio, pleura ou diafragma podem ser operados. Tumores que invadem outros órgãos como coração, grandes vasos, traqueia e órgãos adjacentes (T4b) são irresecáveis. Assim como não devem ser abordados cirurgicamente os tumores da junção esofagogástrica com acometimento linfonodal supraclavicular ou em estágio clínico IV, ou seja, com metástase(s) a distância mesmo que só linfonodal(ais).(29)

A técnica cirúrgica deve ser definida pela localização do tumor, condições do paciente, a experiência da equipe cirúrgica e a preferência do paciente, devidamente esclarecido sobre os resultados da cirurgia.(30-32)

Inexiste ECR ou RS que definam o número mínimo de linfonodos que devem ser ressecados nos pacientes com cirurgia primária para o câncer de esôfago. Porém, análise de séries de casos demonstram que a extensão da linfadenectomia se relaciona positivamente com a sobrevida. (33,34,35,36) Inexistem evidências sobre o número necessário para aqueles que receberam tratamento préoperatório, mas um número semelhante deve ser buscado.

6.2.1 RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

O tratamento inicial para a maioria dos pacientes que se apresentam com tumor em estágio clínico IB a III (tumores que invadem a muscular própria – T2 – ou mais ou que tenham acometimento linfonodal – N positivo) é a quimioradioterapia concomitante ou quimioterapia peri-operatória.

O benefício de quimioterapia e radioterapia concomitantes seguidos ou não de cirurgia pode ser evidenciado em todos os estágios clínicos do carcinoma de esôfago, e esta modalidade de tratamento deve ser recomendada sempre que o paciente apresentar condições clínicas e não tiver metástase(s) a distâncias que devam ser tratadas com outra modalidade terapêutica.

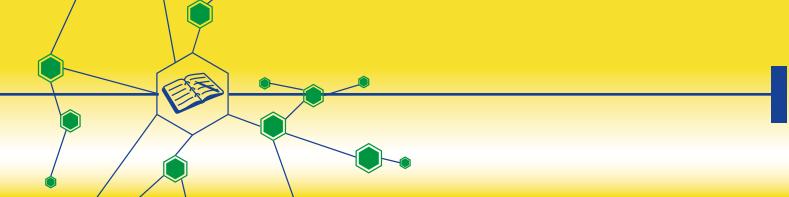
O esquema ideal de quimioterapia exclusiva ou em combinação com outras modalidades terapêuticas não está definido. Porém, os esquemas de tratamento mais comumente usados incluem a 5-fluoruracila infusional e cisplatina, com ou sem um terceiro antineoplásico(37).

Uma meta-análise de 10 ensaios clínicos randomizados, comparando quimioradioterapia prévia a cirurgia com cirurgia exclusiva, mostrou um ganho absoluto em sobrevida de 13% em 2 anos para o tratamento combinado (HR, 0,81; 95% CI, 0,70-0,93; p=0,002)(38)

Duas meta-análises de 2009 e 2011 também demonstraram redução da mortalidade por câncer de esôfago em pacientes que recebem quimio- e radioterapia concomitantes sem cirurgia. A revisão da Cochrane demonstrou um benefício relativo de 27% (HR 0,73 (95% CI 0,64 a 0,84) sem cirurgia após. O benefício absoluto foi de 9% em 1 ano (95% CI 5% a 12%) e 4% em 2 anos (95% CI 3% a 6%). Porém, este tratamento combinado foi associado a eventos adversos significativos.(39,40)

Os ensaios clínicos em que a quimioterapia e a radioterapia eram sequenciais não demonstraram benefício em sobrevida ou controle local, além de agregarem muita toxicidade.(37)

Quimioterapia e radioterapia concomitantes previamente à cirurgia para adenocarcinoma de esôfago (e estômago) aumenta a sobrevida (SV) quando comparado com cirurgia isolada e deve ser oferecida a todos os



pacientes em condições clínicas de a elas se submeterem. A RS com meta-análise atualizada em 2014, que demonstrou este impacto na sobrevida, demonstra maior benefício nos casos do câncer que tem origem na junção esôfagogástrica (JEG) do que nas outras localizações anatômicas. Além disso, a associação de quimio- e radioterapia também tem mais impacto sobre a SV do que quimioterapia isolada nos casos de tumor localizado na JEG e no esôfago. Porém, nem todos os estudos que foram incluídos no resultado global da meta-análise tinha a identificação da localização topográfica. Na sub-análise por topografia, apenas 70% dos pacientes puderam ser incluídos. Destes, 26% eram casos de adenocarcinomas de esôfago distal, e a meta-análise não mostrou benefício na sobrevida global (HR 0,87 (0,73, 1,05)). Esta RS demonstrou uma interação entre idade e efeito do tratamento, demonstrando que quanto mais jovem o paciente mais benefício sobre a SV, e que pacientes idosos não se beneficiam(41).

6.4 QUIMIOTERAPIA PRÉVIA OU ADJUVANTE

Quimioterapia prévia (sem radioterapia) parece aumentar a sobrevida de pacientes com neoplasia de esôfago torácico ressecável, quando comparado com cirurgia. Esta evidência é baseada em RS da Cochrane publicada em 2009 (atualizada pela última vez em fevereiro de 2010), que demonstrou vantagem em SV, porém com significância estatística limítrofe (HR 0,88; 95% CI 0,75 a 1,04).(42) Esta evidência é apoiada também por meta-análise atualizada em 2011(43) e outra de pacientes individuais publicada somente em formato de resumo de congresso(44). Este benefício é particularmente significativo em análises de alguns subgrupos, como pacientes com linfonodos positivos ou que responderam a quimioterapia antes da cirurgia.

Quimioterapia exclusiva adjuvante (pós-operatória) não impacta na sobrevida dos doentes de carcinoma esofágiano(37).

6.5 RADIOTERAPIA

Ensaios clínicos não demonstraram benefício em sobrevida com a radioterapia exclusiva pré-(45) ou pós-operatória(46-48), quando comparada com cirurgia exclusiva.

A Tabela 1 resume o tratamento do carcinoma esofágiano de localização torácica e distal.

Tabela 1 - Resumo dos tratamentos de carcinomas torácicos e distais

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTE SEM METÁSTASE(S) A DISTÂNCIA	EC I E – T1-3N0 A – T1-2N0	ECII E – T1-2N1 A – T3 N0 + T1-2N1	ECIII E – T3-4-2N1-3 A – T3 N1 MAIS QUALQUER T4 MAIS QUALQUER N2-3
Cirurgia exclusivamente	X	X	
Quimioterapia e radioterapia concomitantes		X	X
Quimioterapia e radioterapia concomitante prévias a cirurgia	X	X	X

Abreviaturas: E = Carcinoma epidermoide A = Adenocarcinoma

6.6 TRATAMENTO PALIATIVO NA AUSÊNCIA DE METÁSTASE(S)

A maioria dos pacientes com câncer de esôfago ou com câncer da transição esofagogástrica é diagnosticada em estágios avançados. O principal objetivo do tratamento nesta situação é o controle dos sintomas, principalmente disfagia. Apesar de ter evoluído, a melhor opção para melhorar a disfagia não foi ainda estabelecida. Stent metálico autoexpansível é seguro, efetivo e rápido na resolução do sintoma. Stent e braquiterapia são comparáveis a outras modalidades, como dilatação, ablação endoscópica e quimio- e radioterapia concomitantes(46-48).

6.7 TRATAMENTO DE PACIENTE COM CARCINOMA METASTÁTICO (M1) OU RECIDIVADO

Dois ECR com um total de 42 participantes compararam quimioterapia paliativa com cuidados paliativos exclusivos (best supportive care) para o tratamento de pacientes com câncer de esôfago avançado. Nenhum benefício em sobrevida foi demonstrado com a quimioterapia. Cinco ECR com um total de 1.242 participantes compararam diferentes esquemas de quimioterapia. Devido à variabilidade dos pacientes e dos esquemas de tratamento não foi possível fazer uma análise conjunta dos resultados. Nenhum esquema de quimioterapia específico se demonstrou superior, e a revisão recomenda que se faça ECR específicos para se responder a essas perguntas e se fazer uma recomendação com nível de evidência estatisticamente significante. Além disso, estudos que avaliem qualidade de vida em pacientes em que o tratamento tem intuito paliativo devem ser desenvolvidos.(49)

7 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

7.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÉUTICA

A resposta patológica completa é o principal fator prognóstico após tratamento neoadjuvante, e peças operatórias com remissão completa são as que predizem melhor sobrevida.(50)

A utilização de meios diagnósticos nucleares (PET) associados ou não à TC têm sido utilizado para avaliar a resposta ao tratamento neoadjuvante visto sua alta sensibilidade; porém, a sua superioridade sobre outros métodos, como a ecografia endoscópica, não está definida.(51)

Inexistem exames de imagem ideal para avaliar a resposta terapêutica, e os exames utilizados para o estadiamento devem ser repetidos para avaliar a efetividade do tratamento.

7.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

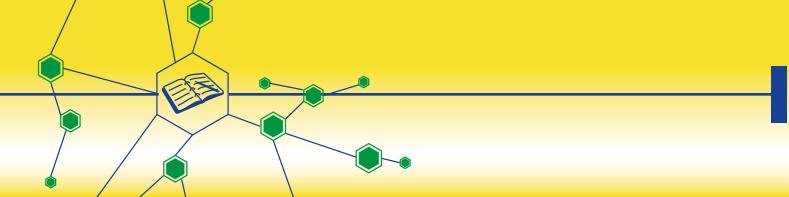
Inexistem estudos que definam critérios de interrupção de tratamento. Assim, a relação custo-benefício deve ser avaliada individualmente após ter sido instituído o tratamento padrão e houver falha de resposta ou sofrimento desproporcional relacionado ao tratamento.

8 ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

Inexiste estudo que demonstre o impacto sobre a sobrevida dos doentes com seguimento sistemático com exames após os tratamentos. Recomendam-se consultas a cada 3 a 6 meses pelos primeiros 1 a 2 anos; então, a cada 6 a 12 meses durante 3 a 5 anos e, após, anualmente. Apesar de não haver a necessidade de se repetir a EDA regularmente, esta e outros exames de imagem devem ser realizados conforme os sintomas apresentados pelo paciente. Pacientes com câncer inicial que tiveram ressecção endoscópica devem submeter-se à endoscopia a cada 3 meses por pelo menos 1 ano e, após, anualmente.(29)

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer esofágiano devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.



Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com câncer de esôfago:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.017-6) - Quimioterapia Paliativa do Carcinoma Epidermoide/Adenocarcinoma de Esôfago avançado (doença metastática ou recidivada)

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA/CONCOMITANTE À RADIOTERAPIA – ADULTO

03.04.04.011-8 – Quimioterapia de Carcinoma Epidermoide ou Adenocarcinoma de Esôfago em estádio de I até IVA

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos).

Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração de medicamento(s) (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de câncer esofágico e perfil clínico do doente (capacidade funcional, estadiamento, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia prévia e adjuvante do câncer de mama, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos(46).

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

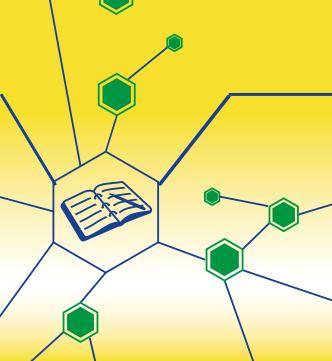
É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer esofágico, notadamente no uso de medicamento antineoplásico.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 (Internet). Lyon, <country-region>France</country-region>; International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr> (acessado em 06/04/2014). GLOBOCAN2012.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil Rio de Janeiro. INCA, 2014. 124p.il.col.,mapas.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
4. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. Am J Epidemiol. 2007;165(12):1424-33.
5. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, Concin H, Bjorge T, Almquist M, et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. BMC Cancer. 2014;14:103.
6. O'Mahony MY, Ellis JP, Hellier M, Mann R, Huddy P. Familial tylosis and carcinoma of the oesophagus. J R Soc Med. 1984;77(6):514-7.
7. de Souza CA, Santos Ada C, Santos Lda C, Carneiro AL. (Hereditary tylosis syndrome and esophagus cancer). An Bras Dermatol. 2009;84(5):527-9.
8. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:36.
9. Oliveira A, Teixeira D, Ferronatto G. Síndrome de Plummer-Vinson: Relato de caso e revisão da literatura. Rev. Med. Res., Curitiba, v.15, n.22013. p. 138-42.
10. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 2013;19(35):5806-12.
11. Winberg H, Lindblad M, Lagergren J, Dahlstrand H. Risk factors and chemoprevention in Barrett's esophagus -an update. Scand J Gastroenterol. 2012;47(4):397-406.
12. Risk factors and chemoprevention in Barrett's esophagus - An update (Internet). 2012.
13. Singh S, Manickam P, Amin AV, Samala N, Schouten LJ, Iyer PG, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2014;79(6):897-909.e4; quiz 83.e1, 83.e3.
14. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):Cd004183.
15. Ge XX, Xing MY, Yu LF, Shen P. Carotenoid intake and esophageal cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(3):1911-8.
16. Sivarasan N, Smith G. Role of aspirin in chemoprevention of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis. J Dig Dis. 2013;14(5):222-30.
17. Coleman HG, Murray LJ, Hicks B, Bhat SK, Kubo A, Corley DA, et al. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2013;71(7):474-82.
18. Sun L, Yu S. Meta-analysis: non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus. 2011;24(8):544-9.
19. Yang S, Wu S, Huang Y, Shao Y, Chen XY, Xian L, et al. Screening for oesophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12: Cd007883.
20. Zargar SA, Khuroo MS, Jan GM, Mahajan R, Shah P. Prospective comparison of the value of brushings before and after biopsy in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. Acta Cytol. 1991;35(5):549-52.
21. Batra M, Handa U, Mohan H, Sachdev A. Comparison of cytohistologic techniques in diagnosis of gastroesophageal malignancy. Acta Cytol. 2008;52(1):77-82.
22. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2011;60(11):1449-72.

23. União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. 7a Edição. Rio de Janeiro, Inca2012. xxv, 325p.
24. Rice TW, Blackstone EH. Esophageal cancer staging: past, present, and future. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(4):461-9.
25. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi51-6.
26. Wright CD, Saltzman JR Management of superficial esophageal cancer. UpToDate, 2014 versão24.0
27. Bennett C, Green S, De Caestecker J, Almond M, Barr H, Bhandari P, et al. Surgery versus radical endotherapies for early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. Cochrane Database of Systematic Reviews In: The Cochrane Library (Internet). (2).
28. Choi N, Gibson M. Radiation therapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant approaches, and postoperative adjuvant therapy for localized cancers of the esophagus. UpToDate 40.0 (Internet).2014.
29. NCCN Guidelines Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. version 1.2014 Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
30. Uzunoglu FG, Reeh M, Kutup A, Izicki JR. Surgery of esophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(2):189-93.
31. Dantoc M, Cox MR, Eslick GD. Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2012;147(8):768-76.
32. Watanabe M, Baba Y, Nagai Y, Baba H. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: an updated review. *Surg Today*. 2013;43(3):237-44.
33. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. 2008;248(4):549-56.
34. Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, Divino CM, Packer S, Wisnivesky JP. Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer. *Cancer*. 2008;112(6):1239-46.
35. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2010;251(1):46-50.
36. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(11):1384-93; discussion 93-4.
37. Forde PM, Kelly RJ. Chemotherapeutic and targeted strategies for locally advanced and metastatic esophageal cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8(6):673-84.
38. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):226-34.
39. Wong RK, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library; (2).
40. Kratzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):768-83.
41. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger T, et al. Perioperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus.; (2).
42. Vogt K, Fenlon D, Rhodes S, Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library; (2).
43. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):681-92.

44. Thirion SM A, Le Maître J. Tierney Abstract: Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma P. G. on behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 45122007; 25.
45. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling D, Hansen H, Launois B, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library.
46. Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. World J Surg. 1995;19(3):444-9.
47. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. Surgery. 1993;113(2):138-47.
48. Ténière P, Hay J, Fingerhut A, Fagniez P. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet. 1991. p. 123-30.
49. Homs Marjolein Y, van der Gaast A, Siersema Peter D, Steyerberg EW, J. KE. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library; (2).
50. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, Komaki RR, Correa AM, Morris JS, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. Cancer. 2005;103(7):1347-55.
51. Ngamruengphong, V K S, B N, Das. A. Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: an updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Dis. Esophagus2010. p. 216-31.



CARCINOMA DE MAMA

Consulta Pública SAS/MS nº 20, de 3 de novembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados do Medline/Pubmed, e Cochrane para opções terapêuticas do câncer de mama.

Em 25/03/2014 foi realizada busca no Medline/Pubmed com a seguinte estratégia de busca: "Breast Neoplasms/therapy"[Mesh], limitando-se para revisões sistemáticas e meta-análises, publicações dos últimos 10 anos, língua inglesa, e foram obtidos 1.437 artigos.

No Embase, foi realizada a busca com a seguinte estratégia: 'breast tumor'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2004-2014]/py e foram obtidos 2.407 artigos.

Na base Cochrane, busca em 25/03/2014 com a expressão "Breast Cancer" identificou 106 revisões sistemáticas da Cochrane, sendo 29 diretamente relacionadas ao tema destas Diretrizes e selecionadas para leitura.

Os artigos foram organizados nos seguintes grupos: epidemiologia, fatores de risco, cirurgia, radioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia paliativa, hormonioterapia adjuvante, hormonioterapia neoadjuvante e hormonioterapia paliativa.

As referências dos estudos localizados pela estratégia de busca inicial foram analisadas com vistas a localizar outros estudos relevantes. Foram excluídos estudos que não correspondiam aos critérios das estratégias de busca, avaliando terapias complementares e métodos ou agentes terapêuticos não aprovados no Brasil; excluíram-se estudos com graves problemas metodológicos, bem como estudos com desfechos não clínicos ou não orientados para o paciente. Foram ainda consultados livros-textos, manuais de tratamento, diretrizes terapêuticas e documentos de consensos de sociedades de especialidades médicas nacionais e internacionais e envolvidas com o tratamento do câncer de mama.

2 INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, seja em países em desenvolvimento ou em países desenvolvidos. Para 2014, estima-se que o Brasil terá 57.120 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores não melanóticos da pele, esse tipo de câncer é o mais frequente entre as mulheres das regiões Sudeste (71,18/100 mil), Sul (70,98/100 mil), Centro-Oeste (51,3/100 mil) e Nordeste (36,74/100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,29/100 mil) entre elas.(1)

É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem apresentado um aumento e está hoje em cerca de 85%.(1,2) No Brasil a sobrevida aproximada é de 80%.(1) Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia (MMG), sendo este exame um método comprovadamente eficaz de rastreamento populacional, e à evolução dos tratamentos adjuvantes(3).

Consultores: André Tesainer Brunetto, Gustavo Henrique Gomes Advíncula, Marta Nassif Pereira Lima, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Outros fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico, entre outros.(4-7)

O câncer de mama é uma das doenças mais estudadas em Oncologia, considerado muito heterogêneo e, portanto, com diferentes abordagens em diretrizes, *guidelines*, e trabalhos científicos. As recomendações nas presentes Diretrizes, em sua maioria, estão baseadas em estudos de fase III, prospectivos e randomizados, em revisões sistemáticas e em meta-análises.

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos.

A conduta quanto aos riscos de as mulheres desenvolverem câncer de mama está contemplada nas diretrizes do Ministério da Saúde para a detecção precoce (rastreamento e diagnóstico precoce) desse câncer no Brasil, sendo o exame clínico anual das mamas e o rastreamento mamográfico as estratégias adotadas: exame clínico anual das mamas a partir dos 40 anos e mamografia bilateral a cada dois anos, para mulheres de 50 a 69 anos.(8,9). Estima-se que para se prevenir uma morte é necessário o rastreamento de 400 mulheres na idade entre 50-70 anos por período de dez anos.(10-11); e, por questões metodológicas, os resultados positivos do rastreamento mamográfico vêm sendo questionados(12).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

3.1 DIAGNÓSTICO

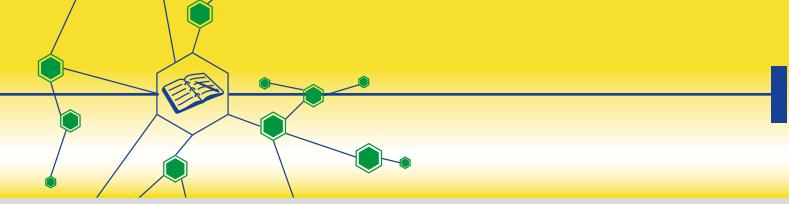
Quando há suspeita de câncer por métodos de detecção precoce ou do exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração), a lesão deverá ser biopsiada.

Após o diagnóstico ser confirmado por exame histopatológico, a anamnese deve focar principalmente a história familiar, comorbidades e fatores de risco e a evolução cronológica da doença. Deve-se realizar exame físico completo à procura de outros potenciais sítios de doença, momente o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclavículares. O objetivo da biópsia inicial é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar a desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas.(13)

O tipo histopatológico invasivo mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o adenocarcinoma do tipo carcinoma ductal infiltrante (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos), o adenocarcinoma do tipo carcinoma lobular infiltrante (CLI). Estas Diretrizes referem-se a estes dois tipos, sendo o termo Câncer de Mama utilizado como seus sinônimos.

Existem algumas diferenças clínicas entre o carcinoma ductal e o lobular em relação ao prognóstico e a história natural da doença. Os CLI possuem maior tendência a apresentarem-se, ao diagnóstico, com doença em ambas as mamas e com maior frequência de doença multicêntrica. A maioria dos CLI acomete mulheres mais idosas, a sua variante clássica comumente apresenta positividade para receptores hormonais (RH) e o seu prognóstico parece ser mais favorável do que o das pacientes acometidas por CDI. As pacientes com CLI podem apresentar doença metastática tardivamente para sítios característicos como meninge, peritônio e trato gastrointestinal.

A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica.(14-17) Estão descritos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama que diferem na sua evolução clínica e prognóstico. Os cinco subtipos moleculares são: luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e basal-símile(18-20); contudo, na prática clínica,



para a definição do tratamento do câncer de mama, utiliza-se principalmente, além dos critérios clínico-patológicos, o *status* dos receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e a avaliação do *status* do HER-2.

A imuno-histoquímica (IHQ) descreve a positividade de receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) com percentual de acometimento. No laudo anátomo-patológico, os patologistas informam esta concentração por meio de vários índices, como a porcentagem de células positivas, ou a associação entre esta porcentagem e a intensidade de coloração (sistema de Allred), ou, ainda, associando a avaliação de possível heterogeneidade tumoral, incluindo o exame das diferentes áreas do tumor com diferentes padrões de expressão (escore H).

A IHQ também quantifica a positividade de receptores HER-2 (0/3 cruzes, 1/3 cruzes, 2/3 cruzes ou 3/3 cruzes). A superexpressão do HER-2 deve ser demonstrada por exame por técnica molecular (FISH, CISH, SISH, DISH) com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois). O exame molecular está indicado para casos em que foi detectada por técnica imuno-histoquímica a expressão tumoral HER-2 em intensidade de duas ou de três cruzes, ou seja, não se indica para o resultado de 0 ou 1/3 cruzes.

3.2 ESTADIAMENTO

O mais aceito sistema de estadiamento do câncer de mama é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificadamente de TNM.(21)

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e a distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos.

3.2.1 RESUMO DA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA TNM

Tx: o tumor não pode ser avaliado; T0: não há evidência do tumor primário; Tis carcinoma in situ; T1 até 2 cm (T1mi – microinvasão até 0,1 cm; T1a maior que 0,1 cm e até 0,5 cm; T1b maior que 0,5 cm e até 1 cm; T1c maior que 1 cm e até 2 cm); T2 maior que 2 cm e até 5 cm; T3 maior que 5 cm; T4: qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b) ou ambos (T4c); (T4d) câncer inflamatório. Nx: os linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0: sem metástase para linfonodo regional; N1: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis; N2a: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre si ou a outras estruturas; N2b: metástase clinicamente aparente apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar; N3a: metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem acometimento 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 acometimento da cadeia axilar ou mamária interna. M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância.

A classificação realizada após tratamento cirúrgico, deve ser precedida pela letra “p”, sendo que os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase a distância (M) é igual a classificação clínica, para a invasão linfática regional (N), esta descrita a seguir:

pNx: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo: foram anteriormente removidos, ou não foram removidos para estudo anátomo-patológico).

pN0: Ausência de metástase em linfonodos regionais histologicamente identificados.

pN0 (i-): Linfonodo regional histologicamente sem metástases e com exame imuno-histoquímico negativo.

pN0 (i+): Células malignas em linfonodo regional em grupamentos celulares não maiores que 0,2 mm [detectadas por coloração pela hematoxilina-eosina ou pela imuno-histoquímica, incluindo células tumorais isoladas].

pN0 (mol-): Linfonodo(s) regional(ais) sem metástase, em exame histológico ou molecular (RT-PCR).

pN0 (mol +): Linfonodo(s) regional(ais) positivo(s) em exame molecular (RT-PCR) sem metástase ao exame histológico por hematoxilina-eosina ou por imuno-histoquímica.

pN1: Micrometástase linfonodal, ou metástase em 1-3 linfonodos axilares ipsilaterais ou em nódulo mamário interno com metástase detectada por biópsia do linfonodo sentinel, mas não clinicamente detectada.

pN1mi: Micrometástase linfonodal (maior do que 0,2 mm ou de mais de 200 células, mas nenhuma maior do que 2,0 mm).

pN1a: Metástase em 1-3 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior que 2,0 mm.

pN1b: Linfonodo(s) mamário(s) interno(s) com micro- ou macrometástase detectada por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada.

pN1c: Metástase em 1-3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micrometástase ou macrometástase detectada por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada.

pN2: Metástase em 4-9 linfonodos axilares ipsilaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(ais) detectada clinicamente na ausência de metástase em linfonodos axilares.

pN2a: Metástase em 4-9 linfonodos axilares (pelo menos uma maior que 2,0 mm).

pN2b: Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) clinicamente detectada, na ausência de metástase em linfonodos axilares.

pN3: Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares ou em linfonodo infraclavicular (nível III axilar), ou metástase em linfonodos mamários internos clinicamente detectados na presença de metástases axilares no nível I e II, ou em mais de três linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micro- ou macrometástase detectada por biópsia do linfonodo sentinela, mas não detectada clinicamente, ou em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais

pN3a: Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos uma maior que 2,0 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares.

pN3b: Metástase clinicamente detectada em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(ais), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de três linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micro- ou macrometástase detectada por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada.

pN3c: Metástase em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais.

ypN – Classificação pós-tratamento

Deve ser avaliada sob os critérios clínicos (pré-tratamento) como descritos anteriormente. O modificador “sn” é usado somente se a avaliação do linfonodo sentinela foi realizada após o tratamento. Se nenhum índice está explicitado, presume-se que foi a avaliação nodal axilar por dissecção axilar.

A classificação X será utilizada (ypNX), se no pós-tratamento yp o linfonodo sentinela ou dissecção axilar não foi realizada.

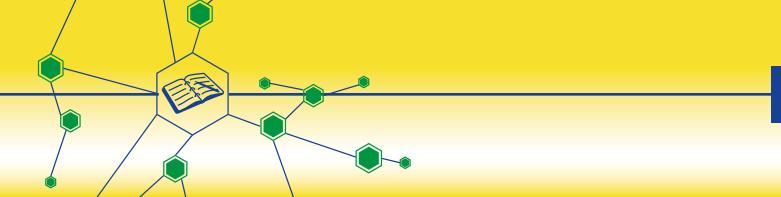
Os casos com células tumorais isoladas ou micrometástases (lesões entre 0,2 e 2 mm) identificadas por imuno-histoquímica em linfonodos axilares são classificados como pN0(i+); somente deverão ser classificadas como N1 os casos de micrometástases detectadas pela coloração de hematoxilina-eosina. A invasão microscópica sem correlação clínica não possui valor para mudança do estadiamento.

E assim fica o agrupamento TNM em estágios:

- » Estágio 0 (TisN0M0);
- » Estágio IA (T1N0M0);
- » Estágio IB (T0N1miMO, T1N1mi M0);
- » Estágio IIA (T0N1MO, T1N1M0, T2N0MO);
- » Estágio IIB (T2N1M0, T3N0MO);
- » Estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0);
- » Estágio IIIB (T4N0MO, T4N1M0, T4N2M0);
- » Estágio IIIC (Qualquer T N3M0);
- » Estágio IV (Qualquer T Qualquer N M1).

3.2.2 EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM

Os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax. Em casos de estágio I ou II FA normal, bastam os exames supracitados. Pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou em estágio III, recomenda-se adicionar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal. A cintilografia óssea também está indicada em caso de elevação de FA, dor óssea, sintomas



abdominais e aumento de aminotransferases/transaminases (estágio IIIb e IV).(22) A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser utilizada, em casos selecionados, como parte do estadiamento, em caso de pacientes com doença locorregionalmente avançada (estágio III); um estudo que analisou 173 pacientes mostrou que cerca de 7,5% (13 pacientes) foram estagiados como estágio IV após estudo tomográfico.(23)

Os marcadores tumorais CA15-3, CA72.4, CEA e outros não possuem papel no diagnóstico, prognóstico, seguimento ou acompanhamento após tratamento de pacientes com câncer de mama.(60) A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada em casos específicos, para complementar o diagnóstico de doença metastática, como na síndrome de compressão medular, não fazendo parte da rotina de estadiamento nem de seguimento pós-tratamento. A PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons) também não é recomendada para o estadiamento ou seguimento de pacientes com câncer de mama.(10)

3.2.3 CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

Para a decisão terapêutica, deve-se considerar os estadiamento pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de IHQ, quadro clínico e tratamento local porventura já realizado.

Conforme critérios de risco de recorrência, classifica-se o câncer de mama como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação pode orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento. Na Tabela 1 há a classificação de risco, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007.(24)

Tabela 1 – Classificação de Risco (adaptada da publicação de Saint Gallen 2007 (24))

Baixo Risco	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: » pT até 2 cm, » Grau 1, » RE ou RP positivo, » HER-2 negativo, » Subtipo molecular Luminal A e » Idade igual ou acima de 35 anos.
Risco Intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios » pT maior que 2 cm, » Grau 2 - 3, » RE ou RP negativos, » Subtipo Molecular Luminal B (HER-2 negativo) ou » Idade abaixo de 35 anos; Ou » 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
Alto Risco	» 4 ou mais linfonodos positivos ou » Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e HER-2 negativo ou » Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER-2 positivo.

4 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C50 Neoplasia maligna da Mama
 - » C50.0 Neoplasia maligna do Mamilo e aréola
 - » C50.1 Neoplasia maligna da porção central da Mama
 - » C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da Mama
 - » C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da Mama
 - » C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da Mama
 - » C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da Mama

- » C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da Mama
- » C50.8 Neoplasia maligna de Mama com lesão invasiva
- » C50.9 Neoplasia maligna da Mama, não especificado (Câncer de Mama SOE)

5 CENTRO DE REFERÊNCIA

Hospitais gerais com serviço de cirurgia ou de cirurgia oncológica podem realizar o diagnóstico, tratamento cirúrgico e acompanhamento de doentes com achado incidental de tumores mamários. Já os hospitais habilitados como UNACON ou CACON têm as condições para o tratamento cirúrgico e clínico de doentes com câncer de mama em todos os estágios da doença.

6 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo.

O preconizado nestas Diretrizes levam em consideração tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na história natural da doença, como diminuição da mortalidade pelo câncer de mama, e que estejam aprovados pela ANVISA. Tratamentos baseados em estudos que apresentam eficácia apenas em sobrevida livre de progressão ou sobrevida livre de recidiva não são recomendados, principalmente aqueles com elevada complexidade e custo.

Pacientes com qualquer grau de positividade no resultado do exame de IHQ para receptores hormonais devem, a não ser que haja contra-indicação absoluta, receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa. Quando maior o escore de positividade na IHQ maior é o benefício da hormonioterapia.

Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo em duas ou três cruzes ao exame de IHQ, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2(25), desde que esta categorização seja confirmada pelo exame por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois). Quantificação/amplificação do HER-2 não se aplica para a confirmação do exame por imuno-histoquímica com resultado de uma cruz, este considerado resultado negativo.

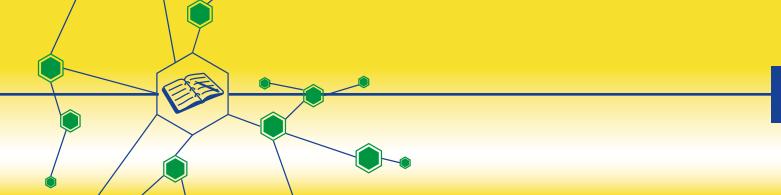
6.1 CIRURGIA

6.1.1 CIRURGIA DA MAMA

A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama inicial. E ela inclui a intervenção cirúrgica nas mama e axila. Evolutivamente, os procedimentos cirúrgicos caminham de tratamentos mais agressivos para menos invasivos e com maior ganho cosmético sem afetar a curabilidade das pacientes.(26)

O tipo mais comum de mastectomia é a mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar, normalmente nos níveis I, II e III, e que pode ser classificada como mastectomia “a Patey”, quando é preservado o músculo peitoral maior, ou “a Madden”, quando há preservação dos músculos peitorais. Este tipo de mastectomia é uma evolução da mastectomia “a Halsted”, que compreende a retirada da mama, dos músculos peitorais e o esvaziamento completo da axila. O esvaziamento axilar considerado eficaz deve ter em torno de 10-12 linfonodos na peça operatória. A cirurgia suprarradical (proposta por Urban), que incluía a retirada da cadeia mamária interna, foi há muito tempo abandonada.(26-29)

As cirurgias parciais recebem nomes variáveis, dependendo do volume mamário retirado: quadrantectomia, segmentectomia, centralectomia, tumorectomia, excisão ampla e adenomastectomia, entre outros, e são associadas ou não a esvaziamentos axilares de primeiro nível (amostragem, ou linfonodo sentinel - LS) até radicais incluindo os 3 níveis. Para decisão sobre cirurgia conservadora de mama, esta é indicada para tumores invasivos com perspectiva



de atingir margens negativas e se houver uma proporção favorável entre de tamanho do tumor e volume da mama. A cirurgia conservadora não deve ser considerada em caso de microcalcificação extensa, multicentricidade, multifocalidade, carcinoma inflamatório, a probabilidade de um resultado cosmético insatisfatório, contraindicação à radioterapia após a cirurgia conservadora ou discordância da paciente.(30,31)

As cirurgias parciais em casos de tumores invasivos com axilas clinicamente negativas de uma forma geral são acompanhadas pela técnica de LS, pela qual os linfonodos axilares do nível I são identificados por meio do corante azul patente ou de radiotraçador. Embora o método de LS seja comprovadamente válido em inúmeros estudos, todos os estudos relatam um número definido de procedimentos falso-negativos. Espera-se que os serviços médicos que utilizam esta técnica tenham taxas de falso-negativo abaixo de 10%. (32-35)

Recente revisão sistemática envolvendo 5.611 doentes de câncer de mama com linfonodos clinicamente negativos comparou a biópsia de linfonodo sentinel (BLS) seguido por esvaziamento axilar (EA) contra BLS seguido por EA somente se o LS fosse positivo. O mapeamento linfático foi bem sucedido em 97% dos casos, e a taxa de falso negativo foi de 9,8%. Não foram observadas diferenças significativas no controle regional nem na sobrevida global ou sobrevida livre de doença entre os grupos em um acompanhamento médio de quase oito anos. Resultados semelhantes foram relatados por outros estudos.(36-39) A indicação da pesquisa do LS é restrita a casos com axila clinicamente negativa. Uma punção por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia pode ser utilizada para se decidir a indicação dessa pesquisa, a qual é também indicada em caso de doença não invasiva (CDIS) extensa em que se planeje a mastectomia.

A dissecção axilar não é necessária para todos os pacientes com axila positiva. O Estudo ACOSOG Z0011 concluiu que pacientes com tumores pequenos, axila clinicamente negativa e com até dois linfonodos sentinelas positivos tratadas com radioterapia adjuvante não necessitariam de esvaziamento axilar. O estudo IBSCSG 23-01 corrobora estes achados e também sugere que pacientes com acometimento linfonodal microscópico (menor que 2mm) também não necessitam de dissecção axilar.(40-42)

A definição de adequadas margens cirúrgicas permanece controversa. As orientações atuais mencionam a necessidade de uma margem negativa com largura de pelo menos 1 mm, como mínimo sobre todos os lados do tumor.(31)

A reconstrução de mama geralmente está indicada em pacientes que foram submetidas à mastectomia total ou radical. A reconstrução pode ser imediata, desde que seja em caso de doença inicial e que não tenha indicação de radioterapia adjuvante, pós-operatória, estando relacionada com maior satisfação da paciente, ou pode ser tardia, geralmente reservada para pacientes com doença inicialmente avançada, que tenham indicação de radioterapia ou pacientes com risco cirúrgico maior. A cirurgia da mama contralateral pode ser necessária para “simetrização”. Sempre deve ser levada em consideração a indicação de determinada técnica de reconstrução e a necessidade de radioterapia adjuvante.(43,44)

Pacientes com recorrência local após cirurgia conservadora ou mastectomia, se clinicamente operáveis, podem se beneficiar de cirurgia de resgate ou salvamento. Outro foco de intensa discussão versa sobre o tratamento da doença local em pacientes com diagnóstico de doença metastática ao diagnóstico. Um estudo retrospectivo mostrou que a ressecção do tumor primário com margens negativas pode reduzir o risco de morte mesmo para as pacientes com estágio IV.(45,46) Atualmente esta prática não está incluída como rotina no tratamento das pacientes com doença metastática até que estudos prospectivos em curso confirmem estes achados.

6.1.2 CIRURGIA EM OUTROS SÍTOS

Como o tratamento sistêmico não age efetivamente no sistema nervoso central, percebe-se o aumento cada vez maior de pacientes com bom estado geral e doença metastática isolada no cérebro. Estas pacientes devem receber tratamento individualizado, com avaliação de um neurocirurgião experiente para ressecção da metástase ou, alternativamente, a radioterapia.

Algumas pacientes podem ainda apresentar padrão de recorrência sistêmica isolada, como, por exemplo, metástase pulmonar ou óssea. Existem estudos que demonstram que o tratamento radical com ressecção de metástase isolada pode proporcionar longos períodos sem evidência de progressão de doença.(47) Contudo, a metastatectomia não é recomendada de rotina por estas Diretrizes devido à falta de estudos randomizados que a justifiquem.

Casos selecionados como, por exemplo, fratura óssea ou acometimento do canal medular, podem se beneficiar de técnicas cirúrgicas locais com ou sem radioterapia complementar.

6.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia é utilizada para tratamento adjuvante, após a cirurgia, e está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações: quatro ou mais linfonodos positivos; segmentectomia (cirurgia conservadora de mama); margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica; e tumores maiores ou iguais a 5 cm. Em casos de pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o risco-benefício da radioterapia.(11,48,49)

O tratamento conservador da mama consiste em uma cirurgia conservadora associada a radioterapia adjuvante. De acordo com o esquema atual de referência (50 Gy em 25 frações), esta consiste em 25 sessões de radioterapia durante 5 semanas mais uma dose adicional sobre o leito tumoral. O desenvolvimento da irradiação hipofracionada (redução do número de frações e da dose total) permite propor às pacientes tratamentos mais curtos. A irradiação da mama com este esquema deve ser estimulada, considerando que o efeito sobre o controle locorregional e a sobrevida seja idêntico ao esquema padrão, sem aumentar efeitos secundários nem acarretar prejuízo estético. Atualmente, o hipofracionamento não é recomendado no caso de quimioterapia adjuvante ou após mastectomia ou irradiação linfática associada, devendo ser considerada nas pacientes com mais de 50 anos em caso de tumores pT1, pT2, pN0, M0 e RH positivos, não de alto grau histológico e na ausência de êmbolos vasculares peritumorais e após ressecção com margens livres, reduzindo o tratamento para 13 a 16 frações. (11,50,51)

A radioterapia parcial da mama tem por objetivo limitar o volume de irradiação unicamente ao leito tumoral. Pode ser realizada por meio de diversas técnicas; entretanto, atualmente, ainda deve ser empregada somente dentro de estudos controlados.(52,53)

A radioterapia também é utilizada como método de tratamento paliativo (p. ex., em caso de metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica). Outra possibilidade de indicação é no tratamento neoadjuvante, particularmente se houver falha da quimioterapia prévia.(48-50,54)

6.3 TERAPIA MEDICAMENTOSA SISTÊMICA (QUIMIOTERAPIA)

6.3.1 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA)

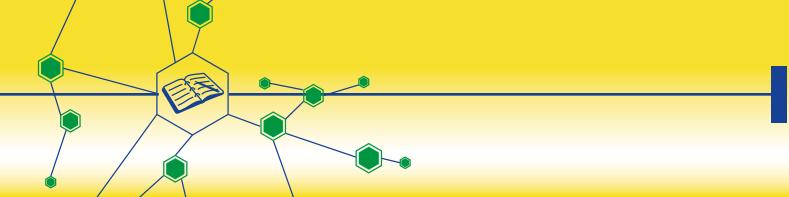
O uso da quimioterapia adjuvante é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais. (55) As meta-nálises mostram que os benefícios relacionados ao tratamento adjuvante são maiores para sobrevida livre de doença (SLD), em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos e esperando-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro com o desenvolvimento de novos fármacos.(56,57)

De forma geral, devem ser consideradas, para seleção de quimioterapia adjuvante, as características clínicas do paciente e as características do tumor. Pacientes com risco intermediário ou alto (Tabela 1) devem inicialmente ser considerados para tratamento, desde que não haja contra-indicação clínica. A hormonioterapia adjuvante está indicada em todos os pacientes com receptores hormonais positivos, em virtude de apresentar poucos efeitos colaterais ou contra-indicações e eficácia comprovada. A Tabela 2 apresenta a recomendação do tratamento adjuvante destas Diretrizes. Tratamentos alternativos de quimioterapia não apresentados nesta Tabela podem ser considerados a critério da equipe multidisciplinar e após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento proposto.

Meta-análise da Cochrane concluiu que as pacientes que recebem radioterapia antes da quimioterapia apresentaram maior incidência de sepse e neutropenia. Idealmente o intervalo entre a radioterapia e a cirurgia não deve ultrapassar 7 meses.(58) O uso concomitante de hormonioterapia e quimioterapia pode ser deletério e não é recomendado nestas Diretrizes.(59)

O câncer de mama RE positivo RP positivo compreende o tipo mais comum de câncer de mama, correspondendo a 75% de todos os casos.

Para as mulheres com RH positivos, as opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg por dia, indicado em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA),



que é indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Os IA incluem o anastrazol (1 mg/dia), letrozol (2,5 mg/dia) e exemestano (25 mg/dia). A supressão ovariana combinada ao uso de TMX na pré-menopausa não é recomendado por estas Diretrizes(60). Estudos estão em andamento para avaliar a combinação de IA e ablação ovariana na pré-menopausa, sendo essa combinação ainda considerada experimental.

O TMX é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) que inibe o crescimento das células do câncer da mama por antagonismo competitivo de estrogênio. Em meta-análise do EBCTCG, foi evidenciado que, após 5 anos de TMX, a redução do risco de recorrência é mais evidente nos dez primeiros anos (0,53 nos primeiros 5 anos e 0,68 nos 5 anos seguintes). A redução do risco entre os anos 10 a 14 é de 0,97. Em relação à mortalidade, esta foi reduzida em 1/3 nos primeiros 15 anos (ganho absoluto de 9%), e, mesmo na doença pouco positiva para receptores de estrogênio, a redução de recorrência foi substancial (RR 0,67). A redução do risco em relação à mortalidade nos anos 0 a 4 teve RR 0,71 [0,05], RR 0,66 [0,05] durante os anos 5 a 9 e RR 0,68 [0,08] durante anos 10 a 14 ($p < 0,0001$).(61)

O benefício da terapia adjuvante com IA foi avaliado na meta-análise do EBCTCG de 2010. O uso isolado de IA *upfront* comparativamente ao TMX, avaliando 9.856 mulheres com média de seguimento de seis anos. O tratamento com um IA resultou em redução do risco de recorrência em cinco anos, em comparação ao tamoxifeno (IRR 0,77, $p < 0,00001$), levando a uma redução absoluta de 3% em cinco anos no risco de recorrência (12% *versus* 15%). A redução do risco de morte estatisticamente não significativa foi de 0,89, $p > 0,1$. Isso se traduziu em uma redução de 1% em cinco anos na mortalidade por câncer de mama (7% *versus* 8%). (62)

Em relação à modalidade de *switch*, quando há a troca de hormonioterápico após 2-3 anos de uso de cada um até completar 5 anos, foi feita uma segunda análise com 9.015 mulheres acompanhadas por uma média de quatro anos, que foram tratadas com tamoxifeno por dois ou três anos e depois foram randomizadas para o tratamento com uma IA *versus* continuar com tamoxifeno até completar cinco anos. A terapia de *switch* reduziu o risco de recidiva seis anos após o tratamento de 8% *versus* 11% (RR 0,71, $p < 0,00001$). A redução na mortalidade em cinco anos foi de 6% *versus* 8 % (RR de 0,79, $p = 0,004$). (63)

Uma outra forma de tratamento adjuvante, é iniciar o IA em mulheres que completam cinco anos de tamoxifeno. A evidência que suporta esta sequência de tratamento vem do estudo MA.17, que avaliou o tamoxifeno seguido por letrozol. O estudo incluiu 5.187 mulheres em pós-menopausa (46% com linfonodo positivo, 98% RE-positivo) que completaram cinco anos de tamoxifeno adjuvante e foram aleatoriamente designadas para a hormonoterapia com letrozol (2,5 mg por dia, durante 5 anos) ou placebo. Com um acompanhamento médio de 64 meses, o tratamento com letrozol resultou em melhora na sobrevida livre de doença (HR 0,68, 95% CI 0,45-0,61).(64)

A análise conjunta dos 17.477 pacientes inscritas nos estudos aTTom e ATLAS apresentou uma redução de 9% no risco de morte após as pacientes receberam 10 *versus* 5 anos de tamoxifeno durante todo o período de acompanhamento (RR 0,91, IC 95% [0,84, 0,97], $p = 0,008$), com redução do risco relativo aumentada para 16% a partir de 10 anos (RR 0,84, IC [0,77, 0,93] 95%, $p = 0,0007$).(65,66)

Estas Diretrizes recomendam o uso de TMX por 5 anos nos casos de mulheres na pré-menopausa. Para aquelas em pós menopausa, recomenda-se o uso de IA por 5 anos ou a modalidade de *switch* até completar 5 anos. Não se recomenda tratamento estendido por 10 anos com IA nas pacientes em pós-menopausa que fizeram uso de IA anteriormente, contudo o uso estendido de IA após 5 anos de tamoxifeno pode ser considerado individualmente. Adicionalmente, o uso de TMX estendido pode ser considerado individualmente, após a avaliação dos riscos e benefícios desse tipo tratamento.

A quimioterapia adjuvante está indicada em pacientes com tumores de risco intermediário e alto.(Tabela 1).(24, 55)

A meta-análise do EBCTCG concluiu que seis ciclos de ciclofosfamida mais metotrexato mais 5-fluorouracila (CMF clássico) e 4 ciclos de doxorrubicina (adriamicina) mais ciclofosfamida (AC) são equivalentes, levando a redução da recorrência em 8 anos em cerca de um terço e redução de 20%-25% na mortalidade, mostrando também que esquemas com menores doses de antraciclinas são menos efetivos. Uma outra questão abordada foi a que quimioterapia além de 4 ciclos de AC como ciclofosfamida mais doxorrubicina mais 5-fluorouracila (FAC) por 6 ciclos ou ciclofosfamida mais epirubicina mais 5-fluorouracila (FEC) por 6 ciclos ou 4 ciclos de AC mais taxano resultam em maior benefício com redução adicional de 15%-20% na mortalidade.(67)

A associação de taxano sequencialmente a antraciclico não aumentou o risco de mortalidade por leucemia ou insuficiência cardíaca congestiva, como os esquemas com maiores doses de antraciclicos. Os esquemas de taxano

com maior evidência de benefício a partir de estudos individuais até o momento não corroborados por meta-análise são paclitaxel semanal por 12 semanas e docetaxel a cada 3 semanas por 4 ciclos. Estes esquemas se mostraram superiores em sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando comparados ao docetaxel semanal e paclitaxel a cada 3 semanas. O estudo que mostrou este dado testou quatro braços com taxano sequencial a 4 ciclos de AC, realizado com mais de 4.000 mulheres com axila positiva e axila negativa de alto risco. Outra consideração a ser feita é que o uso de paclitaxel semanal mostrou melhor tolerância, com menor incidência de neutropenia febril, mialgia, astenia e intolerância digestiva; sendo a neuropatia periférica mais incidente no esquema semanal.(68,69)

Em caso de contraindicação a antraciclicos, pode-se indicar a quimioterapia com docetaxel mais ciclofosfamida (TC) por 4 ciclos ou 6 ciclos de CMF. O esquema TC foi comparado com AC em pacientes operáveis em estágio de I-III, e ao final de 7 anos houve maior benefício em relação a sobrevida livre de doença e sobrevida global (81% versus 75% e 87% versus 82%, respectivamente), com significância estatística. O perfil de toxicidade foi diferente, com maior incidência de neutropenia no grupo do TC e maior toxicidade em relação a náusea e vômitos para o grupo do AC.(69,70)

Inexiste esquema de quimioterapia adjuvante considerado como padrão, e outros esquemas também avaliados por meta-análise são descritos como quimioterapia de terceira geração, como o FEC (5-fluorouracil mais epirubicina mais ciclofosfamida) por três ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/m² por 3 ciclos ou paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 ciclos; ou adriamicina mais ciclofosfamida (AC) mais taxano dose densa e o esquema TAC (docetaxel mais adriamicina mais ciclofosfamida) por 6 ciclos. Os dois últimos esquemas são considerados mais complexos, envolvendo antibioticoterapia profilática e profilaxia primária com fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos. (71-74) O tempo para início da quimioterapia deve ser inferior a 12 semanas após a cirurgia, embora diversos estudos mostrem dados divergentes.(75-77)

Os casos de câncer de mama com laudo histopatológico de carcinoma mucinoso, cibiforme, adenoide cístico, papilífero ou tubular são subtipos considerados de bom prognóstico, não sendo indicada quimioterapia em caso de tumores de até 3 cm e linfonodo negativo.(78,79).

Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER-2.(79,80) O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular, sendo o receptor HER-2 fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celular e possivelmente de mecanismos de controle da angiogênese.(80,81) O trastuzumabe é um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2) utilizado na quimioterapia do carcinoma de mama que superexpressa o HER-2.(83-87)

Inexistem ensaios clínicos com a combinação de trastuzumabe e hormonioterapia adjuvantes, sem quimioterapia adjuvante. Todos os grandes estudos de quimioterapia adjuvante com trastuzumabe envolveram a combinação de quimioterapia, baseada ou não em antraciclinas, com trastuzumabe, com a hormonioterapia adjuvante sendo utilizada nos pacientes com receptor hormonal positivo durante a fase de trastuzumabe em monoterapia.

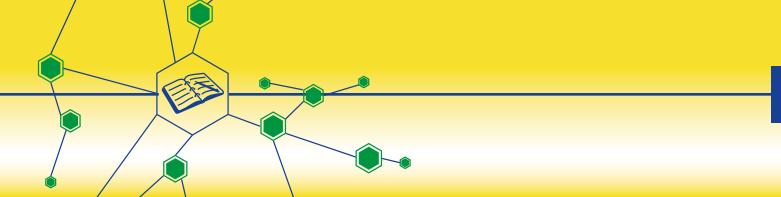
Os esquemas de quimioterapia mais comumente utilizados para o tratamento adjuvante associados ao trastuzumabe estão centrados em torno da utilização de antraciclina combinada ou não a taxano. Os principais resultados com a associação de trastuzumabe à quimioterapia baseada em antraciclina vem da análise conjunta dos estudos NSABP B31 e NCCTG N9831.(83)

A incorporação do trastuzumabe foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)(88) para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado), conforme critérios abaixo:

- » Ausência de doença cardíaca sintomática;
- » Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe;
- » Comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 5 anos.

Em se aplicando a quimioterapia prévia (com ou sem trastuzumabe), não se faz necessária ou indicada a quimioterapia adjuvante, estando a modalidade de tratamento “adjuvante” recomendada quando não houve exposição prévia à quimioterapia.

A incidência de toxicidade cardíaca com o uso do trastuzumabe foi baixa nos estudos clínicos prospectivos,



variando entre 1% e 4%, sendo comumente reversível se detectada precocemente, e com boa resposta ao tratamento clínico.(89,90) O uso de trastuzumabe deve ser definitivamente interrompido nos pacientes que apresentarem sintomas de insuficiência cardíaca e evidência de diminuição da FE de qualquer magnitude. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a 6 semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.

Desta forma, a quimioterapia adjuvante do câncer de mama é indicada conforme o risco apresentado pela paciente e está resumido na Tabela 2.

Tabela 2 – Esquemas quimioterápicos sugeridos de tratamento de acordo com risco

RISCO/STATUS HORMONAL	PRÉ-MENOPAUSA	PÓS-MENOPAUSA
Baixo Risco	Tamoxifeno - se RH positivo – por 5 anos. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront</i> * ou <i>switch</i> ** - se RH positivo. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
Risco Intermediário	Tamoxifeno se RH positivo – por 5 anos. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront</i> * ou <i>switch</i> ** - se RH positivo. AC ou FAC ou FEC. ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.
Alto Risco	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida com TMX.	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno ou inibidor de aromatase <i>upfront</i> , ou <i>switch</i> .

Esquemas quimioterápicos: AC–doxorrubicina 60mg/m² mais ciclofosfamida 600mg/m²; FAC– 5-fluorouracila 500mg/m² mais doxorrubicina 50mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; FEC – 5-fluorouracila 500mg/m² mais epirrubicina 100 mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; TC – docetaxel 75 mg/m² mais ciclofosfamida 600 mg/m²;

* Iniciar hormonoterapia com um inibidor de aromatase por cinco anos.

** Iniciar hormonoterapia com um inibidor de aromatase ou com o tamoxifeno por dois ou três anos e depois trocar pelo tamoxifeno ou por um inibidor de aromatase, respectivamente, até completar cinco anos.

*** ADJUVANTE (profilática, pós-operatória): Esquema abreviado (concomitante à quimioterapia com docetaxel ou vinorelbina): dose inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 2 mg//Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente durante 8 semanas, total de 9 semanas de tratamento. Esquema estendido de 26 semanas (início concomitante à quimioterapia com taxano): dose inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 8 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. Esquema estendido de 52 semanas (12 meses): dose Inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 16 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. PRÉVIA (neoadjuvante ou citorreductora, pré-operatória - início concomitante à quimioterapia com antraciclina ou taxano): dose Inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e 23 doses subsequentes de 2 mg/Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente. Note-se que a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe do carcinoma de mama HER-2 positivo pode ser classificada como poliquimioterapia (quimioterapia com trastuzumabe) e monoquimioterapia (uso exclusivo de trastuzumabe após a poliquimioterapia com trastuzumabe).

CASOS ESPECIAIS

Com relação às pacientes idosas, caso tenham indicação de quimioterapia adjuvante, deve-se realiza-la com esquemas e doses ideais. Recente estudo verificou que tratamento adjuvante com capecitabina foi inferior ao tratamento com AC por 4 ciclos.(91). No caso de pacientes obesas, deve-se seguir as doses preconizadas com área de superfície corporal real. Estudos com antracicíclicos mostram que não há maior incidência de neutropenia febril ou maior mortalidade.(92)

Outra situação a ser considerada em câncer de mama é seu desenvolvimento durante a gestação, em que a incidência, assim como no homem, representa 1% dos casos. A cirurgia na gestante também é considerada como tratamento principal (há controvérsias em relação ao LS e a cirurgia conservadora devido ao uso de radiotraçadores, uso do azul patente e necessidade de radioterapia complementar, respectivamente). A quimioterapia deve ser evitada no primeiro trimestre, devido ao maior risco de anomalias congênitas, anomalias cromossômicas, natimorto e aborto, com risco estimado de malformação fetal durante a exposição no primeiro trimestre de 15% a 20% (contra 2% a 3% entre todos os nascidos vivos). A dose de quimioterapia deve seguir a superfície corporal ao longo do tratamento. Os esquemas quimioterápicos com maiores fontes de dados de segurança são os que contêm antraciclina, que devem ser reservados durante o segundo e terceiro trimestres, devendo-se ter o cuidado adicional de evitar o período do nadir próximo ao fim da gestação para minimizar complicação puerperal.

No entanto, a quimioterapia no segundo ou terceiro trimestre foi associada a restrição do crescimento intrauterino, menor a idade gestacional ao nascimento (prematuridade) e baixo peso ao nascer cerca de metade das crianças expostas. Dados de segurança sobre o uso de taxano durante a gravidez são limitados. O uso de trastuzumabe durante a gravidez é contraindicado, pois a exposição a trastuzumabe durante a gravidez pode provocar oligohidrâmnio, que em alguns casos pode levar a hipoplasia pulmonar, anormalidades do esqueleto e morte neonatal. O metotrexato deve ser evitado em todas as fases da gestação devido ao seu efeito abortivo e potencial teratogênico. Como regra geral, a amamentação deve ser evitada em mulheres, enquanto estiver recebendo quimioterapia, com ou sem trastuzumabe, e hormonioterapia, assim como a contracepção em mulheres férteis deve ser orientada em pacientes em tratamento com esses medicamentos.(93-96)

6.3.2 QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE/CITORREDUTORA)

Os estudos clínicos e meta-análises confirmam que não há diferença na ordem de administração da quimioterapia em relação ao tratamento cirúrgico, podendo ser administrado antes ou após, no caso de doença inicialmente operável.(97-99)

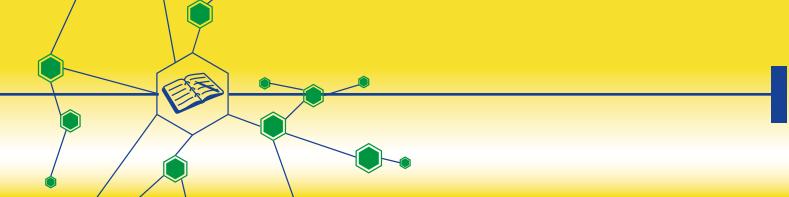
O tratamento prévio sistêmico geralmente é realizado nos casos em que a intervenção cirúrgica não é possível (estágios avançados) ou não está indicada (carcinoma inflamatório) ou em casos em que se deseja cirurgia conservadora da mama.

Os estágios avançados referem-se aos estágios IIIA, IIIB e IIIC, e a sua apresentação clínica inclui tumores acima de 5 cm, linfonodos axilares numerosos ou aderidos, infiltração de pele ou parede torácica, ou acometimento de linfonodo supraclavicular. Os estudos sobre terapia neoadjuvante incluíram pacientes operáveis (estágio I a II), o que pode ter superestimado os benefícios dessa modalidade terapêutica.(100-107)

A pesquisa de LS realizada no momento da cirurgia definitiva, após a terapia sistêmica neoadjuvante, resultou em taxas mais baixas de identificação do LS (possivelmente devido a alterações estruturais nos vasos linfáticos após a quimioterapia prévia) e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes dessa terapia. (97,98,104)

Os esquemas de quimioterapia descritos na Tabela 2 no campo alto risco podem ser utilizados para a quimioterapia neoadjuvante.

O benefício do trastuzumabe neoadjuvante foi demonstrado por uma análise combinada de dois estudos clínicos aleatorizados, em que os pacientes foram submetidos a tratamento com quimioterapia isolada ou quimioterapia associada ao trastuzumabe. Foi demonstrado um ganho estatisticamente significativo na taxa de resposta patológica completa (RPC) - 43% versus 20% -, redução na taxa de recorrência de doença (26% versus 39%) e uma tendência para redução de mortalidade (13% versus 20%), para a combinação de quimioterapia com trastuzumabe.(108)



O estudo TECHNO avaliou a eficácia e segurança da combinação epirrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel e trastuzumabe como tratamento neoadjuvante em pacientes com o HER-2 superexpresso. Os pacientes tinham tumores maiores ou iguais a 2,0 cm ou carcinoma inflamatório e tinham a superexpressão de HER-2 confirmada. A sobrevida global em 3 anos foi de 96% em pacientes com RPc em comparação com 86% em pacientes sem RPc ($P = 0,025$). (109)

Diversos estudos avaliaram a comparação direta entre quimioterapia isolada e a quimioterapia com trastuzumabe em neoadjuvância. O estudo NOAH foi um estudo de superioridade, que comparou quimioterapia neoadjuvante isolada em pacientes HER-2 positivo. As pacientes que receberam trastuzumabe associado à quimioterapia, apresentaram RPc superior (39% versus 19%; $p = 0,001$), ganho de sobrevida livre de eventos (HR 0,58; $p = 0,0126$) e ganho de sobrevida global (HR 0,62; $p = 0,114$). (110)

É aceitável a adaptação de esquemas de quimioterapia para este subgrupo de pacientes, tomando com base os seguintes preceitos: evitar concomitância de trastuzumabe e antraciclinas, uso sequencial de antraciclinas e taxanos e concomitância de trastuzumabe e taxanos. (108,111)

A hormonioterapia também pode ser usada em pacientes com tumores localmente avançados com intuito neoadjuvante, em pacientes na pós-menopausa, HER-2 negativas e que não preenchem critérios clínicos para receber quimioterapia ou estejam em situação em que não seja possível o uso de quimioterapia. De acordo com estudos, os IA parecem ser superiores em relação à resposta clínica comparativamente ao tamoxifeno. O tempo de tratamento pode variar de 3 a 6 meses, não havendo dados de segurança suficientes para se indicar a hormonioterapia prévia em caso de pacientes em pré-menopausa. (112-114).

Em estudo com o uso de bevacizumabe neoadjuvante associado a quimioterapia, não se observou aumento de RPc, objetivo primário do estudo, nas pacientes com receptores hormonais positivos; contudo nas paciente com receptores negativos a taxa de resposta completa foi maior (39% versus 28%). Acompanhamento em longo prazo e novos estudos são necessários, pois não se sabe se o aumento de RPc para um fármaco que promove anti-angiogênese tem o mesmo impacto na sobrevida como a quimioterapia. (115)

6.3.3 QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, sanguínea ou por extensão direta. (116) Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte destas pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos. (117)

Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonoterápica), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas.

A disponibilidade e a aprovação de vários agentes, juntamente com a diversidade regional, diversifica ainda mais os padrões de tratamento em várias partes do mundo. O ideal é que a terapia seja individualizada e que oncologistas possam utilizar ensaios clínicos e consensos regionais e globais para orientar a decisão terapêutica de acordo com os medicamentos disponíveis. Ao selecionar a terapia, o médico também deve considerar os aspectos práticos, tais como a necessidade de hospitalização ou logística do atendimento ambulatorial, disponibilidade de medicamentos orais, efeitos adversos dos antineoplásicos e a vontade do paciente para cumprir o esquema quimioterápico selecionado.

O aumento do uso de antraciclinas, taxanos e terapias hormonais adjuvantes nos estágios iniciais da doença faz com que a seleção do tratamento inicial da doença avançada ou de linhas subsequentes de tratamento seja desafiadora, e principalmente a resistência aos medicamentos limita as opções terapêuticas e a eficácia da quimioterapia de resgate.

Principalmente pela heterogeneidade do câncer de mama, não existe na literatura estudos randomizados que comprovem aumento da sobrevida global no tratamento paliativo da doença avançada após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas, excluindo-se as quimioterapia e hormonoterapia adjuvantes. Contudo, é aceito o tratamento subsequente da doença metastática (3^a ou 4^a linha) em consensos internacionais, dependendo das características do paciente e da doença(10,118), com a intenção de melhorar a qualidade de vida e paliar sintomas.

Atualmente, dispõe-se de uma ampla variedade de agentes para tratamento hormonal no câncer de mama avançado. As principais manipulações hormonais utilizadas são o uso de medicamentos e a ooforectomia cirúrgica ou actínica (por radioterapia).

Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno(119), os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), os análogos do LHRH e o fulvestranto(120-122).

Na hormonoterapia paliativa deve ser considerado o *status* menopausal da paciente, pois algumas opções como os inibidores da aromatase em monoterapia não devem ser prescritos enquanto houver função ovariana.

As pacientes em pré-menopausa que nunca foram submetidas a tratamento com tamoxifeno têm benefício com o uso deste medicamento em monoterapia. Adicionalmente, a ablação ovariana com o uso de análogo do LHRH (ex. gosserelina) associada ao tamoxifeno está relacionada a aumento de sobrevida global, quando comparado ao uso de tamoxifeno isolado(123). Nas pacientes em pré-menopausa que já foram tratadas com tamoxifeno na adjuvância ou naquelas que já falharam com o uso de tamoxifeno em primeira linha é preconizado o uso de um inibidor da aromatase associado à gosserelina em segunda linha(124).

Os inibidores da aromatase, quando comparados ao tamoxifeno no tratamento em primeira linha das pacientes em pós-menopausa, possuem melhor eficácia em sobrevida global(125). Em segunda linha pode-se utilizar tamoxifeno nas pacientes submetidas a IA anteriormente e que não falharam ao tamoxifeno no tratamento adjuvante ou IA nas pacientes submetidas a tamoxifeno em primeira linha. Outra opção para tratamento em segunda ou terceira linha é o fulvestranto em dose de 250mg mensal intramuscular(126-129). A dose de 500 mg demonstrou melhor eficácia no estudo CONFIRM com sobrevida global de 26,4 meses para fulvestranto 500mg e 22,3 meses para 250mg (HR = 0,81; 95% IC = 0,69–0,96; nominal p = 0,02) e pode ser uma opção.(130-132)

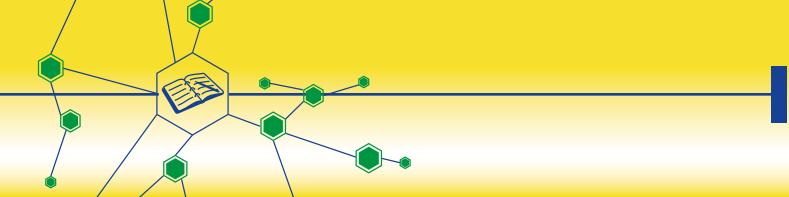
Na falha a inibidor não esteroide (anastrozol ou letrozol) pode-se utilizar um inibidor esteroide como opção (exemestano). (133)

Inexiste comprovação do benefício em sobrevida global do uso de terceira linha hormonal. Contudo, no grupo de pacientes com doença responsiva anteriormente e lentamente progressiva, com receptores hormonais fortemente positivos em que se deseja postergar o início da quimioterapia, ou naquelas pacientes com contraindicação aos agentes citotóxicos, pode-se utilizar uma terceira linha hormonal a fim de preservar os pacientes dos efeitos colaterais da quimioterapia.

As pacientes com doença HER-2 positivo e receptor hormonal positivo que apresentem doença metastática em ossos e partes moles ou que não estejam em risco de vida iminente (indicação formal de quimioterapia) podem ser tratadas da mesma forma que as pacientes HER-2 negativas. Os dados disponíveis não foram considerados suficientes para justificar a incorporação do trastuzumabe para a poliquimioterapia ou monoterapia do carcinoma de mama avançado(88).

O uso de everolimo, um inibidor tirosinoquinase da via intracelular de sinalização MTOR, em combinação com exemestano após falha da hormonoterapia, foi avaliado em estudo recente. Este estudo multicêntrico, duplo-cego randomizado, envolveu 724 mulheres em pós-menopausa com receptores de estrogênio positivos, HER-2-negativo, com câncer de mama avançado com recorrência ou progressão após terapêutica prévia com letrozol ou anastrozol. Uma análise interina da sobrevida global (SG), realizado em 46% dos eventos esperados não foi estatisticamente significativa (HR = 0,77 (IC95%: 0,57 - 1,04)). A segunda análise interina para sobrevida global mostrou um benefício de 4,4 meses (HR=0,89 (IC95%: 0,73 - 1,10); p=0,1426), porém novamente sem significância estatística(134).

A terapia citotóxica é um tratamento bastante utilizado no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, principalmente naquelas com receptores hormonais negativos ou com receptores hormonais positivos que se tornaram refratárias à hormonoterapia e ainda naquelas com doença visceral ou com doença agressiva. Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antraciclicos (doxorubicina



ou epirubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metrotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano e quimioterápicos mais recentes como ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal.(135-147).

A quimioterapia pode ser administrada como agente único ou em combinação. Quando comparados, em revisão sistemática publicada em 2005, a combinação de agentes quimioterápicos foi associada a um aumento da taxa de resposta, aumento do tempo para progressão de doença e um pequeno benefício de sobrevida global (HR para morte de 0,88 IC 0,83-0,93), no entanto com um aumento expressivo da toxicidade.(148) Diversos estudos clínicos com fármacos mais modernos também falharam em demonstrar benefício de sobrevida e, quando mostraram, este benefício foi apenas de 2 a 3 meses.(138,149-151)

O tratamento combinado deve ser utilizado em pacientes com doença rapidamente progressiva que necessitem de resposta objetiva rápida, a despeito da maior toxicidade proporcionada por esse tratamento. Fora deste contexto, pacientes devem ser submetidos a monoterapia.

A duração da quimioterapia é foco de intenso debate; diversos estudos já demonstraram que a “quimioterapia de manutenção” pode prolongar a sobrevida livre progressão, porém não altera a sobrevida global.(152-155) Inexiste comprovação científica do benefício de quimioterapia paliativa após 2^a linha em termos de sobrevida global, mas seu uso pode ser considerado particularmente nas pacientes com boa resposta anterior e que mantenham *performance status* adequado com objetivos de retardar a progressão da doença e paliar sintomas.

Outros medicamentos anti-HER-2 com indicação para a progressão tumoral após o uso de trastuzumabe em pacientes com doença metastática, como lapatinibe, pertuzumabe e trastuzumabe-entansina, embora com atividade em pacientes com expressão positiva do gene erbB2 (HER-2), necessitam de mais estudos e maior tempo de uso para justificar a sua utilização na rotina.

O lapatinibe é um inibidor reversível dos receptores da família das tirosinoquinases ErbB1 e ErbB2, administrado pela via oral. Em combinação com capecitabina, à progressão tumoral após o uso de trastuzumabe, não resultou em melhora da SG (HR 0,92; 95% CI, 0,58–1,46; $p = 0,72$).(156) Outro estudo de fase 3, de uso em primeira linha e comparando lapatinibe e paclitaxel com paclitaxel, também não demonstrou benefício em SG.(157)

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga em um domínio extracelular distinto do trastuzumabe e previne sua dimerização com HER3. O estudo CLEOPATRA avaliou a adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel. A avaliação de SG demonstrou um benefício de sobrevida de 37,6 meses (95% CI 34,3-NE [não podendo ser estimado]) no grupo placebo e ainda não alcançado (95% CI 42,4-NE) no grupo pertuzumabe (hazard ratio 0,66, 95% CI 0,52-0,84; $p=0,0008$).(158)

O trastuzumabe-entansina (T-DM1) é o trastuzumabe ligado de forma covalente com a substância inibitória de microtúbulos DM1 (um derivado de maitansina) por meio do ligante tioéter estável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). A entansina refere-se ao complexo DM1-MCC. A conjugação trastuzumabe- entansina confere seletividade as células tumorais com receptores HER-2 positivos, aumentando a veiculação da entansina nas células tumorais. O estudo EMILIA, de fase 3, em quimioterapia de segunda linha do câncer de mama avançado e em progressão após o uso de trastuzumabe em primeira linha, avaliou 991 pacientes para receber TDM-1 ou a combinação lapatinibe mais capecitabina. Os objetivos primários definidos para o estudo, de melhora na sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, foram atingidos.(159), no entanto são necessários mais estudos e maior tempo de uso para justificar a sua utilização como rotineira.

A associação de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal anti VEGF (fator de crescimento endotelial), quando administrado em combinação ao paclitaxel para pacientes com câncer de mama triplô negativo (RE, RP e HER-2 negativos) proporciona um aumento na taxa de resposta e na sobrevida livre de progressão de doença sem alterar de fato a sobrevida mediana dessas pacientes.(158).

Pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber o inibidor de osteólise, associadamente a efetivo tratamento sistêmico. Medicamentos dessa classe ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia(160), mas deve-se prestar atenção especial à possibilidade de osteonecrose de mandíbula com uso prolongado.

7 MONITORAÇÃO DO TRATAMENTO

7.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÉUTICA

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados para resposta terapêutica nos sítios de doença com exames de imagem (TC preferencialmente) a cada 6-12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonoterapia. Em caso de doença estável ou resposta terapêutica, recomenda-se um total de 6-8 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade, porém não há dados que justifiquem o tratamento de manutenção com melhora da sobrevida global. Pacientes sob hormonoterapia devem receber tratamento até a progressão da doença. Marcadores tumorais não são recomendados para avaliação de resposta. Pacientes em uso de quimioterapia ou hormonoterapia prévia devem ser monitorados com exame clínico.

7.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à radioterapia, quimioterapia ou hormonoterapia (graus 3 e 4, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Versão 4)(161) ou intolerância considerada grave devem ter a dose reduzida ou o tratamento suspenso. Este será retomado apenas quando a toxicidade regredir ou retornar para os graus 1 ou 2. Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente. Pacientes com evidência de progressão da doença devem ter seu tratamento suspenso e receber cuidados paliativos.

7.2.1 TRASTUZUMABE

Em relação à infusão do trastuzumabe, recomenda-se a observação clínica por 30 minutos após a administração das três primeiras doses do medicamento, pelo risco de reações adversas imediatas por hipersensibilidade. Sintomas como febre e calafrio podem ocorrer em 30% a 40% dos pacientes após a primeira administração de trastuzumabe, sendo menos comum nas administrações subsequentes. Podem ocorrer ainda náusea, vômitos, astenia, dor local, cefaleia, tontura, dispneia, hipotensão e erupção cutânea. Recomenda-se para estes pacientes o uso de medicamentos sintomáticos (anti-histamínicos e analgésicos) e reduzir a velocidade de infusão do trastuzumabe. Reações infusoriais graves são infreqüentes (3 por 1.000 pacientes), podendo resultar em óbito (4 por 10.000 pacientes), e incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia e hipoxemia. Recomenda-se para estes pacientes a interrupção imediata do uso do trastuzumabe e medidas de suporte clínico apropriadas.

Deve ser realizado ecocardiograma antes do início do uso desse medicamento e a cada 3 meses de tratamento, e as condutas abaixo devem ser tomadas de acordo com os ecocardiogramas de monitoramento.

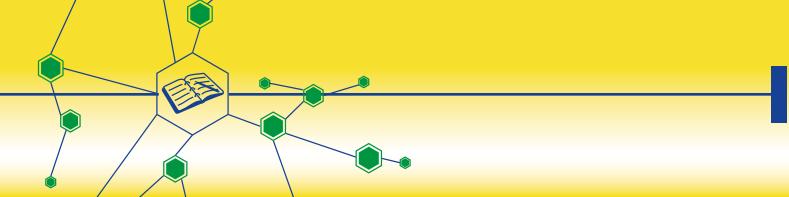
Para as pacientes assintomáticas: (162)

- » FE normal, porém redução absoluta menor que 16% em comparação ao exame pré-tratamento: continuar o tratamento;
- » FE normal, com redução absoluta maior ou igual a 16% em comparação ao exame pré-tratamento: suspender e reavaliar a FE em 3-4 semanas;
- » FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta menor que 10%: manter o tratamento e reavaliar FE em 3-4 semanas;
- » FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta maior ou igual a 10%: suspender o tratamento e reavaliar FE em 3-4 semanas.

O tratamento suspenso pode ser re-iniciado, se na reavaliação da FE houver critério para sua continuidade. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a 6 semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.

Em caso de duas interrupções sucessivas, ou três em qualquer momento, o uso do medicamento deve ser permanentemente interrompido.

Em caso de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com o uso do medicamento, o mesmo deverá ser permanentemente interrompido, independente dos valores de FE.



Tem sido observado nos pacientes com câncer de mama HER-2 positivo um risco maior do que o habitual de desenvolver metástase(s) no sistema nervoso central(SNC). O SNC é uma região santuário, não alcançado pela maioria dos medicamentos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante. Se o paciente desenvolver metástase isolada no SNC durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o tratamento precisa ser interrompido para o tratamento médico apropriado – cirurgia ou radioterapia. Se toda a lesão metastática tiver sido ressecada, proporcionando a chance de remissão em longo prazo, cabe ao médico oncologista definir se a quimioterapia adjuvante deve ser retomada de modo a completar período de uso do trastuzumabe originalmente programado. Se o paciente desenvolver metástase no SNC e em outro órgão durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o uso deste medicamento deve ser interrompido e não re-iniciado.

7.3 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Pacientes devem ser acompanhados ao término da adjuvância por 5 anos. O exame físico deve ser realizado a cada 3 a 6 meses para os primeiros três anos, a cada 6 a 12 meses para os seguintes 4 e 5 anos, e depois, anualmente. Para as mulheres que se submeteram à cirurgia conservadora da mama, a mamografia pós-tratamento deve ser obtida um ano após a mamografia inicial e pelo menos 6 meses após a conclusão da radioterapia. O uso de hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas, cintilografia óssea, radiografia de tórax, US abdominal, TC, RM, PET-CT ou marcadores tumorais não é recomendado para acompanhamento de rotina em um paciente assintomático, sem achados específicos no exame clínico. Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A adoção dos esquemas de quimioterapia comprovadamente estabelecidos para câncer de mama irá depender de experiência em cada instituição e seu corpo clínico, bem como a disponibilidade de determinados insumos. O uso de esquemas de alta complexidade devido ao potencial alto de complicações e efeitos colaterais de difícil controle não é recomendado nestas Diretrizes.

Doentes com diagnóstico de câncer mamário devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com câncer de mama:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 1^a Linha

03.04.02.014-1 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 2^a Linha

03.04.02.034-6 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) – 1^a linha

03.04.02.033-8 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) - 2^a linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE/CITORREDUTORA) – ADULTO

- 03.04.04.002-9 - Quimioterapia do carcinoma de mama
- 03.04.04.018-5 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio III (prévia)
- 03.04.04.xxx-x - Hormonioterapia prévia (procedimento a ser criado)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- 03.04.05.013-0 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estádio I clínico ou patológico
- 03.04.05.026-1 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio I (adjuvante)
- 03.04.05.029-6 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio I (adjuvante)
- 03.04.05.004-0 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estádio I clínico ou patológico
- 03.04.05.007-5 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estádio II clínico ou patológico
- 03.04.05.027-0 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio II (adjuvante)
- 03.04.05.030-0 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio II (adjuvante)
- 03.04.05.012-1 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estádio II clínico ou patológico
- 03.04.05.006-7 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estádio III clínico ou patológico
- 03.04.05.028-8 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio III (adjuvante)
- 03.04.05.031-8 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio III (adjuvante)
- 03.04.05.011-3 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estádio III clínico ou patológico

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos).

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração de medicamento(s) (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de câncer mamário e perfil clínico do doente (capacidade funcional, estadiamento, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locoregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos[46].

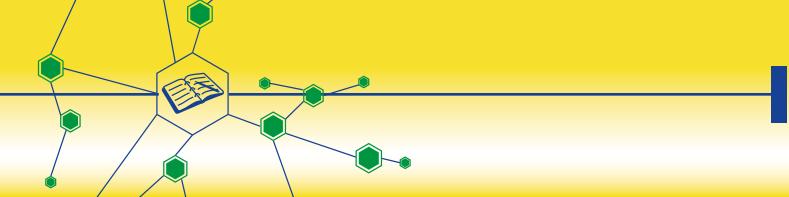
9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer mamário, notadamente no uso de medicamento antineoplásico.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p.:il. Col., mapas.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani, Parkin DM. Globocan 2002: câncer incidence , mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IARC Press: Lyon, 2004
3. Donald A. Berry, Ph.D., Kathleen A. Cronin, Ph.D., Sylvia K. Plevritis, Ph.D., Dennis G. Fryback, Ph.D., Lauren Clarke, M.S., Marvin Zelen, Ph.D., et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer; N Engl J Med 2005; 353:1784-92
4. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev. 1993;15(1):36-47. Review;
5. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVolsi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1981; 67(2): 327.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v.4/Instituto nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2010;
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. ; CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/ (Acesso em 26/03/2012).
8. Controle do Câncer de Mama - Documento de consenso/Ministério da Saúde – 2004. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf>. Acesso em 03/08/2013
9. Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. Detecção precoce do Câncer de Mama. Disponível em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/deteccao_mama_2012.pdf. Acesso em 09/08/2013.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer; Disponível em www.nccn.org. Acesso em 08/2012.
11. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T; Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ May 15, 2001 vol. 164 no. 10.
12. Gotzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.:CD001877. DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al.. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002;94(15):1151.
13. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5367–5374.
14. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med 2010; 7: e1000279.
15. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 736–750.
16. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1275–1281
17. Oritilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes based on ER/OR and HER-2 expression : Comparison of Clinicopathologic Features and Survival . Clin Med Res. 2009 June; 7(1-2): 4-13
18. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011; 127: 133–142
19. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. J Clin Oncol 2009; 27: 1168–1176.

20. Sabin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7a ed. West Sussex: Wiley-Blackwell 2009. [Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Inca, 2012.xxv,325p.]
21. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5287-312
22. W. Han, H. Kim, J. Lee, K. Lee, H. Moon, E. Ko, et al. Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea; Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Republic of Korea. Value of preoperative staging of breast cancer patients using computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1105).
23. A. Goldhirsch, W. C. Wood, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, H.-J. Senn & Panel Members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007.
24. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:7685.
25. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366 (9503):2087.
26. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46:1.
27. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47:170.
28. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63:239.
29. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233.
30. Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:303.
31. Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941–946
32. Cox CE, Pendas S, Cox JM et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645–651.
33. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001; 165: 166–173.
34. Lucci A Jr, Kelemen PR, Miller C III et al. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 453–458.
35. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881.
36. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:208S.
37. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. ASCO 2010; Abstract LBA505. *J Clin Oncol* 2010; 28:18s (suppl; abstr LBA505).
38. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927.
39. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933

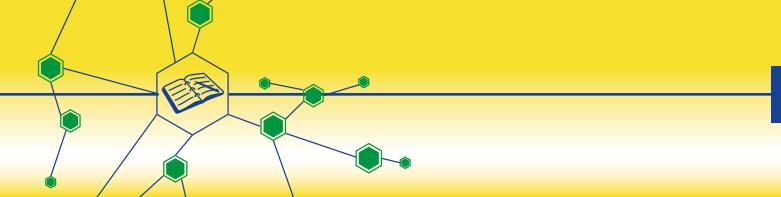


40. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
41. Galimberti V, Cole BF, Zurruda S, et al; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14: 2013,297-305.
42. Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115:1289.
43. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:17.
44. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082
45. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743.
46. Coates AS, Hürny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al (2000) Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18(22):3768–3774
47. Lichter AS, Fraass BA, Yanke B. Treatment Techniques in the Conservative Management of Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2:94.
48. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1220.
49. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
50. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
51. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15;74(4):987-1001
52. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010 Mar;94(3):264-73
53. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ, Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784
54. R. Wolters, A.C. Regierer, L. Schwentner , V. Geyer , K. Possinger , R. Kreienberg , M.B. Wischnewsky , A. Wockel . A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendations? *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 48 (2012) 1–11
55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials; *Lancet* 2012 Feb; 379 (9814) 423-44;
56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365, Issue 9472, 1687-1717, 2005;
57. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005212. DOI: 10.1002/14651858. CD005212.pub2
58. Pico C, Martin M, Jará C, et al. On behalf of the GEICAM Group. Epirubicin–cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. *A GEICAM 9401 study. Annals of Oncology* 15: 79–87, 2004

59. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 369:1711, 2007
60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. The Lancet, Volume 378, Issue 9793, Pages 771 - 784, 27 August 2011
61. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen.. J Clin Oncol. 2010;28(3):509.
62. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003;349(19):1793.
63. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. 2005;97(17):1262.
64. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5);
65. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet, Volume 381, Issue 9869, Pages 805 - 816, 9 March 2013 doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1]
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012 Feb; 379(9814) 423-44.
67. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD004421.
68. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5381.
69. Stephen Jones, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, Joanne L. Blum, Svetislava J. Vukelja, Kristi J. McIntyre, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. JCO March 10, 2009 vol. 27 no. 8 1177-1183.
70. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006; 24:5664.
71. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:805.
72. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst 2010; 102:1845.
73. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 352:2302.
74. The Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet, Volume 374, Issue 9707, Pages 2055 - 2063, 19 December 2009.
75. Caroline Lohrisch, Charles Paltiel, Karen Gelmon, Caroline Speers, Suzanne Taylor, Jeff Barnett, and Ivo A. Olivotto. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol VOLUME 24 NUMBER 30 OCTOBER 20 2006
76. Carlos Jara Sánchez, Amparo Ruiz, Miguel Martín, Antonio Antón, Blanca Munárriz, Arrate Plazaola, José Schneider, Purificación Martínez del Prado, Emilio Alba and Antonio Fernández-Aramburo. Influence of Timing of Initiation of Adjuvant Chemotherapy Over Survival in Breast Cancer: A Negative Outcome Study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). Breast cancer research and treatment. Volume 101, Number 2 (2007), 215-223, DOI: 10.1007/s10549-006-9282-0

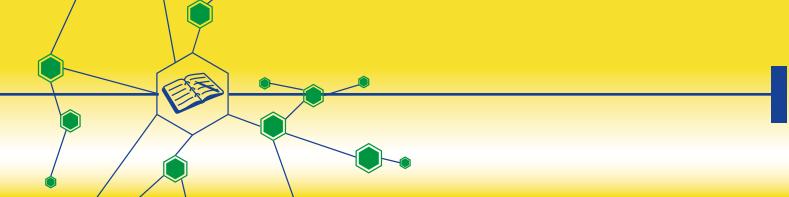
77. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman R, Silver B, Harris JR, Recht A. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(1):152.
78. Yajiji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA.* 2004;291(16):1972.
79. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER-2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(9):4995.
80. Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol.* 1997;151(6):1523.
81. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659.
82. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673.
83. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J, FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(8):809.
84. Marc Spielmann, Henri Roché, Thierry Delozier, Jean-Luc Canon, Gilles Romieu, Hugues Bourgeois, et al. Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:6129-6134.
85. Luca Gianni, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglavov, Alexey Manikhas, Ana Lluch, Sergey Tjulandin, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-84.
86. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J, Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273.
87. Ministério da saúde Relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Abril 2012. Consultado em julho 2013. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf
88. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006243.
89. Marion Procter, Thomas M. Suter, Evandro de Azambuja, Urania Dafni, Veerle van Dooren, Susanne Muehlbauer, et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3422-3428.
90. H. B. Muss, D. L. Berry, C. Cirrincione, M. Theodoulou, A. Mauer, H. Cohen, A. H. Partridge, L. Norton, C. A. Hudis, E. P. Winer, North American Breast Cancer Intergroup. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 507)
91. Jennifer J. Griggs, Pamela B. Mangu, Holly Anderson, Edward P. Balaban, James J. Dignam, William M. Hryniuk, Vicki A. Morrison, T. May Pini, Carolyn D. Runowicz, Gary L. Rosner, Michelle Shayne, Alex Sparreboom, Lara E. Sucheston, and Gary H. Lyman. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese AdultPatients With Cancer: American Society of ClinicalOncology Clinical Practice Guideline. ASCO GUIDELINES

92. BYRD BF Jr, BAYER DS, ROBERTSON JC, STEPHENSON SE Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg* 1962; 155:940.
93. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283.
94. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008; 14:250.
95. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271:1905.
96. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26:814.
97. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940.
98. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.
99. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; :96.
100. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:188.
101. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778.
102. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24:2019.
103. Gary H. Lyman, Armando E. Giuliano, Mark R. Somerfield, Al B. Benson III, Diane C. Bodurka, Harold J. Burstein, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703.
104. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer* 2010; 116:1431.
105. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1:S19.
106. Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:179.
107. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011;22(2):128.
108. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3351.
109. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377.
110. Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paesmans M, Suter T, Piccart MJ, de Azambuja E. Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? *Lancet Oncol*. 2011;12(3):209.



111. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244.
112. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M, Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1527.
113. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Jänicke F, Bastert G, et al . Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2008;8:62.
114. Harry D. Bear, M.D., Ph.D., Gong Tang, Ph.D., Priya Rastogi, M.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., André Robidoux, M.D., James N. Atkins, M.D., et al. Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Câncer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20.
115. Burstein Harold J, Harris Jay R., Morrow Monica . Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita Vincent T. Principles & Practice of Oncology. EUA: Lippincocott Williams & Wilkins, 2008 Pag 1645.
116. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2197.
117. ESMO guidelines; 1.Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 514–520.
118. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasin hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2): 343.
119. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology*. 2005;69(6):471-7. Epub 2006 Jan 12;
120. A review ofthe treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women *Cancer Treatment Reviews* 39(2013)457–465;
121. Lonning PE,Bajetta E,Murray R,Tubiana-Hulin M,Eisenberg PD,Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors:aphase IItrial. *J Clin Oncol* 2000;18: 2234–44.
122. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1285.
123. 123. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. . *British Journal of Cancer* (2004) 90, 590–594.
124. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1605.
125. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR,et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20:3396.
126. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3386.
127. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26:1664.
128. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Castiglione F, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69:471.

129. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano ÁG, Lück HJ, Tjan-Heijnen VC, Tanner M, Aapro M. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treatment Reviews* 39(2013)457–465;
130. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664–70;
131. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: amultinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22: 1605–13.]
132. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAHDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529.
133. Piccart M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER-2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Oral Presentation Abstract #LBA1. *Adv Ther*. 2013 Oct;30(10):870-84. European Breast Cancer Conference (EBCC-9), 2014, Glasgow, Scotland.
134. Bonneterre J, Roché H, Monnier A, et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer* 2002; 87(11): 1210–1215;
135. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Demiri M, et al. Vinorelbine and cisplatin for metastatic breast cancer: a salvage regimen in patients progressing after docetaxel and anthracycline treatment. *Cancer Invest* 2003; 21(4): 497–504;
136. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9): 2267–2272;
137. Martin M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(3): 219–225;
138. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7794–7803;
139. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(8): 1194–1201;
140. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1413–1424;
141. Ixabepilone in Combination with Capecitabine and as Monotherapy for Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory to Previous Chemotherapies. *Clin Cancer Res* 2008;14:4378-4384.]
142. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*, Volume 377, 9769, 914 – 923.
143. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al ;CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* (2004) 15 (3): 440-449.
144. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *JCO August 1, 2009 vol. 27 no. 22 3611-3619*
145. Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21:588.



146. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:440.
147. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003372.
148. Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18:2385.
149. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812.
150. Muss HB, Case LD, Richards F2nd, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991; 325:1342.
151. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, Buzzi F, Canaletti R, Carpi A, et al. A comparison of continuation versus late intensification followed by discontinuation of chemotherapy in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Ann Oncol* 1990; 1:36.
152. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:2144.
153. Gregory RK, Powles TJ, Chang JC, Ashley S. A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33:2194.
154. Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, Colajori E, Tursi JM, Delfino C, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):943-53.
155. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355 (26): 2733-43, 2006].
156. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al.: Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26 (34): 5544-52, 2008.
157. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376:235.
158. Verma S, Miles D, Gianni L, et al.: Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367 (19): 1783-91, 2012].
159. Geels P, Eisenhauer E, Bejjak A, Zee B, Day A., et al. (2000) Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18(12):2395–2405
160. Institute NC. Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0). [cited: 10/10/2012]; Available from: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE>
161. Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):1-11. Epub 2009 Jan 21.

320

Consultas Pùblicas

MIELOMA MÚLTIPLO

Consulta Pública SAS/MS nº 21, de 13 de novembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 01/04/2014 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para (“multiple”(All Fields) AND “myeloma”(All Fields)) OR “multiple myeloma”(All Fields) OR “multiple myeloma”(MeSH Terms) AND ((“clinical trial, phase iii”(Publication Type) OR “clinical trials, phase iii as topic”(MeSH Terms) OR “clinical trial phase iii”(All Fields) OR “phase iii clinical trial”(All Fields)) OR (“randomized controlled trial”(Publication Type) OR “randomized controlled trials as topic”(MeSH Terms) OR “randomized controlled trial”(All Fields) OR “randomised controlled trial”(All Fields)) OR (“meta-analysis”(Publication Type) OR “meta-analysis as topic”(MeSH Terms) OR “meta-analysis”(All Fields))).

Foram ainda revisadas as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), do International Myeloma Working Group (IMWG), do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e tópicos relacionados do uptodate (<http://www.uptodate.com>). Dados epidemiológicos internacionais foram obtidos do National Cancer Institute (NCI).

2 INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que, na maioria dos casos, secretam proteína monoclonal detectável no sangue ou urina, podendo levar à disfunção de órgãos. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas(1). Nos EUA, a população estimada de pessoas com a doença era 83.367, em 2011 (incidência esta que, comparativamente a 1975, aumentou de 4,9 para 7,4 casos/100.000 habitantes/ano), foi duas vezes maior em negros do que em brancos, 1,5 vez maior em homens do que em mulheres e correspondeu a uma mortalidade de 3,4/100.000 habitantes/ano(1,2). No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. No Vale do Paraíba, em São Paulo, a incidência e prevalência do MM em seis meses corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes(3). Dados antigos do IBGE, de 1991-1995, demonstraram taxas brutas de incidência em homens e mulheres na cidade de Campinas, respectivamente de 0,8 e 0,9/100.000 habitantes(4).

O MM é uma doença do idoso. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 70 anos, no Ocidente(1), mas, no Brasil, a ocorrência da doença parece se dar mais cedo, sendo de 60 anos a idade mediana dos pacientes ao diagnóstico(5,6). Ainda no Ocidente, a incidência anual da doença em pessoas com menos de 50 e 30 anos é, respectivamente, de 1,3 e 0,1 casos/100.000 habitantes, e no último levantamento, de 2007-2011, não foram observados casos com idade inferior a 25 anos(2). A incidência aumenta com a idade, atingindo 36,1/100.000 habitantes/ano após os 70 anos(2).

O MM é uma doença clonal de plasmócitos, que via de regra produzem em excesso um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M.

Estruturalmente, as imunoglobulinas normais são compostas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves; há cinco tipos de cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e dois tipos de cadeias leves (kappa e lambda), que, ao todo, podem constituir imunoglobulinas em dez combinações diferentes. Os plasmócitos malignos podem secretar

Consultores: Flavia Dias Xavier e Andresa Lima Melo

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha, Sandro José Martins e Paulo Dornelles Picon

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

imunoglobulinas anômalas (cadeia pesada e cadeia leve), somente cadeias leves ou nenhuma paraproteína. A avaliação do componente M é importante para o diagnóstico e no seguimento do paciente com MM.

O acometimento ósseo pelo MM é característico da doença, com lesões líticas que afetam predominantemente o esqueleto axial (crânio, coluna e gradil costal) e as áreas proximais dos membros superiores e inferiores. Na avaliação radiológica inicial, quase 80% dos pacientes terão lesões líticas no esqueleto, acometendo vértebras (65%), arcos costais (45%), crânio (40%), ombros (40%), pelve (30%) e ossos longos (25%)(7). Quase 10% dos doentes têm osteopenia difusa ou osteoporose ao diagnóstico(8). As lesões ósseas resultam do aumento da atividade osteoclástica (reabsorção óssea), acompanhada pela exaustão da função osteoblástica e redução da formação óssea. Apesar de geralmente diagnosticadas em radiografias, as lesões líticas só aparecem quando já se perdeu acima de 30% do trabeculado ósseo(9).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- » C90.0 - Mieloma múltiplo
- » C90.1 - Leucemia plasmocitária
- » C90.2 - Plasmocitoma extramedular
- » D47.2 - Gamopatia monoclonal

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes apresenta-se com sinais e sintomas de infiltração plasmocitária (óssea ou de outros órgãos) ou lesão renal por deposição de proteína monoclonal tumoral. As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico são(10):

a) Doença óssea - Dor óssea principalmente em tórax e coluna induzida pela movimentação (60%), déficit motor ou sensitivo, fraturas patológicas, redução da altura;

b) Insuficiência renal - Edema, oligúria, uremia, elevação de creatinina (48%). A insuficiência renal é secundária principalmente à nefropatia obstrutiva devido a cilindros de cadeia leve monoclonal (proteína de Bence Jones) que se depositam nos túbulos contornados distais e coletores, conhecida como “rim do mieloma”, e à hipercalcemias. Pode ser agravada por infecção, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e contraste venoso. Outra causa é o depósito glomerular de cadeias leves com síndrome nefrótica associada que ocorre na amiloidose de cadeia leve (AL) (geralmente lambda) e na doença de depósito de cadeia leve monoclonal (DDCLM) (geralmente kappa);

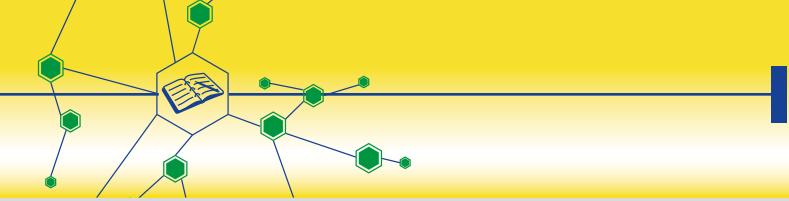
c) Síndrome de Fanconi adquirida: disfunção tubular proximal (fosfatúria, glicosúria e aminoacidúria) - Suspeitar se valor de ácido úrico sérico for muito baixo(11);

d) Anemia normocítica normocrômica (73%) ou macrocítica (9%) - Palidez, astenia e cansaço. A anemia é secundária a infiltração medular por plasmócitos, lesão renal ou hemodiluição quando há níveis elevados de proteína monoclonal;

e) Hipercalcemias (28%) - Anorexia, náusea, vômitos, constipação, fraqueza, polidipsia, poliúria, confusão, coma, encurtamento do intervalo QT, bradicardia, hipertensão. Raramente, pode ser consequência da ligação do cálcio sérico à proteína monoclonal (neste caso o cálcio iônico é normal e o paciente assintomático não requer tratamento)(12);

f) Infecções bacterianas recorrentes - Secundárias a disfunção de linfócitos e plasmócitos normais e à hipogamaglobulinemia;

g) Síndrome de hiperviscosidade - Borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo, tontura, zumbido, surdez súbita, diplopia, ataxia, confusão, alteração de consciência, acidente vascular cerebral ou coma;



- h) Perda ponderal (24% dos casos);
 - i) Massas subcutâneas (5%-7% dos casos) - Evidência de plasmocistomas extramedulares;
 - j) Compressão medular (5% dos casos) por fratura patológica ou plasmocitoma - Dor local no sítio de compressão associada a fraqueza ou parestesia de membros inferiores, constipação intestinal e retenção urinária;
 - k) Infiltração de outros órgãos (rara) - Estômago, vesícula biliar, ductos biliares, pâncreas e intestino, mediastino, pulmão, pleura, pericárdio, órbita.
- Compressão medular, confusão mental, hipercalcemia e insuficiência renal são emergências médicas que necessitam de pronta investigação e tratamento(13-17).

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

- a) História clínica completa - Dor, sintomas constitucionais e neurológicos e infecção.
- b) Antecedentes - Infecção ou doença crônica, exposição a substâncias tóxicas (benzeno, solventes orgânicos, herbicidas, inseticidas) ou radiação, imunossupressão, história familiar de mieloma múltiplo.
- c) Exame físico, incluindo o exame neurológico - Sinais de anemia, petequias, equimoses, febre. É raro apresentar-se hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfonodomegalia (1%). Pesquisar sinais de amiloidose (nódulos ou placas cutâneas, equimoses, macroglossia, púrpura periorbital, síndrome do túnel do carpo)(10).

4.3 EXAMES COMPLEMENTARES

A investigação inicial visa a identificar, em um doente com quadro clínico sugestivo de MM, lesões de órgãos alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões líticas no esqueleto), presença de proteína monoclonal tumoral (sérica ou urinária) e infiltração plasmocitária da medula óssea.

Devem ser inicialmente solicitados:

- a) Cálcio sérico total (e albumina) e cálcio iônico;
- b) Ureia e creatinina;
- c) Hemograma completo com diferencial e esfregaço do sangue periférico; identificar presença de empilhamento das hemácias ("rouleaux" - reação leucoeritroblástica, plasmócitos circulantes);
- d) Radiografia de esqueleto ("rastreamento ósseo"). Outros métodos de imagem podem ser necessários, se houver sintoma ósseo ou neurológico com radiografias normais;
- e) Pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas ou eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas;
- f) Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação sérica;
- g) Dosagem sérica das imunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, IgG e IgE).

Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pelos exames iniciais, a investigação deve prosseguir com os exames:

- a) Desidrogenase láctica (DHL);
- b) Beta2-microglobulina;
- c) Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS);
- d) Eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas (se ainda não realizada);
- e) Proteinúria de 24h pelo método vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio (reagentes de fitas para diagnóstico rápido de proteinúria na urinálise de rotina não identificam presença de cadeias leves);
- f) Mielograma e biópsia de medula óssea (BMO);
- g) Imunofenotipagem, citogenética convencional e, se disponível, hibridização fluorescente in situ (FISH), em espécimes de medula óssea obtidos por mielograma, para confirmação diagnóstica em casos duvidosos e estratificação prognóstica.

Se o diagnóstico de MM for confirmado, é útil avaliar com vistas ao planejamento terapêutico:

- a) Tempo de trombina (TT), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPa);
- b) Níveis séricos de fibrinogênio, dímero-d, produtos de degradação da fibrina;
- c) Níveis séricos de bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico e glicose;

- d) Parasitológico de fezes;
- e) Medida da viscosidade sérica ou exame de fundo de olho.

Alterações nos testes de coagulação (alargamento do TT, TP e TTPa e hipofibrinogenemia) e distúrbios de hemostasia podem resultar de interações entre as paraproteínas plasmáticas, plaquetas e fatores de coagulação. Paraproteínas podem funcionar como inibidores (realizar teste da mistura a 50%) ou inibir a polimerização da fibrina (alargamento do TT), podem cursar com fibrinólise excessiva (p. ex: redução dos níveis de a2-antiplasmina, formação de complexos com plasmina ou aumento da atividade do ativador do plasminogênio tecidual tipo uroquinase) ou podem aumentar a depuração de fatores de coagulação (p. ex: fator X, fator de von Willebrand). Podem também resultar em doença de von Willebrand ou hemofilia adquiridas (paraproteínas com atividade inibitória contra fator de von Willebrand ou fator VIII), além de poderem funcionar como anticoagulantes similares a heparina. As paraproteínas também podem prejudicar a agregação plaquetária(18).

A avaliação laboratorial renal e hepática, além da glicemia, é necessária para ajuste de dose de alguns quimioterápicos, bem como no controle de efeitos colaterais do tratamento (p. ex: hiperglicemia secundária ao uso de corticoide).

4.3.1 PESQUISA DE PROTEÍNA MONOCLONAL

A maioria dos casos de MM cursa com produção de proteína monoclonal pelos plasmócitos malignos (imunoglobulina, cadeia leve kappa ou cadeia leve lambda), detectável no soro ou na urina.

A pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas (FLC) deve ser feita ao diagnóstico e tem valor prognóstico para as diversas formas de neoplasia de células plasmáticas. Será anormal em dois terços dos pacientes com MM que têm imunofixação sérica e urinária negativas(19,20). A FLC mede os níveis de kappa e lambda livres por imunonefelometria com anticorpos policlonais dirigidos contra aqueles epítópos que estariam escondidos se a cadeia leve estivesse ligada à pesada. O valor normal para FLC kappa/lambda varia de 0,26 a 1,65. Se maior que 1,65, contém excesso de cadeias kappa livres e, se abaixo de 0,26, de cadeias lambda livres(21).

A eletroforese de proteínas séricas (EFPS) demonstra único pico estreito ou banda em 80% dos casos e tem sensibilidade de 1-2g/L, enquanto que a imunofixação sérica (IFS) detecta proteína M em mais de 90% e tem sensibilidade de até 0,2g/L(22).

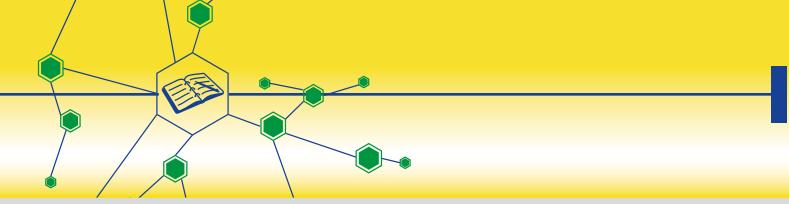
A eletroforese de proteínas urinárias raramente detecta paraproteinemia de cadeia leve. A imunofixação urinária (preferencialmente na urina de 24 horas) tem sensibilidade de 0,04g/L para detecção do componente M(23).

A dosagem sérica das imunoglobulinas sugere aumento da imunoglobulina envolvida (IgG 50%, IgA 20%, cadeia leve 15%-20%, IgD 2%, IgM 0,5% e biclonal 2%, sendo que a kappa é duas vezes mais frequente que a lambda) e demonstra redução de imunoglobulina não envolvida em mais de 90% dos casos(22).

A combinação de EFPS, IFS e FLC detecta componente monoclonal em virtualmente (acima de 99%) todos os casos de MM(24). Assim, pode ser usada como triagem para substituir a eletroforese de proteínas na urina de 24 horas (EFPU) e imunofixação urinária (IFU). As cadeias leves podem não ser detectadas na urina devido à reabsorção pelos túbulos proximais renais; assim a pesquisa de cadeias leves no soro pode ser um método mais sensível. Entretanto, uma vez comprovado o diagnóstico de MM, a EFPU, a IFU e a proteinúria de 24 horas devem ser realizadas.

Recorda-se que as tiras reagentes usadas rotineiramente para a urinálise de rotina somente detectam albumina e, assim, não servem para detecção de cadeias leves livres. Nos casos de MM com excreção de cadeias leves livres na urina é bastante frequente o achado de uma tira reagente negativa e a quantificação de proteínas na urina de 24 horas (por vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio) positiva(25). A pesquisa de proteinúria de Bence Jones por técnica de precipitação pelo calor deve ser abandonada por não apresentar sensibilidade, especificidade e reproduzibilidade adequadas, além de resultados falso-negativos e falso-positivos(25).

Se houver proteína-M elevada (maior que 5g/dL) ou sintomas sugestivos de hiperviscosidade, é recomendável a medida da viscosidade sérica. Quando não disponível, o exame do fundo do olho simples ou retinografia fluorescente é um método sensível para diagnosticar hiperviscosidade com repercussão clínica, pelo qual hemorragias retinianas,



papiledema, distensão e dilatação de vasos (forma de salsicha) podem ser detectados(26,27).

4.3.2 AVALIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA

No MM, plasmócitos monoclonais geralmente representam mais de 10% das células nucleadas da medula óssea; no entanto 4% dos pacientes com MM sintomático têm plasmocitose abaixo de 10%. Isto pode ser consequência da infiltração focal por células do MM ou de problema de coleta da medula óssea, principalmente quando realizado apenas mielograma. Em média, a infiltração corresponde a 50%(22,23). Assim, se necessário, deve-se repetir a coleta em outro local, preferivelmente com biópsia de medula óssea (BMO).

O aspirado de medula óssea deve ser suficiente para a realização dos seguintes exames:

a) Mielograma - devem ser realizadas idealmente seis lâminas com o primeiro 0,5mL do aspirado (1^a aspiração).

Pelo menos duas lâminas devem ser coradas com corante tipo Romanowsky. Um total de pelo menos 500 células nucleadas devem ser contadas, em pelo menos duas lâminas(28).

b) Imunofenotipagem por citometria de fluxo, se disponível - exame útil para detectar plasmócitos anormais e determinar a clonalidade(29,30).

c) Citogenética convencional (cariótipo por banda G) ou, se disponível, por hibridização *in situ* fluorescente (FISH)

- O exame molecular permite avaliar a presença de alterações cromossômicas de importância prognóstica: del13, t(4;14)(p16;q32), t(11;14) (q13;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), del17p13, alterações do cromossomo 1 (ganho de 1q, deleção de 1q) e status da ploidia(31,32).

A biópsia de medula óssea (amostra de pelo menos 2 cm) com estudo imuno-histoquímico permite, além da caracterização de clonalidade, a melhor avaliação da celularidade e da extensão da infiltração plasmocitária medular, a qual muitas vezes pode ser focal(33).

O estado atual do conhecimento sobre a genética do MM ainda não permite asseverar de modo definitivo o valor clínico desta informação, mas o registro da informação sobre fatores clínicos e citogenéticos, quando disponível, pode contribuir para estimativa de prognóstico para alguns doentes(34-37).

4.3.3 AVALIAÇÃO DA CLONALIDADE E IMUNOFENÓTIPO

No MM, o citoplasma de plasmócitos monoclonais contém cadeias leves kappa ou lambda, mas não ambas. A relação kappa/lambda normal na medula óssea é de 2:1. O achado de uma relação superior a 4:1 ou menor que 1:2 define produção anômala de proteína monoclonal (ou restrição para) kappa ou lambda, respectivamente(38).

A detecção de clonalidade é importante na confirmação diagnóstica do MM, podendo ser feita por imuno-histoquímica (IHQ), imunofluorescência em material de biópsia de medula óssea ou citometria de fluxo (CMF) de aspirado medular. Plasmocitose ou expansão de componentes kappa e lambda de natureza policlonal ocorrem nas hiperplasias plasmocitárias reativas, como, por exemplo, as devidas à infecção crônica (como no calazar), doença hepática crônica, doenças autoimunes ou carcinoma metastático na medula óssea.

Os plasmócitos do MM podem ser mais bem identificados pela marcação CD138. Além disso, tal como os plasmócitos normais, expressam CD79a, VS38c e CD38. E, diferentemente dos plasmócitos normais, perdem CD19 (positivo em apenas 10%-15% dos casos), o CD45 neg/dim (acima de 99%) e podem coexpressar CD56 (cerca de 70%)(29,38). O achado de plasmócitos com atipias fenotípicas também permite inferir sobre a clonalidade.

O plasmocito normal é CD19+, CD56-, CD117-, CD20-, CD28-/ dim, CD27+++, CD81+ e CD200dim. As anormalidades fenotípicas mais encontradas no MM são: CD19- (95%), CD56+ (75%), CD117+ (30%), CD20+ (30%), CD28+++ (15%-45%), CD27dim/- (40%-50%), CD81 dim/- e CD200+++. A identificação de neoplasia plasmocitária por citometria de fluxo pode ser feita por um dos seguintes grupos de marcadores(30,39):

a) painel de triagem sugerido por Salamanca (6 cores), capaz de detectar até 0,01% de células neoplásicas: FITC/ PE/ PERCP-Cy5.5/PE-Cy7/ APC/APCCy7 e

cytIgI/cytIgK/CD19/CD56/CD38/CD45;

b) painel de avaliação das neoplasias de plasmócitos (8 cores), proposto pelo EUROFLOW:

PacB/AmCyan/FITC/PE/PerCPCy5.5/PECy7/APC/APCCy7,

CD45/CD138/CD38/CD56/B2-micro/CD19/cylgk/cylgl e CD45/CD138/CD38/CD28/BCD27/CD19/CD117/CD81.

4.3.4 EXAMES DE IMAGEM

O exame radiográfico do esqueleto é mandatório no estadiamento do MM e deve ser repetido sempre que houver suspeita de progressão da doença. Não serve, no entanto, para controle de resposta ao tratamento, pois as lesões osteolíticas raramente desaparecem e nem sempre novas fraturas podem ser atribuídas à progressão de doença, podendo ser consequência da redução da massa tumoral que sustentava o córtex ósseo (instabilidade óssea)(40). A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são mais sensíveis que a radiografia convencional e permitem a detecção precoce de acometimento ósseo pelo MM(41).

Recomenda-se o exame radiográfico de:

- a) Tórax – incidência póstero-anterior (PA);
- b) Colunas cervical (incluindo imagem com a boca aberta), torácica, lombar, úmero e fêmur, crânio – incidências ântero-posterior (AP) e lateral;
- c) Pelve – incidência AP; e
- d) de qualquer outra área esquelética sintomática.

A RM detecta 20%-56% de lesões líticas em pacientes com radiografia normal e não expõe o paciente à radiação, sendo ainda mais sensível que a TC para este fim(41-45). O exame permite a visualização da cavidade medular e do grau de infiltração pelo MM antes da destruição óssea aparecer na radiografia. É a técnica de escolha para avaliação de compressão de medula espinhal, permitindo avaliação do grau de compressão nervosa, tamanho da massa e grau de extensão no espaço epidural. É mais sensível e específica para avaliar necrose avascular de cabeça de fêmur (que pode ocorrer secundária a corticoterapia ou radioterapia).

A indicação de RM ou TC deve ser restrita aos casos em que há discordância entre as radiografias e o quadro clínico do paciente, quando há suspeita de compressão espinhal por fratura e para melhor avaliação de massas tumorais de partes moles (plasmocitomas). Lembra-se que a realização de TC expõe o doente de 1,3 a 3 vezes mais radiação que o exame radiográfico do esqueleto(46,47).

Métodos diagnósticos de imagem funcional, como TC com emissão de pósitrons (PET-TC), cintilografia óssea com 99-tecnécio ou cintilografia corporal com 99m-sestamibi (MIBI), não são recomendados para uso rotineiro no planejamento terapêutico de doentes com MM(7,48-50). Embora apresentem boa sensibilidade e especificidade (85% a 90%) para identificar áreas de infiltração plasmocitária na medula óssea(51,52), podendo ajudar no monitoramento da resposta terapêutica de doentes com MM não secretor e localizar até 30% de doença extramedular em supostos plasmocitomas solitários pela RM(53,54), não detectam 30% das lesões em coluna e pelve que são vistas à RM.

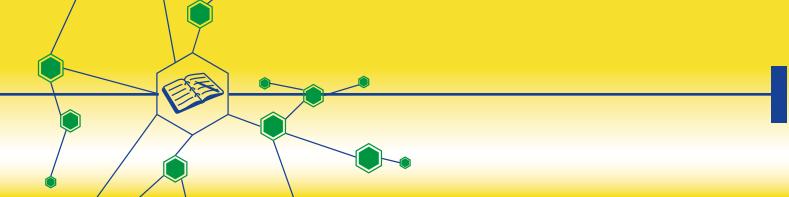
Não se recomenda a realização de densitometria óssea na rotina, pois todos os doentes com MM sintomáticos farão uso de bifosfonatos.

4.3.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As definições a seguir são baseadas nas recomendações do International Myeloma Working Group (IMWG) e da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de neoplasias de células plasmáticas(1,23):

- a) Mieloma múltiplo sintomático (MMS) - caracterizado quando houver concomitantemente:
 - » a1. detecção de proteína monoclonal no soro ou urina;
 - » a2. infiltração medular por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles; e
 - » a3. lesão de órgão alvo (LOA): hipercalcemia (cálcio total acima de 11,5mg/dL), insuficiência renal (creatininina acima de 2mg/dL), anemia (hemoglobina abaixo de 10g/dL ou 2g/dL abaixo do limite inferior normal), doença óssea (lesões líticas, osteopenia grave ou fraturas), amiloidose, hiperviscosidade e infecções de repetição (dois ou mais episódios/ano).

Inexiste ponto de corte pré-definido para proteína M sérica ou urinária. Na maioria dos casos, a proteína-M está acima de 3g/dL de IgG, acima de 2,5g/dL de IgA ou maior que 1g de cadeia leve livre na urina de 24 horas, mas alguns pacientes com MMS têm níveis menores do que estes.



Os plasmócitos monoclonais geralmente excedem 10% das células nucleadas da medula óssea, mas nenhum nível mínimo é definido, pois cerca de 5% dos pacientes com MMS têm menos do que 10% de plasmócitos na medula óssea. Quando não há proteína-M sérica ou urinária detectável, pode-se caracterizar como mieloma múltiplo não secretor se houver acima de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea.

Pacientes com amiloidose diagnosticada por biópsia ou doença de depósito de cadeia leve monoclonal (DDCLM) devem ser classificados como “Mieloma com amiloidose documentada” ou “Mieloma com DDCLM documentada”, respectivamente, se tiverem acima de 30% de plasmócitos na medula óssea e/ou doença óssea relacionada ao mieloma.

b) Mieloma múltiplo latente (MML) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » b1. detecção de proteína monoclonal no soro com dosagem igual ou superior a 3g/dL ou infiltração medular por plasmócitos igual ou superior a 10%; e
- » b2. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente.

A proteína-M em geral é uma IgG ou IgA. Quando o componente monoclonal for IgM, denomina-se macroglobulinemia de Waldenström(55,56).

Pacientes com MML podem permanecer com o quadro clínico estável durante anos e não necessitam tratamento antineoplásico ao diagnóstico, pois não se demonstrou aumento significativo na sobrevida global (SG) quando tratados imediatamente ou no momento da progressão(57,58).

O MML apresenta risco de progressão para MMS ou Amiloidose (AL) de aproximadamente 10% ao ano durante os primeiros 5 anos, 3% ao ano nos próximos 5 anos e, depois, de 1% a 2% ao ano, resultando numa probabilidade cumulativa de progressão de 73% aos 15 anos(59). São fatores de risco para progressão: proteína-M sérica maior que 3g/dL; plasmocitose clonal na medula óssea acima de 10% ou taxa de cadeias leves livres anormal (até 0,125 ou maior ou igual a 8)(20,60). A probabilidade de progressão em 5 anos é de 25%, 51% e 76%, respectivamente, se um, dois ou três fatores de risco estiverem presentes ao diagnóstico(20).

c) Mieloma múltiplo latente de cadeias leves (MMLL) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » c1. detecção de proteína monoclonal na urina de 24 hs igual ou superior a 500 mg/dL ou infiltração medular por plasmócitos igual ou superior a 10%;
- » c2. ausência de cadeias pesadas na imunofixação; e
- » c3. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente.

O MMLL ou proteinúria de Bence Jones isolada é uma condição clínica caracterizada pelo achado isolado de excreção urinária de proteína monoclonal de cadeia leve. É considerado como fase pré-maligna do MM de cadeias leves, mas sua história natural ainda não é bem conhecida (61).

d) Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) - caracterizada quando houver concomitantemente:

- » d1. detecção de proteína monoclonal sérica abaixo de 3 g/dL;
- » d2. plasmocitose clonal na medula óssea em proporção menor que 10% e mínima infiltração medular à biópsia;
- » d3. ausência de doença linfoproliferativa de células B; e
- » d4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente, ou sinais e sintomas relacionados a doenças por plasmócitos ou linfócitos.

A GMSI ocorre em 3%-5% das pessoas acima de 70 anos e 1%-3% das pessoas acima de 50 anos. Pacientes com GMSI têm um risco de progressão de 1% ao ano para mieloma múltiplo sintomático, amiloidose, macroglobulinemia de Waldenström ou distúrbio relacionado(18,25). Aproximadamente 70% são IgG, 15% IgM, 12% IgA e 3% biclonal. O risco de progressão é maior se a proteína-M for IgM ou IgA e se o nível sérico for maior que 1,5g/dL. Cerca de um terço dos casos podem ter proteína-M na urina, a qual não impacta no risco de progressão. Alterações na citogenética convencional são raras, entretanto exames moleculares podem identificar as mesmas encontradas no MM(62).

e) Plasmocitoma solitário ósseo (PSO) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » e1. área única de destruição óssea por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
- » e2. ausência de outras lesões ósseas radiológicas;
- » e3. ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
- » e4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente, exceto pelo acometimento ósseo único.

Doentes com PSO podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais de uma área localizada de destruição óssea, mantidos os demais critérios, denomina-se plasmocitomas ósseos solitários múltiplos.

- f) Plasmocitoma solitário extramedular (PSE) - caracterizado quando houver concomitantemente:
- » f1. tumor extramedular constituído por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
 - » f2. ausência de lesões ósseas radiológicas;
 - » f3. ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
 - » f4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente.

Doentes com PSE podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais do que uma tumoração de plasmócitos extramedular, mantidos os demais critérios, o caso é caracterizado como “plasmocitomas extramedulares solitários múltiplos”.

O PSO é duas a cinco vezes mais comum que a forma extramedular e afeta mais comumente vértebras (42%-61%), pelve (15%), costelas (12%) e ossos longos das extremidades inferior (12%) e superior (10%). O PSE predomina no trato respiratório superior (40% nos seios paranasais, 12% na nasofaringe, 4% na orofaringe e 4% na laringe) podendo resultar em sintomas locais (sangramento ou obstrução), mas pode ocorrer virtualmente em qualquer órgão(63-65). A RM do esqueleto axial e ossos longos proximais deve ser considerada nesses doentes, por ser mais sensível que a radiografia do esqueleto(7,41). Descrições de séries de casos de PSO sugerem que o PET-TC possa ser um método complementar útil na avaliação da extensão da doença, mas, pela ausência de estudos comparativos e pelo tempo de seguimento curto nos relatos dos casos, não é possível estimar seu impacto clínico ou fazer recomendação válida com base nos seus resultados para o cuidado destes doentes(7,41,42,54,66,67).

g) Leucemia de células plasmáticas (LCP) - Caracterizada por plasmocitose no sangue periférico, perfazendo acima de 2.000 plasmócitos/mm³ ou fração maior que 20% dos leucócitos.

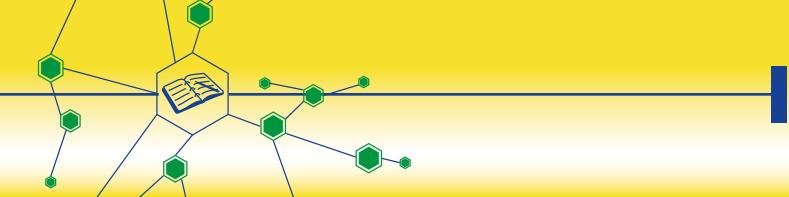
A LCP pode ser primária (“de novo”) ou secundária. A LCP primária é a mais agressiva forma de neoplasia de plasmócitos, manifestando-se como uma leucose aguda em doente sem diagnóstico prévio de mieloma múltiplo(68,69). A LCP secundária é uma transformação leucêmica que ocorre tardiamente na história natural do MMS, vista em 2%-5% dos casos(70-72), sendo mais comum nos casos de MM de cadeia leve, IgD e IgE do que nos de MM IgA ou MM IgG(72,73). Costuma apresentar perda de expressão do CD56 nos plasmócitos clonais(74).

Sendo a LCP secundária normalmente o estágio terminal de MMS pré-existente, os doentes apresentam maior prevalência de doença óssea avançada e insuficiência renal em comparação com os doentes de LCP primária; em contraste, o acometimento extramedular pode ser menos comum em pacientes com LCP secundária(75,76). As manifestações clínicas incluem hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, derrame pleural, infiltração de sistema nervoso central, ascite e insuficiência renal, e o curso da doença é agressivo e a sobrevida do doente, curta(72).

h) Mieloma osteosclerótico - Na presença de polineuropatia (habitualmente sensório-motora, desmielinizante, semelhante à síndrome de Guillan-Barré) e proliferação plasmocitária monoclonal, o diagnóstico desta condição clínica pode ser caracterizado se houver concomitantemente:

- » h1. pelo menos um dos seguintes achados maiores: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman ou níveis elevados de fator de crescimento endotelial (VEGF) (geralmente igual ou superior a 3 vezes acima do normal); e
- » h2. pelo menos um dos seguintes achados menores: organomegalia (hepática, esplênica ou linfática), sobrecarga de volume extravascular (edema, derrame pleural ou ascite), endocrinopatia (disfunção adrenal, tireoideana, pituitária, gonadal, paratireoideana ou pancreática, à exceção do diabete melito e do hipotiroidismo – condições comuns na população geral), lesões cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma glomeruloide, acrocanose, pletora, rubor, leuconiquia), papiledema, trombocitose ou policitemia.

O mieloma osteosclerótico ou síndrome de POEMS - polineuropatia (100%), organomegalia (50%), endocrinopatia (66%), proteína-M (habitualmente IgA ou IgG lambda, sendo 75%-85% sérica e até 50% urinária) e lesões cutâneas (66%) – é uma proliferação monoclonal de plasmócitos que cursa com lesões ósseas osteoscleróticas em virtualmente todos os casos, composta por espessamento focal do osso trabecular intimamente associada com fibrose paratrabecular, onde há acúmulo de plasmócitos(77). O exame imuno-histoquímico com marcadores para cadeias kappa e lambda do material obtido por biópsia da medula óssea pode identificar pequenos grupos de plasmócitos clonais tanto no interstício como margeando agregados linfoides(78). Além dos exames acima recomendados na avaliação de doentes com MM, faz-se



útil incluir a dosagem de VEGF sérico(79-81), tirotropina (TSH), prolactina, hormônio paratiroïdiano (PTH), testosterona (ou estradiol), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículoestimulante (FSH), teste de função pulmonar e eletroneuromiografia com estudos de condução nervosa. A biópsia da lesão esclerótica não é imprescindível em caso clínico típico.

5 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ESTADIAMENTO

Recomenda-se que ao diagnóstico os doentes com MM sejam categorizados pelo sistema Durie-Salmon (SDS) ou do sistema de estadiamento internacional (ISS).

O SDS classifica os doentes segundo fatores relacionados ao volume tumoral em três categorias, que se correlacionam com a chance de resposta à quimioterapia e sobrevida(82):

a) Estágio I - níveis baixos de proteína-M: IgG abaixo de 5g/dL, IgA abaixo de 3g/dL; proteinúria de Bence Jones abaixo de 4g/24 horas; ausência de lesão óssea ou lesão óssea solitária; e níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico, imunoglobulinas (não proteína-M);

b) Estágio II - quando não preencher os critérios para estágio I ou III;

c) Estágio III - níveis elevados de proteína-M (IgG acima de 7g/dL, IgA acima de 5g/dL; proteinúria de Bence Jones acima de 12g/24 horas) ou lesões osteolíticas múltiplas ou hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12mg/dL.

Emprega-se uma subclassificação em cada estágio segundo a ausência (A) ou não (B) de comprometimento da função renal (cujo ponto de corte é creatinina sérica de 2 mg/dL).

O sistema de estadiamento internacional (ISS) permite agrupar os doentes com MMS em três estratos prognósticos, com base nos níveis séricos de beta-2 microglobulina (B2M) e albumina(82,83):

a) Estágio I - B2M abaixo de 3,5mg/L e albumina igual ou acima de 3,5 g/dL;

b) Estágio II - quando não preencher os critérios para estágio I ou III;

c) Estágio III - B2M igual ou acima que 5,5 mg/L.

No Brasil, o ISS apresenta desempenho prognóstico mais acurado que o SDS, sendo a presença de hipercalcemia fator prognóstico adicional independente(5).

Diversas alterações citogenéticas têm associação com o prognóstico no MM, mas no atual estado do conhecimento não permitem inequivocamente a modificação da conduta clínica ou do planejamento terapêutico, e mesmo nos grupos com genética desfavorável, há heterogeneidade no prognóstico(31,35). Quando for disponível esta informação, recomenda-se a adoção do modelo de estratificação de risco proposto pelo IMWG, que pode ser aplicado a mais de 90% dos pacientes com MM, baseado no ISS (albumina sérica e beta-2 microglobulina) e no exame citogenético – presença de deleção 17p13, t(4;14) e ganho 1q21(84). O grupo de alto risco é definido por ISS II/III e presença de t(4;14) ou del17p13, com estimativa de sobrevida mediana de 2 anos. O grupo de baixo risco é definido por idade inferior a 55 anos, ISS I/II e ausência dos três marcadores citogenéticos acima, com sobrevida mediana superior a 10 anos (35). Pacientes com características intermediárias entre ambos são definidos como risco padrão, com sobrevida mediana para o grupo de 7 anos(35).

6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade de 19 ou mais anos.
- » Diagnóstico inequívoco de mieloma múltiplo sintomático, mieloma múltiplo latente com infiltração medular acima de 60%, plasmocitoma solitário, mieloma osteosclerótico ou leucemia de células plasmáticas.

Doentes com neoplasias de células plasmáticas menores de 19 anos devem ser conduzidos segundo protocolos e condutas institucionais de oncopediatria.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas devem ser atendidos em hospitais habilitados como, preferentemente, Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com Serviço de Hematologia ou UNACON Exclusiva de Hematologia, que possuem porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

8 OPÇÕES TERAPÉUTICAS

Doentes com proteinúria de Bence Jones isolada ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado não necessitam tratamento antineoplásico ao diagnóstico, devendo ser acompanhados pelo risco de progressão para MMS.

Os doentes com MMS devem ser tratados logo após o diagnóstico. Pacientes com infiltração de medula óssea por plasmócitos clonais acima de 60%, mas sem lesão de órgão alvo, quase sempre progridem para MMS em 2 anos(1), devendo receber tratamento ao diagnóstico.

As indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), autólogo ou alogênico, devem observar o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes (85).

8.1 PLASMOCITOMA SOLITÁRIO

No tratamento do plasmocitoma solitário ósseo (PSO), a radioterapia (RT) local em campo envolvido controla a doença em até 80% dos casos. O risco de progressão varia de 40% a 60%. A ressecção cirúrgica é geralmente reservada para pacientes com instabilidade óssea ou acometimento neurológico. Se necessário, em caso de localização vertebral, a laminectomia anterior é geralmente recomendada, pois permite acesso ao tumor e interfere pouco com a RT subsequente. A sobrevida global não é diferente quando o PSO é tratado com RT ou cirurgia.(63,86-88).

No tratamento do plasmocitoma solitário extramedular (PSE), a RT local em campo envolvido com dose total de pelo menos 45 Gy controla a doença na maioria dos casos, sendo preferível nos casos de PSE da região de cabeça e pescoço. Nas lesões localizadas fora deste segmento corporal, tanto a RT como ressecção cirúrgica são adequadas, e não há evidência de que uma dessas condutas seja superior em relação à recorrência local ou progressão tumorais(63-65,89).

8.2 MIELOMA MÚLTIPO LATENTE

No MM latente, doentes com baixa carga tumoral (plasmocitose medular menor que 60%) podem permanecer sob vigilância clínica, sem tratamento imediato, ou receber preemptivamente tratamento com imunomodulatório (talidomida, 200 mg/dia) e inibidor de osteólise mensal), com o intuito de retardar a progressão da doença e a necessidade de início de terapia antineoplásica(90,91).

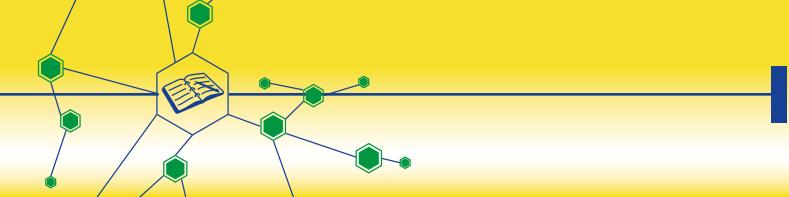
Doentes com MM latente e plasmocitose medular igual ou maior que 60% devem ser tratados como se doentes de mieloma múltiplo sintomático.

8.3 MIELOMA MÚLTIPO SINTOMÁTICO

Os doentes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico. Deve-se considerar que, na população mais idosa e em doentes com múltiplas comorbidades, a tolerância do tratamento é menor, necessitando modificações de dose para reduzir os efeitos secundários tóxicos e evitar interrupções precoces do tratamento, as quais podem eventualmente conduzir a uma diminuição da sua eficácia.

8.3.1 QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA

Doentes elegíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) devem receber três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica com finalidade citorredutora, sem melfalano, com o esquema disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguido por coleta de células-tronco hematopoéticas e quimioterapia em alta dose com TCTH (92-94). Um dos seguintes esquemas de quimioterapia de primeira linha pode ser igualmente indicado nos casos elegíveis para TCTH:



- a) Talidomida e dexametasona (95); ou
- b) Bortezomibe e dexametasona(96); ou
- c) Bortezomibe, talidomida e dexametasona(97,98); ou
- d) Bortezomibe, doxorubicina e dexametasona(99,100); ou
- e) Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona(101); ou
- f) Vincristina, doxorrubicina e dexametasona (102-104); ou
- g) Vincristina, doxorrubicina lipossomal e dexametasona (105,106); ou
- h) Talidomida, doxorrubicina lipossomal e dexametasona(106); ou
- i) Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (107); ou
- j) Dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e cisplatina (108); ou
- k) Dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorrubicina, cisplatina e etoposídeo, com ou sem bortezomibe (109,110).

Um dos seguintes esquemas de quimioterapia de primeira linha pode ser igualmente indicado nos casos que não são candidatos a TCTH:

- a) Monoterapia com dexametasona, talidomida ou bortezomibe(111-115); ou
- b) Melfalano e prednisona (116-118); ou
- c) Talidomida e dexametasona (95,119); ou
- d) Bortezomibe e dexametasona (96); ou
- e) Melfalano, prednisona e bortezomibe (120); ou
- f) Melfalano, prednisona e talidomida (121, 122).

8.3.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

O principal objetivo do TCTH é melhorar a resposta terapêutica alcançada com a quimioterapia de primeira linha (93,123,124). Por sua vez, a qualidade da resposta obtida com a quimioterapia antineoplásica é associada significantemente à sobrevida livre de eventos e sobrevida global, sendo que a sobrevida global dos pacientes com resposta completa antes do TCTH era melhor do que a dos pacientes com resposta parcial (93,125). Estima-se que, nos casos elegíveis, o TCTH possa melhorar a mediana de sobrevida em aproximadamente 12-18 meses, quando comparado com a quimioterapia isoladamente, além de resultar em maiores taxas de resposta (60% a 80% versus 50% a 55%) e de sobrevida livre de progressão (25 a 30 meses versus 15 a 20 meses)(93,126,127).

Serão potencialmente elegíveis para TCTH os doentes que atenderem a todos os seguintes requisitos (85):

- a) idade menor que 75 anos;
- b) bilirrubina direta de até 2,0mg/dL;
- c) creatinina sérica de até 2,5mg/dL, a menos que em diálise crônica estável;
- d) capacidade funcional (escala Zubrod) 0, 1 ou 2, exceto se comprometida principalmente por dor óssea; e
- e) Função cardíaca preservada (classe funcional I ou II, da escala New York Heart Association).

Ressalta-se que a idade e a insuficiência renal são contraindicações relativas para o TCTH autólogo, visto que pacientes idosos foram pouco representados nos estudos clínicos, que tipicamente incluíram pacientes com menos de 65 anos. No entanto, há dados sobre a eficácia e segurança do procedimento para pacientes idosos(128,129). Até um terço dos pacientes com insuficiência renal pode apresentar reversão deste quadro com a quimioterapia inicial ou com o TCTH (93,130).

O TCTH autólogo permanece como padrão ouro no tratamento de mieloma múltiplo, e sua indicação deve ser considerada precocemente no planejamento terapêutico, independentemente da disponibilidade de novos medicamentos(131,132), entre outros motivos: o paciente tolera tratamentos mais intensos e desgastantes na fase inicial da doença, quando tem melhor capacidade funcional, física e psicológica; obtém-se economia para o sistema de saúde, pois os custos diretos do transplante podem ser menores do que com os esquemas de quimioterapia; há experiência limitada e curto tempo de seguimento dos doentes tratados com esquemas quimioterápicos com antineoplásicos mais recentemente disponibilizados, o que não permite avaliar se o transplante permanece como alternativa válida de terapêutica de resgate para estes casos.

Paciente com doença refratária ou em progressão a despeito da quimioterapia inicial não se beneficiam de tratamento de resgate com TCTH.

Os pacientes que não alcançaram no mínimo resposta parcial muito boa após o primeiro transplante podem se beneficiar de um segundo TCTH autólogo imediato (133). O resgate com um segundo TCTH autólogo pode ainda ser considerado em pacientes que recaíram mais de um ano após o primeiro procedimento, com mortalidade relacionada ao tratamento de 3% e mediana de sobrevida livre de eventos de 12,9 meses, benefício que não é esperado em recaídas precoces – antes de 12 meses do primeiro transplante (123, 124).

O TCTH alogênico deve ser considerado de indicação muito restrita, devido a morbidade e alta mortalidade (40%-49%) relacionadas a este tipo de transplante(134). Podem ser submetidos TCTH alogênico os pacientes jovens, com critérios de doença de mau prognóstico e que estejam cientes do prognóstico desfavorável e dos riscos relacionados ao tratamento (93,131). Entre os pacientes que sobrevivem ao TCTH alogênico, parece existir um platô em relação a sobrevida livre de eventos, variando de 34%-39% em 5-6 anos; no entanto, há grande dificuldade na avaliação comparativa entre os resultados dos TCTH alogênico e outras formas de tratamento, uma vez que a maioria desses transplantes foi realizada fora de estudos clínicos, com grande heterogeneidade entre os pacientes, especialmente quanto ao histórico de tratamentos realizados(134). O condicionamento de intensidade reduzida para TCTH alogênico está associado a menores taxas de morte relacionada ao procedimento, porém resulta em maiores taxas de recaída do mieloma. Além disso, os poucos estudos disponíveis não evidenciam vantagem em termos de retardo no tempo para a progressão da doença ou aumento da sobrevida global dos doentes em relação às demais estratégias de tratamento já mencionadas para o doente elegível para TCTH (135,136).

Doentes que não forem candidatos a TCTH devem receber quimioterapia antineoplásica paliativa, com esquema terapêutico adequado à sua condição clínica e funcional.

8.3.3 QUIMIOTERAPIA DE MANUTENÇÃO

Quimioterapia de “consolidação” ou “manutenção” após TCTH autólogo ou quimioterapia de primeira linha terapia teria por objetivos aumentar o tempo para progressão tumoral e a sobrevida global(137-139). Entretanto, tais benefícios são contrabalanceados pelo potencial de toxicidade, especialmente para o grupo de doentes que iria experimentar um período de remissão prolongado sem tratamento adicional.

Recomenda-se a quimioterapia de manutenção apenas para doentes submetidos a TCTH, pois ensaios clínicos não demonstram inequivocamente benefício para essa quimioterapia nos doentes tratados apenas por quimioterapia, e o esquema quimioterápico indicado é a monoterapia com talidomida (100 mg ao dia)(140,141), que deve ser mantida por até 12 meses.

São candidatos à terapia de manutenção após TCTH autólogo:

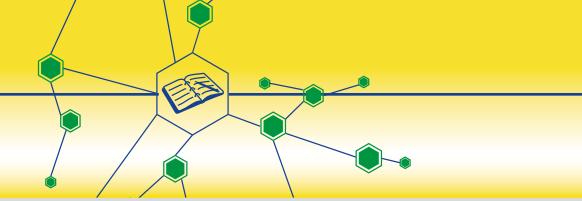
- pacientes que não alcançaram resposta parcial muito boa (RPMB, ver em 9 – Monitorização do Tratamento) após TCTH;
- pacientes que não apresentam evidência de progressão de doença;
- pacientes sem alterações citogenéticas de alto risco.

A combinação de corticosteroide e talidomida deve ser evitada na terapia de manutenção após TCTH autólogo, devido ao aumento da toxicidade e ao benefício incerto sobre a monoterapia com talidomida (138, 142), e não é necessária profilaxia anticoagulante de rotina. Monoterapia com interferona-alfa ou corticosteroide não deve ser rotineiramente recomendada como terapia de manutenção(143).

O desenvolvimento de neuropatia periférica está relacionada com a duração do tratamento de manutenção com talidomida e é cumulativa.

8.4 TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO

Apesar do aumento da sobrevida global e do prolongamento do tempo para a primeira recaída com a quimioterapia de primeira linha, TCTH autólogo e quimioterapia de manutenção, a recidiva é inevitável e o MM continua sendo uma doença incurável.



Opções de tratamento para MM recidivado ou refratário à quimioterapia incluem novo TCTH autólogo, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes. A decisão terapêutica deve considerar o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios. Não se encontra estabelecida qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do MM recidivado(94). Para a seleção da conduta terapêutica, é importante considerar a possibilidade de seleção clonal após recaídas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e fatores relacionados com o paciente, tais como idade, função renal, preferência, efeitos colaterais e comorbidades.

As recidivas podem ser classificadas como clínica ou bioquímica. A recidiva clínica é definida como piora da lesão de órgão alvo, tais como novas lesões ósseas ou em expansão, plasmocitomas, insuficiência renal, anemia ou hipercalcemias conforme definição do IMWG (82), que estabelece critérios internacionais de resposta ao tratamento do mieloma múltiplo.

Pacientes com diagnóstico de recidiva clínica precisam de imediata terapia de resgate(94). Recidivas bioquímicas isoladas ocorrem quando há um aumento da proteína monoclonal que atenda às definições de progressão de doença, sem manifestações clínicas. Se houver falha bioquímica isolada, o tratamento pode ser considerado em qualquer das seguintes situações:

- a) Doentes em quem se verifica uma duplicação da componente M em duas medições consecutivas, separadas por até dois meses;
- b) Aumento nos níveis absolutos da proteína M sérica maior ou igual a 1g/dL;
- c) Aumento da proteína M urinária maior ou igual a 500 mg/24h; ou
- d) Aumento dos níveis da cadeia leve livre envolvida maior ou igual a 20mg/dL e uma taxa de cadeias leves livres anormal em duas medições consecutivas separadas por até dois meses.

Recomenda-se na quimioterapia de segunda linha para controle temporário do MM recidivado o uso de um dos esquemas acima relacionados para quimioterapia de primeira linha.

8.5 MIELOMA OSTEOSCLERÓTICO (POEMS)

O tratamento para pacientes com POEMS inclui radioterapia, combinações de corticosteroide, alquilante em baixa dose e TCTH após quimioterapia de alta dose(77). A indicação e seleção do tratamento sistêmico deve ser criteriosa, para evitar agravamento da polineuropatia.

Lesões osteoescleróticas generalizadas podem se beneficiar da terapia sistêmica com melfalano e prednisona. Embora cerca de um quarto dos pacientes respondam a corticosteroide isolado, as recaídas são comuns se não houver a associação com outro(s) antineoplásico(s)(77,144).

Doentes com POEMS disseminada podem se beneficiar de quimioterapia em doses elevadas seguida de TCTH (145,146). A taxa de mortalidade associada ao procedimento é baixa (1%-3%), e quase todos os sobreviventes experimentam benefício clínico, com melhora da polineuropatia e normalização dos resultados eletroforese de proteínas séricas.

8.6 LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (LCP)

A LCP primária e secundária diferem dos pontos de vista biológico, clínico e laboratorial(72), sendo mais sombrio o prognóstico da doença secundária vez que emerge em doentes pré-tratados.

Doentes com LCP primária elegíveis para TCTH devem receber quimioterapia com melfalano em altas doses e resgate por TCTH autólogo(69,147). Esta modalidade terapêutica pode ser precedida, ou não, por quimioterapia

antineoplásica citorredutora, empregando-se esquemas de quimioterapia indicados para doentes com MMS candidatos a TCTH.

Inexiste informação definitiva sobre o papel da quimioterapia de consolidação ou de manutenção após TCTH para doentes com LCP, pois há apenas relatos de casos e pequenas séries de casos que descrevem remissões prolongadas após o tratamento de manutenção com talidomida e bortezomibe(147,148).

Doentes com LCP não elegíveis para TCTH devem ser tratados com esquemas de quimioterapia indicados para MMS que forem adequados às suas condições clínicas e limitações funcionais.

8.7 TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES DO MM

8.7.1 SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE

A síndrome de hiperviscosidade pode desenvolver-se em pacientes com MM que apresentam alto nível sérico de paraproteínas, particularmente IgA e IgG3. Os sintomas incluem borramento visual, cefaleia, tontura, vertigem, nistagmo, perda auditiva, sonolência, coma, sangramento mucoso e dispneia devido à insuficiência cardíaca, alterações de coagulação e fadiga(149).

Todos os pacientes com alto nível de paraproteína devem submeter-se à fundoscopia, que pode demonstrar distensão de veia retiniana, hemorragias e papiledema (26).

O tratamento da síndrome de hiperviscosidade sintomática deve ser feito com plasmaférese com albumina ou solução salina como fluido de reposição(150). Se a plasmaférese não estiver imediatamente disponível, deve-se considerar venossecção isovolêmica e reposição com solução salina.

A resolução da síndrome de hiperviscosidade depende do controle do MM. Assim, deve-se iniciar o tratamento antineoplásico prontamente.

8.7.2 HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia é a complicação metabólica mais frequente no MM, presente em até 30% dos doentes ao diagnóstico. Os sintomas típicos são confusão, coma, obnubilação, fraqueza muscular, pancreatite, constipação, sede, poliúria, encurtamento do intervalo QT e insuficiência renal aguda(151).

O tratamento do MM deve ser iniciado concomitantemente ao tratamento da hipercalcemia, ambos rapidamente, para evitar danos renais. A conduta para a hipercalcemia baseia-se na hidratação parenteral e uso de corticoides, calcitonina e inibidor da osteólise.

A calcitonina reduz a absorção óssea de cálcio, aumenta a sua excreção renal, tem rápida ação (início em 4-6 horas) e reduz o cálcio em até 1-2mg/dL(35-46); entretanto é eficaz por até 48 horas devido a taquifilia(152).

Os corticoides são medicamentos centrais em qualquer esquema terapêutico do MM, além de contribuir para a queda do cálcio em dois a cinco dias, por reduzirem a produção de calcitriol (principal metabólito ativo da vitamina D) e diminuir, assim, a absorção de cálcio da dieta(153).

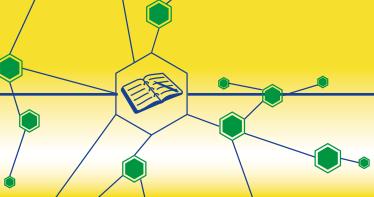
Os inibidores da osteólise (bifosfonatos) são análogos não hidrolizáveis do pirofosfato inorgânico que, absorvidos na superfície da hidroxiapatita óssea, inibem a liberação de cálcio, interferindo com a reabsorção óssea mediada pelo osteoclasto. São os medicamentos mais potentes no controle da hipercalcemia e apresentam efeito máximo em dois a quatro dias(151,154,155).

Medidas para tratamento da hipercalcemia no MM:

a) Hidratação: solução salina 0,9%, 200-300mL/hora; ajustar a velocidade de infusão para manter débito urinário de pelo menos 100-150mL/hora.

b) Calcitonina: 4U/Kg, via IM ou SC, de 12/12h (até máximo de 6-8U/Kg 6/6h); útil por até 48 horas do início do tratamento.

c) Inibidor da osteólise: Pamidronato - 60-90mg IV em 4 horas ou ácido zoledrônico- 4 mg IV em 15 min (evitar ou ajustar dose em caso de insuficiência renal e infundir em 30-60 minutos). Preferir o pamidronato nos casos de insuficiência renal aguda; se creatinina sérica acima de 4,5mg/dL, reduzir a dose para 30-45mg IV em 4 horas. Não repetir com menos de 7 dias.



8.7.3 PREVENÇÃO DE LESÕES ÓSSEAS

Recomenda-se o tratamento profilático com inibidor da osteólise para prevenir fraturas patológicas em doentes com MM nas seguintes situações(156,157):

- a) MM sintomático com ou sem lesões osteolíticas radiograficamente evidentes;
- b) Doentes com osteoporose ou osteopenia devida ao mieloma;
- c) Doentes com lesão lítica solitária, se houver osteoporose associada;
- d) Doentes com múltiplas lesões intraósseas, ainda que sem componente osteolítico.

O tratamento com bisfosfonato, durante 24 meses, pode ser feito por via parenteral (pamidronato ou ácido zoledrônico), realizado a cada 3 ou 4 semanas, ou por via oral (clodronato, 1.600 mg/dia)(158,159). Após esse período de tempo, nos pacientes com MM controlado, a suspensão do bisfosfonato é uma conduta aceitável.

Inexiste evidência de benefício para uso de inibidor de osteólise para doentes com proteinúria de Bence Jones isolada, plasmocitoma solitário ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado que não se enquadrem nos critérios acima especificados(158,160).

Recomenda-se que todos os pacientes submetam-se a uma avaliação odontológica preventiva apropriada e recebam educação sobre higiene dental ideal antes de se iniciar o uso de bisfosfonato. Condições dentárias existentes, como doença periodontal e infecções ativas devem ser tratadas previamente, exceto no uso emergencial (hipercalcemia), pois aumentam o risco para osteonecrose da mandíbula secundária a bisfosfonato(161,162). Procedimentos dentários invasivos desnecessários devem ser evitados; quando indicados, deve-se suspender temporariamente o uso do bisfosfonato por noventa dias antes e após o procedimento invasivo (extração dentária, implante ou cirurgia de mandíbula). Não é necessário suspender o medicamento para procedimento dentário rotineiro não invasivo(158,160).

O uso do denosumabe, um anticorpo monoclonal humano que tem por alvo o RANKL e inibe a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular, aprovado no Brasil para tratamento da osteoporose, enseja a mesma eficácia que o ácido zoledrônico na prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nos doentes com MM (163). No entanto, neste único estudo comparativo disponível, houve maior risco de morte entre doentes tratados com denosumabe (HR, 2,26; IC 95%, 1,13-4,50), e seu uso não é recomendado nestas Diretrizes.

Recomenda-se a reposição de cálcio (500-600mg/dia) e colecalciferol (vitamina D3) 400UI/dia para manter a homeostase do metabolismo do cálcio durante o tratamento com ácido zoledrônico(164), suplementação que deve ser feita com cuidado se houver insuficiência renal(160,165,166). Não há indicação desta reposição no tratamento com pamidronato, vez que o risco de hipocalcemia clinicamente significativa com este medicamento é baixo(167,168). Há risco de que a suplementação de cálcio e vitamina D possa comprometer a eficácia do tratamento com bisfosfonato(169), mas tal efeito não foi demonstrado em estudos clínicos.

8.7.4 DOENÇA ÓSSEA SINTOMÁTICA

A avaliação por ortopedista deve ser solicitada em caso de fratura iminente ou atual de ossos longos (requer estabilização seguida de radioterapia), compressão óssea da medula espinhal ou instabilidade da coluna vertebral. Consideração e indicações para cirurgia devem ocorrer em decisão conjunta com o hematologista, ortopedista ou neurocirurgião, para determinar quando o tratamento do MM pode ser reiniciado com segurança.

A cirurgia geralmente é direcionada para prevenir ou reparar fraturas axiais, fraturas instáveis da coluna vertebral e compressão medular em doentes com MM. A laminectomia descompressiva é raramente necessária naqueles com MM, mas MM radiorresistente ou fragmentos ósseos retroposicionados podem exigir esta modalidade de intervenção(170).

Nas fraturas de compressão vertebral sintomáticas, a cifoplastia por balão pode, em relação ao tratamento não cirúrgico, produzir melhorias clinicamente significativas na funcionalidade física, dor, qualidade de vida e capacidade de realizar atividades diárias. Estes benefícios persistem por pelo menos doze meses(171,172). Séries de casos sugerem que a vertebroplastia pode ser útil no tratamento paliativo de fraturas vertebrais em pacientes com MM, mas permanece indefinida a sua segurança e eficácia comparativas, pela ausência de estudos prospectivos com longo prazo de seguimento(173-176).

Tratamento com baixas doses de radiação (até 30 Gy) pode ser usado para paliação da dor não controlada, fratura patológica iminente, ou compressão de coluna espinhal iminente por MM. No entanto, a utilização de radioterapia para controle local do MM e paliação deve ser usada criteriosamente e com moderação, para poupar a função hematopoética do doente. Deve-se limitar ao máximo a dose e o campo de irradiação, principalmente se o objetivo for apenas o tratamento da dor. O tratamento abreviado (8 Gy a 20 Gy) pode ser usado para controle álgico, mas é preferível o tratamento fracionado (30 Gy por 2 semanas) pela maior chance de preservação da função motora(177,178).

8.7.5 INSUFICIÊNCIA RENAL

A insuficiência renal é uma complicação comum e potencialmente grave do mieloma ocorrendo ao diagnóstico em 20%-25% dos pacientes e em até 50% dos pacientes em algum momento durante a sua doença(179,180). É possível reverter a renal insuficiência em aproximadamente metade dos pacientes, mas o restante terá algum grau de disfunção renal persistente e, destes, 2%-12% exigirão diálise(181). A insuficiência renal ocorre como resultado de danos causados aos túbulos renais por cadeias proteicas leves livres (nefropatia por cilindros ou “rim do mieloma”), mas diversos outros processos nefrotóxicos também podem contribuir, incluindo desidratação, hipercalcemias, medicamentos nefrotóxicos e infecção(182-184).

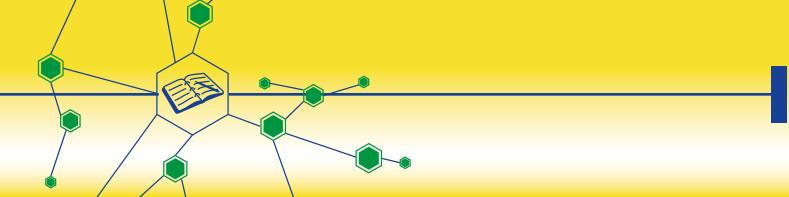
Recomenda-se atenção para o risco de insuficiência renal, buscando-se seu diagnóstico precoce, monitoramento dos níveis de cadeia leve, manutenção de uma alta ingestão de líquidos, correção de hipercalcemias e evitação de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, incluindo aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroidais. No tratamento dessa condição instalada, deve-se observar:

- » A avaliação por nefrologista deve ser solicitada, se a função renal não melhorar dentro de 48 horas de intervenções iniciais, e deve haver uma comunicação clara entre o médico assistente e nefrologista para otimizar o resultado terapêutico.
- » Biópsia renal é desejável para ajudar na decisão terapêutica, mas não é essencial.
- » A remoção física das cadeias leves por plasmaférese ou hemofiltração é teoricamente benéfica na nefropatia por cilindros, mas os resultados de ensaios clínicos são conflitantes e não é recomendada nestas Diretrizes(185,186).
- » A formação de cilindros é favorecida com concentrações de cloreto de sódio acima de 80mmol/L na alça de Henle(176), pelo que a hidratação com soluções salinas hipotônicas pode ser mais vantajosa do que com soluções fisiológicas.
- » O uso de furosemida deve ser evitado, a menos que seja necessário para corrigir sobrecarga de volume, porque aumenta a formação de cilindros pelo aumento da concentração de cloreto de sódio no túbulo distal e da coagregação da cadeia leve à uromodulina (188,189).

8.7.6 INFECÇÕES

Infecção é uma causa importante de morbimortalidade nos casos de MM, vez que os pacientes apresentam diminuição na produção fisiológica de imunoglobulinas tanto doença como pela imunossupressão cumulativa secundária aos diversos tratamentos antineoplásicos que eles recebem ao longo do curso da doença(87,190). As seguintes considerações devem nortear os protocolos institucionais para cuidado do doente com MM(190,191):

- » Os doentes de neoplasias de células plasmáticas devem receber vacinas para influenza A e B; sarampo, caxumba e rubéola; difteria e tétano; hepatite B; Haemophilus influenzae tipo B e pneumocócica 23-valente.
- » Deve-se preferir as vacinas inativadas. As vacinas vivas podem ser consideradas para pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado ou mieloma múltiplo latente, bem como nos demais pacientes que se encontrarem em remissão da doença três a seis meses após o término da quimioterapia.
- » A vacinação deve ocorrer o mais cedo possível, como durante a GMSI ou fase latente do mieloma. Os doentes que irão receber terapia antineoplásica devem ser vacinados pelo menos quatorze dias antes de iniciar-se a quimioterapia, antes da mobilização e coleta de células-tronco, ao atingir a melhor resposta à terapia, três a seis meses após a conclusão da quimioterapia ou de seis a doze meses após



o TCTH. A vacinação entre os ciclos de quimioterapia não é recomendada, pela provável redução da sua eficácia.

- » A reposição de imunoglobulinas não é recomendada rotineiramente na profilaxia de infecções; no entanto, pode ser considerada para doentes com mieloma com hipogamaglobulinemia e que sofrem de infecções graves ou recorrentes. Quando indicada, pode ser administrada por via intravenosa, por via subcutânea, ou intramuscular(192,193). Embora o tratamento intravenoso seja geralmente bem tolerado, aumenta o risco de o paciente desenvolver insuficiência renal aguda. Os pacientes devem receber paracetamol, anti-histamínico e corticoide trinta minutos antes da infusão, para prevenir e minimizar a gravidade dos efeitos secundários relacionados com o procedimento. Por comparação, a administração subcutânea resulta em menos reacções sistémicas e níveis mais consistentes de imunoglobulina no sangue. É também mais económica do que a administração intravenosa e não requer o acesso a veias ou pré-medicação. No entanto, ele requer injeções mais freqüentes, e podem ocorrer reações locais.
- » Os pacientes com MM que estão em alto risco de desenvolver infecções graves podem receber profilaxia antimicrobiana segundo protocolos institucionais, mas o uso rotíneiro desta medida não é recomendado(194). Deve-se individualizar a indicação terapêutica profilática segundo histórico prévio de infecções, idade, atividade do MM, tipo e duração dos tratamentos prévios, nível de imunossupressão celular e humoral, funções biológicas e comorbidades.
- » Os pacientes com MM devem manter uma boa higiene pessoal, a fim de reduzir o risco de desenvolver uma infecção. As diretrizes recomendam a lavagem frequente das mãos, escovar os dentes após as refeições e proteção durante encontros sexuais com parceiros que podem ter doenças sexualmente transmissíveis. Para os pacientes tratados com bisfosfonato, é importante não compartilhar escovas de dentes e trocar de escova a cada três meses.
- » Os pacientes devem evitar exposições ambientais que possam colocá-los em risco de desenvolver uma infecção. Podem ser úteis medidas como evitar contato com indivíduos que apresentem infecções ou foram submetidos a vacinação recente com vacinas vivas; lavar bem e cozinhar frutas e verduras antes de comer; evitar qualquer atividade de risco ou de lazer ao ar livre, como natação em locais públicos ou explorar cavernas; apenas ser expostos a animais de estimação com as vacinas atualizadas e adequadas; minimizar risco de picadas de insetos com uso de repelente ou barreiras físicas; e adotar precauções alimentares e medidas de higiene para evitar a diarreia do viajante.

9 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Os critérios de resposta ao tratamento são baseados nas recomendações internacionais e são(22,158):

9.1 RESPOSTA COMPLETA

- Imunofixação sérica e urinária negativas;
- Desaparecimento de qualquer(quaisquer) plasmocitoma(s) de tecidos moles; e
- Até 5% de plasmócitos na medula óssea.

NOTA: Nos pacientes que o diagnóstico foi feito por alteração da relação de cadeias leves, é necessária a normalização deste parâmetro (entre 0,26 e 1,65).

9.2 RESPOSTA COMPLETA ESTRITA

- Critério de resposta completa atendidos;
- Relação entre cadeias leves livres normal; e
- Ausência de plasmócitos clonais na medula óssea por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo.

9.3 RESPOSTA PARCIAL MUITO BOA

- Componente-M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não pela eletroforese de proteínas; ou

b) Redução maior ou igual a 90% no componente-M sérico e componente-M urinário menor que 100mg por 24 h.

NOTA: Nos pacientes que o diagnóstico foi feito por alteração da relação de cadeias leves, é necessária a redução maior que 90% na diferença entre a cadeia leve livre envolvida e a não envolvida.

9.4 RESPOSTA PARCIAL

a) Redução maior ou igual a 50% na proteína-M sérica e proteína-M na urina de 24 horas, com redução maior ou igual a 90% ou para menos que 200mg/24 horas;

b) Se proteína-M sérica e urinária não forem mensuráveis, é necessária uma diminuição maior ou igual a 50% na diferença entre os níveis de cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas ou uma redução maior ou igual a 50% dos plasmócitos da medula óssea, desde que este percentual basal seja maior ou igual a 30%;

NOTA: Se presente(s) ao diagnóstico, é também necessária um redução maior ou igual a 50% no tamanho de plasmocitoma(s) solitário(s).

9.5 PROGRESSÃO DE DOENÇA

a) Aumento de 25% em relação ao menor valor (não precisa ser confirmado) de resposta obtido em qualquer um ou mais dos seguintes:

a1. Componente-M sérico (aumento absoluto deve ser maior ou igual a 0,5g/dL);

a2. Componente-M urinário (aumento absoluto deve ser maior ou igual 200mg/24 horas);

a3. Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica ou urinária, na diferença entre os níveis de cadeia leve livre envolvida e não envolvida (aumento absoluto deve ser maior que 10mg/L);

a4. Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica, urinária ou níveis mensuráveis de cadeia leve livre, no percentual de plasmócitos na medula óssea (absoluto deve ser maior ou igual a 10%);

b) Desenvolvimento de novas lesões ósseas ou plasmacitomas extramedulares; ou aumento demonstrado do tamanho das lesões ósseas ou plasmacitomas extramedulares existentes.

c) Desenvolvimento de hipercalcemia (cálcio sérico corrigido acima de 11,5 mg/dL) atribuível exclusivamente à neoplasia plasmocitária.

9.6 DOENÇA ESTÁVEL

Não preenche os requisitos para caracterizar resposta (completa, completa estrita, parcial muito boa ou parcial) ou progressão de doença.

9.7 RECAÍDA APÓS RESPOSTA COMPLETA

Qualquer uma ou mais das seguintes características:

a) Reaparecimento de proteína-M sérica ou urinária por eletroforese ou imunofixação;

b) Desenvolvimento de plasmocitose medular igual ou maior que 5%; ou

c) Aparecimento de qualquer outro sinal de progressão (ou seja, novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalcemia).

9.8 RECAÍDA CLÍNICA

Definida quando observado um ou mais dos seguintes indícios diretos de aumento da doença ou disfunção de órgão alvo:

a) Desenvolvimento de novos plasmocitomas solitários;

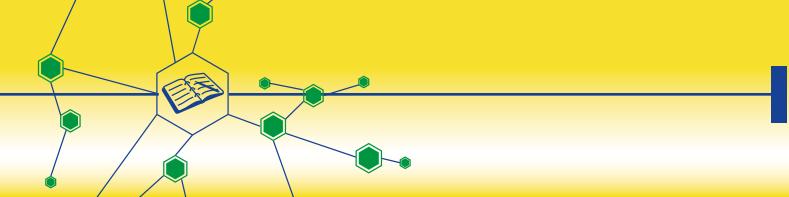
b) Aumento definitivo no tamanho de plasmocitomas existentes ou lesões ósseas. Definido como um aumento de 50% (e pelo menos 1cm) na soma dos produtos dos diâmetros transversais das lesões mensuráveis;

c) Hipercalcemia (cálcio sérico acima de 11,5mg/dL);

d) Diminuição da hemoglobina igual ou superior a 2g/dL;

e) Aumento da creatinina sérica de 2mg/dL.

Observar que todas as categorias de resposta ou recaída devem ter duas avaliações consecutivas feitas



a qualquer momento antes da sua classificação final (resposta, progressão de doença, recaída) ou instituição de qualquer nova terapia. Avaliações de medula óssea não precisam ser reconfirmadas.

O acompanhamento da resposta ao tratamento deve ser minimamente feito pela medição seriada da proteína-M, com frequência mensal no primeiro ano e bimensal a partir do segundo ano. As seguintes orientações gerais devem balizar esta etapa do plano de cuidado do doente:

a) A medição da proteína-M deve ser quantificada por meio da densitometria na eletroforese de proteínas (EFP), exceto nos casos em que a EFP não for confiável, como, por exemplo paciente, com proteína monoclonal IgA migrando em região beta.

b) Pacientes apenas com proteína-M sérica mensurável devem ser seguidos apenas por EFP sérica.

c) Pacientes apenas com proteína-M urinária mensurável devem ser seguidos apenas por EFP urinária.

d) Pacientes com proteína-M sérica e urinária mensuráveis devem ser seguidos por EFP sérica e urinária.

e) Quando se desejar avaliar se foi atingida resposta completa, ambas EFP sérica e urinária, e respectivas imunofixações, devem ser realizadas, independentemente se eram ou não mensuráveis ao diagnóstico.

f) Quando a EFP não estiver disponível ou não for confiável, é aceitável a quantificação dos níveis de imunoglobulina por nefelometria ou turbidimetria. No entanto, somente a nefelometria poderá ser usada para avaliar resposta e os valores da EFP e nefelometria não são intercomparáveis.

Radiografia de esqueleto não é necessária para avaliar resposta. Durante o tratamento, na ausência de queixas clínicas, pode ser repetida anualmente.

A biópsia de medula óssea pode ser repetida apenas na avaliação de resposta completa, sendo necessária sempre para avaliação de resposta no MM não secretor.

Em caso de mieloma múltiplo latente, é recomendável obter RM basal para detecção de lesões ósseas ocultas, que, se presentes, implicarão num curso de progressão mais rápido(7,44,184). No seguimento destes doentes, a primeira reavaliação deverá ocorrer em dois a três meses com EFP, hemograma completo, dosagens séricas de cálcio e de creatinina e urina de 24 horas com EFPU e IFU. Se estáveis, recomenda-se repetir os exames em quatro a seis meses por 1 ano e, após, a cada 6-12 meses.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de mieloma múltiplo devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial e acompanhamento, conforme especificado em 7–Centro de Referência.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados(196).

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

Exceto pela Talidomida para o tratamento do Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locoregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações

clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são disponíveis para tratamento sistêmico de adultos com mieloma múltiplo:

- 03.04.03.018-0 – Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 1^a linha;
- 03.04.03.019-8 – Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 2^a linha;
- 03.04.08.007-1 – Inibidor de osteólise.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, freqüência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras.

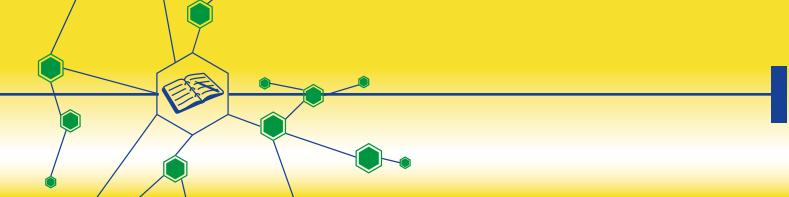
Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de mieloma múltiplo sintomático, o perfil clínico do doente, capacidade funcional, estadiamento Durie-Salmon ou ISS, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso quando preconizado nestas Diretrizes do medicamento talidomida, consoante normas sanitárias vigentes(197).

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

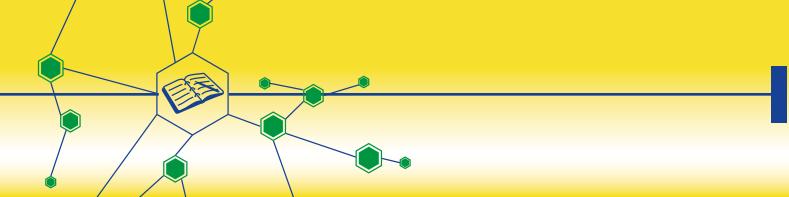
1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2008.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute 2011.
3. Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011; 33(2):120-5.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC 2002.
5. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. Haematologica, 2008; 93(5):791-2.
6. Hungria VTM. Mieloma múltiplo no Brasil: aspectos clínicos, demográficos e validação do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) em pacientes brasileiros. Rev bras hematol hemoter, 2007; 29(Suppl. 1):10-3.
7. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working



group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*, 2009; 23(9):1545-56.

8. Callander NS, Roodman GD. Myeloma bone disease. *Semin Hematol*, 2001; 38(3):276-85.
9. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. *Clin Radiol*, 1967; 18(2):158-62.
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 2003; 78(1):21-33.
11. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*, 1992; 20(1):34-41.
12. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 1982; 57(9):572-5.
13. Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol*, 2002; 117(1):103-8.
14. Talamo G, Cavallo F, Zangari M, Barlogie B, Lee CK, Pineda-Roman M, et al. Hyperammonemia and encephalopathy in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2007; 82(5):414-5.
15. Schluterman KO, Fassas AB, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol*, 2004; 61(9):1423-9.
16. Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer*, 2008; 112(7):1562-7.
17. Kwan L, Wang C, Levitt L. Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2002; 346(21):1674-5.
18. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. *Semin Thromb Hemost*, 2007; 33(4):339-49.
19. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 2001; 97(9):2900-2.
20. Singhal S, Vickrey E, Krishnamurthy J, Singh V, Allen S, Mehta J. The relationship between the serum free light chain assay and serum immunofixation electrophoresis, and the definition of concordant and discordant free light chain ratios. *Blood*, 2009; 114(1):38-9.
21. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 2008; 111(2):785-9.
22. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009; 23(1):3-9.
23. IMWG. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*, 2003; 121(5):749-57.
24. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009; 23(2):215-24.
25. Bottini PV. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2007; 29(1):23-6.
26. Fung S, Selva D, Leibovitch I, Hsuan J, Crompton J. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. *Ophthalmologica*, 2005; 219(1):43-8.
27. Omoti AE, Omoti CE. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. *West Afr J Med*, 2007; 26(4):265-8.
28. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol*, 2008; 30(5):349-64.
29. Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood*, 1993; 81(10):2658-63.

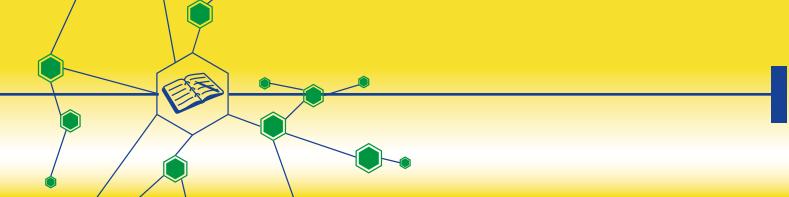
30. Rawstron AC, Orfao A, Beksa M, Bezdickova L, Brooimans RA, Bumbea H, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 2008; 93(3):431-8.
31. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*, 2004; 64(4):1546-58.
32. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 2009; 23(12):2210-21.
33. Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, Braylan RC, Douglas-Nikitin VK. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol*, 2007; 38(12):1779-87.
34. Boyd KD, Ross FM, Chiechio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*, 2012; 26(2):349-55.
35. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities (t(4;14), del(17p), 1q gains) play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol*, 2012; 30(16):1949-52.
36. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*, 2010; 95(7):1150-7.
37. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 2014; 28(2):269-77.
38. Kraj M, Sokolowska U, Kopec-Szlezak J, Poglod R, Kruk B, Wozniak J, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2008; 49(2):298-305.
39. van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, 2012; 26(9):1908-75.
40. Wahlin A, Holm J, Osterman G, Norberg B. Evaluation of serial bone X-ray examination in multiple myeloma. *Acta Med Scand*, 1982; 212(6):385-7.
41. Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *Eur Radiol*, 2006; 16(5):1005-14.
42. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol*, 1999; 106(1):35-9.
43. Tertti R, Alanen A, Remes K. The value of magnetic resonance imaging in screening myeloma lesions of the lumbar spine. *Br J Haematol*, 1995; 91(3):658-60.
44. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD, Jr., et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*, 2007; 25(9):1121-8.
45. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*, 2008; 190(4):1097-104.
46. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol*, 2005; 54(2):289-97.
47. Chassang M, Grimaud A, Cucchi JM, Novellas S, Amoretti N, Chevallier P, et al. Can low-dose computed tomographic scan of the spine replace conventional radiography? An evaluation based on imaging myelomas, bone metastases, and fractures from osteoporosis. *Clin Imaging*, 2007; 31(4):225-7.
48. Woolfenden JM, Pitt MJ, Durie BG, Moon TE. Comparison of bone scintigraphy and radiography in multiple myeloma. *Radiology*, 1980; 134(3):723-8.



49. Wahner HW, Kyle RA, Beabout JW. Scintigraphic evaluation of the skeleton in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 1980; 55(12):739-46.
50. Scutellari PN, Spanedda R, Feggi LM, Cervi PM. The value and limitations of total body scan in the diagnosis of multiple myeloma: a comparison with conventional skeletal radiography. *Haematologica*, 1985; 70(2):136-42.
51. Nosas-Garcia S, Moehler T, Wasser K, Kiessling F, Bartl R, Zuna I, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for assessing the disease activity of multiple myeloma: a comparative study with histology and clinical markers. *J Magn Reson Imaging*, 2005; 22(1):154-62.
52. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 184(4):1199-204.
53. Mulligan ME, Badros AZ. PET/CT and MR imaging in myeloma. *Skeletal Radiol*, 2007; 36(1):5-16.
54. Schirrmeister H, Buck AK, Bergmann L, Reske SN, Bommer M. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biother Radiopharm*, 2003; 18(5):841-5.
55. Weber DM, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Delasalle KB, Smith T, Alexanian R. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1997; 97(4):810-4.
56. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 2010; 24(6):1121-7.
57. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, 2013; 27(3):680-5.
58. Perez-Persona E, Mateo G, Garcia-Sanz R, Mateos MV, de Las Heras N, de Coca AG, et al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol*, 2010; 148(1):110-4.
59. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*, 2006; 108(6):2013-9.
60. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2011; 365(5):474-5.
61. Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos MV, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014; 28(5):775-90.
62. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*, 2011; 117(21):5573-81.
63. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*, 2011; 117(19):4468-74.
64. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*, 1999; 85(11):2305-14.
65. Bachar G, Goldstein D, Brown D, Tsang R, Lockwood G, Perez-Ordonez B, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck--long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck*, 2008; 30(8):1012-9.
66. Salaun PY, Gastinne T, Frampas E, Bodet-Milin C, Moreau P, Bodere-Kraeber F. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica*, 2008; 93(8):1269-71.
67. Nanni C, Rubello D, Zamagni E, Castellucci P, Ambrosini V, Montini G, et al. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmacytoma of bone. *In Vivo*, 2008; 22(4):513-7.
68. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood*, 2014; 124(6):907-12.
69. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the

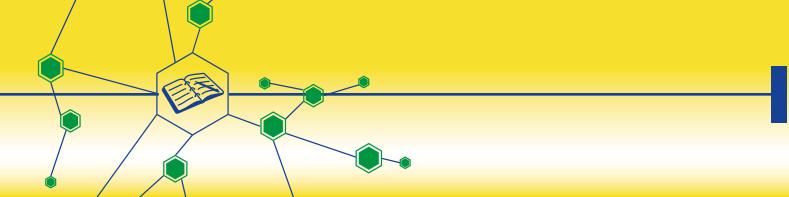
International Myeloma Working Group. Leukemia, 2013; 27(4):780-91.

70. Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, Callet-Bauchu E, Terre C, Lafage-Pochitaloff M, et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Blood, 2001; 97(3):822-5.
71. (71) Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukaemia. Br J Haematol, 1994; 88(4):754-9.
72. Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Tabernero MD, Blade J, Moro MJ, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. Blood, 1999; 93(3):1032-7.
73. Hegewisch S, Mainzer K, Braumann D. IgE myelomatosis. Presentation of a new case and summary of literature. Blut, 1987; 55(1):55-60.
74. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G, Puthier D, Robillard N, Pineau D, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. Leukemia, 1998; 12(12):1977-82.
75. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. Leukemia, 2008; 22(5):1044-52.
76. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. Am J Med, 1987; 83(6):1062-8.
77. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood, 2003; 101(7):2496-506.
78. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, Morice WG, Kurtin PJ, Hoyer JD. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. Blood, 2011; 117(24):6438-44.
79. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. Brain, 2005; 128(Pt 8):1911-20.
80. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, Gallia F, Nozza A. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. Neurology, 2009; 72(11):1024-6.
81. Briani C, Fabrizi GM, Ruggero S, Torre CD, Ferrarini M, Campagnolo M, et al. Vascular endothelial growth factor helps differentiate neuropathies in rare plasma cell dyscrasias. Muscle Nerve, 2011; 43(2):164-7.
82. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; 20(9):1467-73.
83. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol, 2005; 23(15):3412-20.
84. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. Leukemia, 2013; 27(3):711-7.
85. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.600, de 21 de outubro de 2009 - Aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Imprensa Nacional - DOU de 22/10/2009.
86. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16(1):43-8.
87. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am, 2007; 21(6):1231-46, xi.
88. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol, 2005; 23(36):9219-26.
89. Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. Cancer, 1981; 48(3):845-51.
90. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, Hayman SR, Dispenzieri A, Kumar S, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple



- myeloma. *Leukemia*, 2013; 27(1):220-5.
91. Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD, Jr., Epstein J, Yaccoby S, Pineda-Roman M, et al. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood*, 2008; 112(8):3122-5.
 92. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84(12):1095-110.
 93. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*, 2009; 23(10):1904-12.
 94. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 2014; 28(5):981-92.
 95. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2006; 24(3):431-6.
 96. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011; 118(22):5752-8; quiz 982.
 97. Buda G, Orciuolo E, Carulli G, Galimberti S, Ghio F, Cervetti G, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus doxorubicin and dexamethasone as induction therapy in previously untreated multiple myeloma patients. *Acta Haematol*, 2013; 129(1):35-9.
 98. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*, 2012; 120(8):1589-96.
 99. Berenson JR, Yellin O, Chen CS, Patel R, Bessudo A, Boccia RV, et al. A modified regimen of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib and dexamethasone (DVD) is effective and well tolerated for previously untreated multiple myeloma patients. *Br J Haematol*, 2011; 155(5):580-7.
 100. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol*, 2008; 141(4):512-6.
 101. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 2009; 23(7):1337-41.
 102. Jimenez-Zepeda VH, Dominguez-Martinez VJ. Vincristine, doxorubicin, and dexamethasone or thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed patients with multiple myeloma? *Eur J Haematol*, 2006; 77(3):239-44.
 103. Gertz MA, Kalish LA, Kyle RA, Hahn RG, Tormey DC, Oken MM. Phase III study comparing vincristine, doxorubicin (Adriamycin), and dexamethasone (VAD) chemotherapy with VAD plus recombinant interferon alfa-2 in refractory or relapsed multiple myeloma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*, 1995; 18(6):475-80.
 104. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, Baars JW, Biesma DH, Cornellissen JJ, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1999; 105(1):127-30.
 105. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer*, 2006; 106(4):848-58.

106. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli C, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol*, 2004; 15(1):134-8.
107. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*, 2012; 97(3):442-50.
108. (108) Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, Alessandrino EP, Cairoli R, Pinotti G, et al. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2001; 28(9):835-9.
109. Blade J, Rosinol L. Refining "total therapy" for myeloma. *Blood*, 2010; 115(21):4152-3.
110. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*, 2010; 116(8):1220-7.
111. Facon T, Mary JY, Pegourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*, 2006; 107(4):1292-8.
112. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*, 2012; 30(24):2946-55.
113. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2005; 129(6):776-83.
114. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*, 2008; 34(5):442-52.
115. Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2012; 91(6):875-88.
116. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 2009; 113(15):3435-42.
117. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I-a randomized study. *Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol*, 1993; 50(2):95-102.
118. Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, et al. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*, 2011; 52(10):1942-8.
119. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2008; 26(13):2171-7.
120. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2008; 359(9):906-17.
121. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367(9513):825-31.
122. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*,

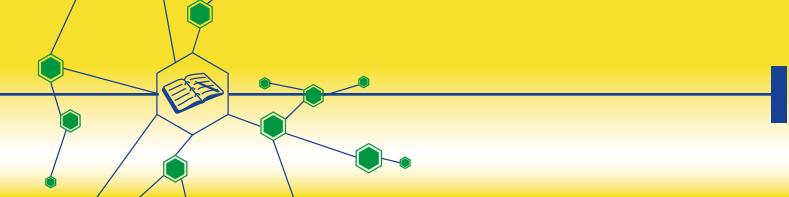


2008; 112(8):3107-14.

123. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2014; 32(6):587-600.
124. McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013; 2013:496-503.
125. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*, 2008; 26(35):5775-82.
126. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2009; 360(25):2645-54.
127. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*, 1996; 335(2):91-7.
128. Qazilbash MH, Saliba RM, Hosing C, Mendoza F, Qureshi SR, Weber DM, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and feasible in elderly patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 39(5):279-83.
129. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*, 2001; 114(3):600-7.
130. Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, Kazmi SM, Khan ZU, Lahoti A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009; 15(7):812-6.
131. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 2011; 154(1):32-75.
132. Mohty M, Hubel K, Kroger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014; 49(7):865-72.
133. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*, 2011; 117(23):6063-73.
134. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Perez-Simon JA, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2010; 28(29):4521-30.
135. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Nishihori T, Bensinger W, Djulbegovic B, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*, 2013; 6:2.
136. Arneson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant*, 2013; 48(4):562-7.
137. Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2013; 8(8):e72635.
138. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide

and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*, 2013; 121(9):1517-23.

139. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 2012; 119(1):7-15.
140. Brinker BT, Waller EK, Leong T, Heffner LT, Jr., Redei I, Langston AA, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*, 2006; 106(10):2171-80.
141. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2006; 108(10):3289-94.
142. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2012; 87(10):948-52.
143. Alexanian R, Weber D, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith TL. Randomized trial of alpha-interferon or dexamethasone as maintenance treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2000; 65(3):204-9.
144. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2014; 89(2):214-23.
145. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, Kumar S, Buadi F, Hayman S, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*, 2012; 120(1):56-62.
146. Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol*, 2008; 80(5):397-406.
147. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, Venditti A, Visani G, Petrucci MT, et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol*, 2011; 22(7):1628-35.
148. D'Arena G, Valentini CG, Pietrantuono G, Guariglia R, Martorelli MC, Mansueti G, et al. Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol*, 2012; 23(6):1499-502.
149. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*, 2003; 29(5):467-71.
150. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood*, 2012; 119(10):2205-8.
151. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis*, 2014; 63(1):141-7.
152. Sekine M, Takami H. Combination of calcitonin and pamidronate for emergency treatment of malignant hypercalcemia. *Oncol Rep*, 1998; 5(1):197-9.
153. Basso U, Maruzzo M, Roma A, Camozzi V, Luisetto G, Lumachi F. Malignant hypercalcemia. *Curr Med Chem*, 2011; 18(23):3462-7.
154. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*, 2001; 19(2):558-67.
155. Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med*, 1994; 154(17):1935-44.
156. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*, 2014; 7:33-42.
157. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol*, 2005; 16(8):1223-31.
158. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working



Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*, 2013; 31(18):2347-57.

159. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 5:CD003188.
160. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*, 2009; 20(8):1303-17.
161. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2008; 26(36):5904-9.
162. Krimmel M, Ripperger J, Hairass M, Hoefert S, Kluba S, Reinert S. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? *Oral Maxillofac Surg*, 2014; 18(2):213-8.
163. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011; 29(9):1125-32.
164. Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J*, 2008; 38(8):635-7.
165. Badros A, Goloubeva O, Terpos E, Milliron T, Baer MR, Streeten E. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*, 2008; 142(3):492-4.
166. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(1):53-8.
167. Chantzichristos D, Andreasson B, Johansson P. Safe and tolerable one-hour pamidronate infusion for multiple myeloma patients. *Ther Clin Risk Manag*, 2008; 4(6):1371-4.
168. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A, Mauceri G, Bollina R, Ferrau F, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology*, 2004; 67(2):112-6.
169. Altundag O, Altundag K, Selim Silay Y, Gunduz M, Demircan K, Gullu I. Calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate administration may increase osteoclastic activity in patients with bone metastasis. *Med Hypotheses*, 2004; 63(6):1010-3.
170. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand Suppl*, 2001; 72(302):2p , 1-29.
171. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12(3):225-35.
172. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Cediel P, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care*, 2009; 8:12.
173. Anselmetti GC, Marcia S, Saba L, Muto M, Bonaldi G, Carpeggiani P, et al. Percutaneous vertebroplasty: multi-centric results from EVEREST experience in large cohort of patients. *Eur J Radiol*, 2012; 81(12):4083-6.
174. Chew C, Craig L, Edwards R, Moss J, O'Dwyer PJ. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin Radiol*, 2011; 66(1):63-72.
175. Anselmetti GC, Manca A, Montemurro F, Hirsch J, Chiara G, Grignani G, et al. Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma: prospective long-term follow-up in 106 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012; 35(1):139-45.
176. Chew C, Ritchie M, O'Dwyer PJ, Edwards R. A prospective study of percutaneous vertebroplasty in patients with myeloma and spinal metastases. *Clin Radiol*, 2011; 66(12):1193-6.
177. Maranzano E, Latini P, Perrucci E, Beneventi S, Lupattelli M, Corgna E. Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 38(5):1037-44.
178. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al. Short-course radiotherapy is not

optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64(5):1452-7.

179. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*, 2000; 65(3):175-81.
180. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Giaka D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*, 2007; 48(2):337-41.
181. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev*, 1999; 13(2):79-90.
182. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2005; 143(11):777-84.
183. Haubitz M, Peest D. Myeloma--new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21(3):582-90.
184. Penfield JG. Multiple myeloma in end-stage renal disease. *Semin Dial*, 2006; 19(4):329-34.
185. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int*, 2010; 14(4):355-63.
186. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med*, 1990; 150(4):863-9.
187. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispensieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, 2012; 8(1):43-51.
188. Huang ZQ, Sanders PW. Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. *Lab Invest*, 1995; 73(6):810-7.
189. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*, 2008; 149(4):259-63.
190. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma. *Semin Hematol*, 2009; 46(3):277-88.
191. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 2011; 154(1):76-103.
192. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008; 28(4):803-19, ix.
193. Carvalho BTC, Condino-Neto A, Solé D, Rosário Filho N. I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev bras alerg imunopatol*, 2010; 33(3):104-16.
194. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*, 2012; 26(12):2517-20.
195. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Frija J, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1999; 104(4):723-9.
196. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 18^a ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, Agosto de 2014.
197. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 298, de 21 de março de 2013: Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo. Imprensa Nacional - DOU de 22/3/2013. Retificada no DOU 12/04/2013 e de 12/09/2014

EDITORES E EQUIPE TÉCNICA

EDITORES

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica

Cancerologista pelo Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde (INCA/MS)

Especialista em Educação para a Saúde

MBA Executivo em Saúde – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde (SAS/MS)

Sandro José Martins

Médico Oncologista Clínico

Doutor em Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Universitário da Universidade de Brasília e do Hospital das Forças Armadas – Brasília - DF

Paulo Dornelles Picon

Médico Internista

Mestre e Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Professor Associado da Faculdade de Medicina - UFRGS

Professor Titular da Faculdade de Medicina - Universidade de Passo Fundo/RS

EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA

Alessandra Moura Martins

Graduanda em Administração pela Faculdade Monteiro Lobato

Assistente Administrativa

Alexandre Forte Lombardi

Tecnólogo em Processos de Produção Mecânica pela

FATEC-SP/UNESP

MBA em Gestão de Projetos e Processos Organizacionais

Supervisor Escritório Projetos Sustentabilidade - HAOC

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica pela UFRGS

Especialista em Administração Hospitalar pela Pontifícia

Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica pela PUCRS

Especialista em Farmácia em Oncologia

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Cleusa Ramos Enck

Nutricionista

Especialista em Administração Hospitalar

Mestre em Educação

Superintendente de Desenvolvimento Humano e Institucional - HAOC

Débora Benchimol Ferreira

Enfermeira

Especialista em Educação e Promoção da Saúde pela Universidade de Brasília

Secretaria de Atenção à Saúde - MS

Giovana de Souza Bonetti

Jornalista

Graduada em Direito

Analista de Comunicação e Relacionamento – HAOC

Indara Carmanin Saccilotto

Economista

Especialista em Gestão da Saúde e ATS

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Izolda Machado Ribeiro

Enfermeira

MBA Executivo em Saúde

Especialista em Serviços de Saúde

Gerente de Projetos - HAOC

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica pela UFRGS

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS

Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS

GRUPO TÉCNICO**Alexandre Ribas de Carvalho**

Médico

Ministério da Saúde

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta

Ministério da Saúde

Andreia Brigida de Souza

Farmacêutica

Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica

Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Beatriz Antunes de Mattos

Médica

Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Betânia Ferreira Leite

Farmacêutica

Ministério da Saúde

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica

Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Carla Toledo Reis

Enfermeira

Ministério da Saúde

Clarice Alegre Petramale

Médica

Ministério da Saúde

Dayane Gabriele Alves Silveira

Farmacêutica

Ministério da Saúde

Fernando Zanghelini

Farmacêutico

Ministério da Saúde

Gabriela Vilela de Brito

Farmacêutica Clínica e Industrial

Ministério da Saúde

Gustavo Henrique Gomes Advíncula e Silva

Médico

Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde

Júlia Souza Vidal

Farmacêutica

Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica

Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Angélica Pires Ferreira

Médica

Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica

Ministério da Saúde

Marina Gonçalves de Freitas

Farmacêutica

Ministério da Saúde

Paulo Dornelles Picon

Médico

Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica

Ministério da Saúde

Raphael Igor da Silva Correa Dias

Farmacêutico

Ministério da Saúde

Rejane Leite de Souza Soares

Farmacêutica Bioquímica

Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico

Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico

Ministério da Saúde

Sandro José Martins

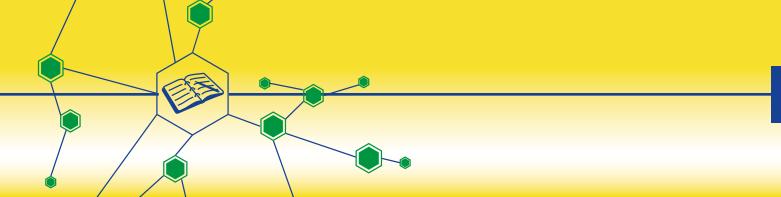
Médico

Universidade de Brasília

Tacila Pires Mega

Farmacêutica

Ministério da Saúde



CONSULTORES

Alexander Welaussen Daudt

Médico Oncologista

Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Preceptor do Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS (HCPA)

Oncologista Clínico do Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre - RS

Alice de Medeiros Zelmanowicz

Médica Internista e Oncologista Clínica

Doutora em Epidemiologia

Professora Adjunta da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

André Tesainer Brunetto

Médico Oncologista

Oncologista Clínico do Hospital Ernesto Dornelles e Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre - RS

Mestre pela Universidade de Londres

Especialista em desenvolvimento de novas drogas e Residência em Oncologia no Royal Marsden Hospital, Londres

Andresa Lima Melo

Médica Hematologista

Especialista em Transplante de Medula Óssea - Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Hematologista do Hospital Universitário de Brasília - DF

Antônio Fabiano Ferreira Filho

Médico Oncologista

Pós-Doutor em Oncologia pela Universidade Livre de Bruxelas (ULB)

Pós-Graduado em Oncologia Clínica pela UFRGS

Beatriz Antunes de Mattos

Médica

Especialista em Pneumologia e Medicina Interna pela UFRGS

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica pela UFRGS

Especialista em Administração Hospitalar pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica pela PUCRS

Especialista em Farmácia em Oncologia

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Carlos Chiatonne

Médico Hematologista

Chefe da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Cléber José Martins Gomes

Médico Oncologista Clínico

Assessor Técnico da Diretoria do Hospital Aristides Maltez - Salvador - BA

Daniela Lessa da Silva

Oncologista Clínica

Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS

Flavia Dias Xavier

Médica Hematologista

Doutora em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Professora de Hematologia - Universidade de Brasília

Gilberto Schwartzmann

Médico Oncologista

Professor de Oncologia da Faculdade de Medicina da UFRGS

Chefe do Serviço de Oncologia do HCPA

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

Gustavo Henrique Gomes Advíncula e Silva

Médico Oncologista Clínico do

Instituto Nacional de Câncer/MS

Especialista em Gestão Hospitalar pela Escola de Saúde Pública/Fiocruz

Jane de Almeida Dobbin

Médica Hematologista

Chefe do Serviço de Hematologia do Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde (INCA/MS)

José Carlos de Almeida

Médico Urologista

Diretor do Departamento de Uro-oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia

Chefe da Clínica de Urologia, Hospital das Forças Armadas, Brasília - DF

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica pela UFRGS
Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS
Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS

Leandro Totti Cavazzola

Médico Cirurgião
Professor Adjunto da UFRGS
Pós-Doutor em Cirurgia Invasiva na Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFRGS
Titular e Especialista em Cirurgia Digestiva pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva
Coordenador do Programa de Cirurgia Robótica do HCPA

Letícia Brunetto

Médica Dermatologista
Especialista pelo Serviço de Dermatologia do HCPA
Membro da Sociedade Brasileira de Dermatologia
Membro da Academia Americana de Dermatologia

Marcos Antonio dos Santos

Médico Radioterapeuta
Mestre em Radio-oncologia pela Universidade de Murcia – Espanha
MBA em Farmaco-economia e Economia da Saúde pela Universidade Paris-Descartes – França
Chefe do Serviço de Radioterapia, Hospital Universitário da Universidade de Brasília

Maria Cristina Ferreira Drummond

Médica da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade de São Paulo e em Clínica Médica pela Universidade Federal de Minas Gerais

Marta Nassif Pereira Lima

Médica Radio-Oncologista
Chefe da Unidade de Radioterapia do HCPA

Martha Mariana de Almeida Santos Arruda

Médica Hematologista
Doutora em Hematologia pela Universidade Federal de São Paulo
Professora de Clínica Médica II das Faculdades Integradas do Distrito Federal
Chefe do Núcleo de Hematologia do Hospital Regional do Gama/SES-DF

Oly Campos Corleta

Médico Cirurgião
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRGS
Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do HCPA
Doutor em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Coordenador do Curso de Cirurgia Minimamente Invasiva do Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre - RS

Rafael Henriques Jácomo

Médico Hematologista
Doutor em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Diretor Técnico dos Laboratórios Sabin - Brasília-DF

Reinaldo Dal Bello Figueiras Júnior

Médico Hematologista do INCA/MS

Rossana Corbo Ramalho de Mello

Médica Endocrinologista do INCA/MS
Mestre em Endocrinologia e Doutora em Medicina Nuclear pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Professora-adjunta de Radiologia da UFRJ

Sandro José Martins

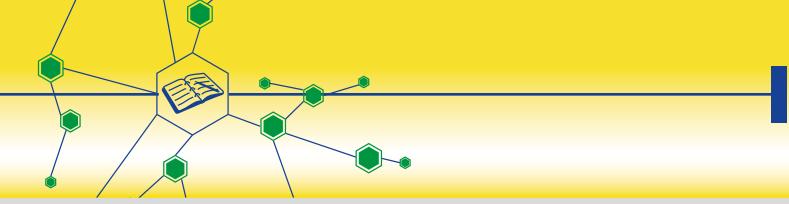
Médico Oncologista Clínico
Doutor em Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Universitário da Universidade de Brasília e do Hospital das Forças Armadas – Brasília - DF

Sérgio Renato Pais Costa

Médico Cirurgião Gastrointestinal
Mestre e Doutor em Gastroenterologia Cirúrgica, Universidade Federal de São Paulo
Titular do Grupo de Fígado e Vias Biliares, Unidade de Cirurgia Oncológica do Hospital de Base do Distrito Federal/SES-DF

Sílvia Regina Brandalise

Médica Hematologista e Oncologista Pediátrica
Presidente do Centro Infantil Dr. D. A. Boldrini
Presidente da SIOP para o Continente Latinoamericano



Este livro foi produzido em dezembro de 2014.

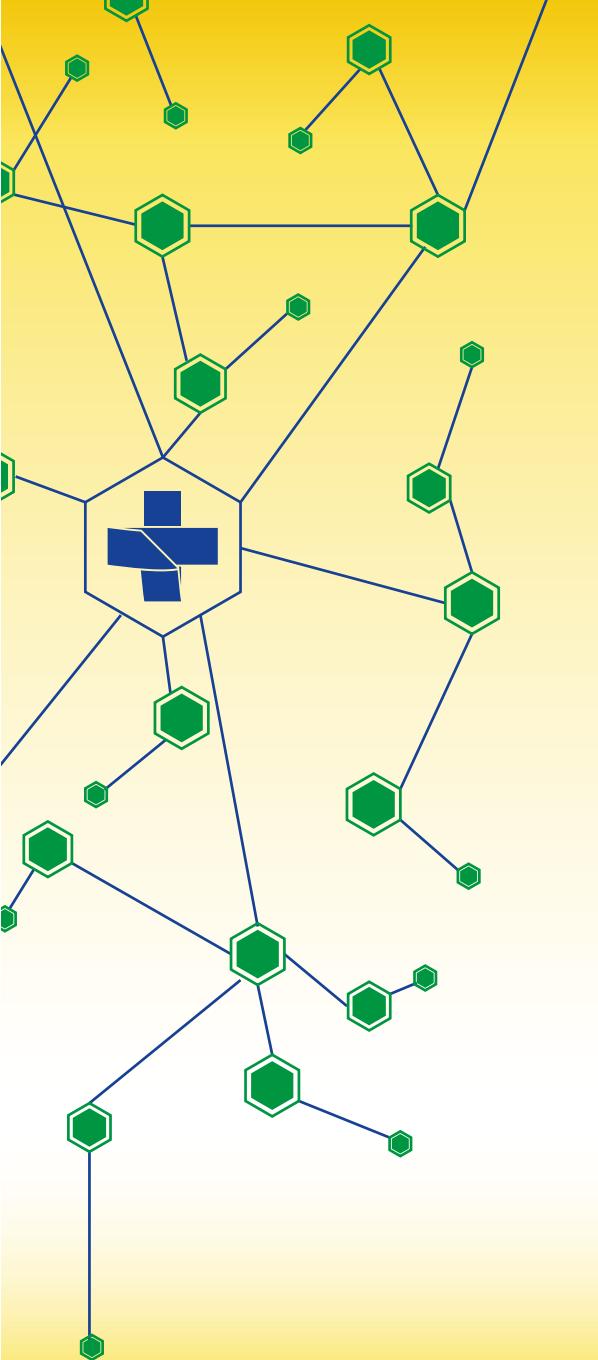
Foi utilizado no revestimento da capa dura papel couchê 150g/m²; na guarda papel couchê fosco 225g/m²; e, no miolo, papel couchê fosco 115g/m².

Revisão da linguagem e padronização técnica:

Officium - Assessoria, Seleção e Habilitação Ltda.

Produção eletrônica e editoração gráfica: Laura Camilo (gerada em Adobe Illustrator CC e Adobe InDesign CC nos tipos helvetica neue, helvetica neue Bold e helvetica neue italic).

Impressão e acabamento: Leograf Gráfica e Editora, São Paulo - SP



ISBN 978-85-334-2206-3

DISQUE SAÚDE

136

Ouvidoria Geral do SUS.
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde
do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs