



INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

**Série Oncologia do
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo**

**Coordenador da Série
Paulo Marcelo Gehm Hoff**

**Manual de Condutas em
ONCOLOGIA**

3ª Edição

Editor

Paulo Marcelo Gehm Hoff

Editoras Associadas

Maria Del Pilar Estevez Diz

Laura Testa

 **Atheneu**



Série Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
Coordenador da Série: Paulo Marcelo Gehm Hoff

Manual de Condutas em **ONCOLOGIA**

3ª edição

Editor

Paulo Marcelo Gehm Hoff

Editoras Associadas

Maria Del Pilar Estevez Diz

Laura Testa



FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA



EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	Rua Jesuíno Pascoal, 30 Tel.: (11) 2858-8750 Fax: (11) 2858-8766 E-mail: atheneu@atheneu.com.br
Rio de Janeiro	—	Rua Bambina, 74 Tel.: (21) 3094-1295 Fax.: (21) 3094-1284 E-mail: atheneu@atheneu.com.br

PRODUÇÃO EDITORIAL: Texto e Arte Serviços Editoriais

CAPA: Equipe Atheneu

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

H644m

3. ed.

Hoff, Paulo Marcelo Gehm

Manual de condutas em oncologia / [editor da série] Paulo Marcelo Gehm Hoff ;
[editoras associadas] Maria Del Pilar Estevez Diz , Laura Testa. - 3. ed. - Rio de Janeiro :
Atheneu, 2019.

: il. (Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo)

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-388-0892-3

1. Oncologia. I. Diz, Maria Del Pilar Estevez. II. Testa, Laura. III. Título. IV. Série.

18-50929

CDD: 616.994

CDU: 616-006

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária CRB-7/6439

03/07/2018

10/07/2018

Os Editores e Autores do *Manual de Condutas em Oncologia – 3ª Edição* cedem a integralidade dos direitos autorais ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Icesp-HCFMUSP).

HOFF, PMG. Manual de Condutas em Oncologia – 3ª Edição.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – São Paulo, Rio de Janeiro 2019.

Colaboradores

Câncer Gastrointestinal

Jorge Sabbaga

Alexandra Khichfy Alex

Allyne Queiroz Carneiro

Camila Motta Venchiarutti Moniz

Daniel Fernandes Saragiotto

Daniela Ribeiro Nebuloni Nagy

Giovanni Mendonça Bariani

João Evangelista Bezerra Neto

João Glasberg

João Vitor Antunes M. Gregório

Luciana Bastos V. Alban

Lucila Soares da Silva Rocha

Luiz Antonio Senna Leite

Maria Ignez F. Melro Braghiroli

Thomás Giollo Rivelli

Tiago Biachi de Castria

Câncer de Mama

Laura Testa

Adriana Hepner

Daniela Jafet Bevilacqua Heinemann Cohn

Fabiano de Almeida Costa

Laryssa Almeida Borges de Barros

Marcela Simonis Martins Ferrari

Milena Degaspari Gonzales

Paola Bertolotti Cardoso Pinto

Rômulo Leopoldo de Paula Costa

Rudinei Diogo Marques Linck

Vanessa Helena Petry Bragaia

Câncer Ginecológico

Elias Abdo Filho

Daniela de Freitas

Maria Del Pilar Estevez Diz

Mariana Scaranti

Patrícia Alves de Oliveira Ferreira

Samantha Cabral Severino da Silva

Vanessa da Costa Miranda

Câncer Geniturinário

Diogo Assed Bastos
David Queiroz Borges Muniz

Jamile Almeida Silva
Natália Moreno Perez Fraile

Câncer de Cabeça e Pescoço

Gilberto de Castro Júnior
Cristiane Santos de Mesquita
Felipe Santa Rosa Roitberg
Fernanda Kaori Fujiki

Fernando Costa Santini
Milena Perez Mak
Renata Eiras Martins
Tereza Yae Takagaki

Câncer de Pulmão

Gilberto de Castro Júnior
Cristiane Santos de Mesquita
Felipe Santa Rosa Roitberg
Fernanda Kaori Fujiki

Fernando Costa Santini
Milena Perez Mak
Renata Eiras Martins
Tereza Yae Takagaki

Timoma Invasivo e Carcinoma Tímico

Gilberto de Castro Júnior
Cristiane Santos de Mesquita
Felipe Santa Rosa Roitberg
Fernanda Kaori Fujiki

Fernando Costa Santini
Milena Perez Mak
Renata Eiras Martins
Tereza Yae Takagaki

Mesotelioma

Gilberto de Castro Júnior
Cristiane Santos de Mesquita
Felipe Santa Rosa Roitberg
Fernanda Kaori Fujiki

Fernando Costa Santini
Milena Perez Mak
Renata Eiras Martins
Tereza Yae Takagaki

Glândulas Salivares

Gilberto de Castro Júnior

Cristiane Santos de Mesquita

Felipe Santa Rosa Roitberg

Fernanda Kaori Fujiki

Fernando Costa Santini

Milena Perez Mak

Renata Eiras Martins

Tereza Yae Takagaki

Tumores Endócrinos

Ana O. Hoff

Gilberto de Castro Júnior

João Evangelista

Delmar Lourenço Junior

Felipe Roitberg

Fernanda Corrêa

João Glasberg

Maria Candida Fragoso

Melanoma

Olavo Feher

Caroline Chaul

Diego Toloi

Rodrigo Ramela Munhoz

Veridiana Pires de Camargo

Sarcomas

Olavo Feher

Caroline Chaul

Diego Toloi

Rodrigo Ramela Munhoz

Veridiana Pires de Camargo

Tumores do Sistema Nervoso Central

Olavo Feher

Caroline Chaul

Diego Toloi

Rodrigo Ramela Munhoz

Veridiana Pires de Camargo

Câncer de Sítio Primário Desconhecido

Daniel Fernandes Saragiotto

Complicações Relacionadas com Câncer e/ou Tratamento

Daniel Fernandes Saragiotto

André Henares Campos Silva

Andrea Clemente Baptista Silva

Carolina Alves Costa Silva

Carolina Ribeiro Victor

Fernanda Kaori Fujiki

José Mauricio Segundo Correia Mota

Julia de Stéfani Cassiano

Juliana Góes Martins

Luana Guimarães de Sousa

Marcelo Malandrino de Albuquerque
Felizola

Maria Elizabeth Zambrano Mendoza

Maria Fernanda Batistuzzo Vicentini

Mariana Arroxelas Galvão de Lima

Mirella Nardo

Rodrigo Nogueira Fogace

Avaliação do Paciente Oncológico com Dor

Daniel Ciampi de Andrade

Irina Raicher

Kleber P. Duarte

Luciana M. Bahia

Luiz Henrique Dourado

Natália Novato

Notas

1. Os editores e colaboradores deste manual fizeram o possível para assegurar que as doses dos fármacos e suas indicações do uso estivessem de acordo com o recomendado na literatura. Em virtude das constantes atualizações na Medicina, sugerimos aos leitores que consultem sempre que necessário os artigos originais.
2. Neste manual apresentamos a 7ª edição do estadiamento segundo a *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que é a versão vigente no Brasil. Até o momento da confecção deste manual ainda não havia sido validada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) a 8ª edição. Apresentamos uma breve descrição das mudanças mais relevantes para a 8ª edição em cada capítulo.

Prefácio da terceira edição

A Oncologia é uma das áreas da Medicina com maior número de inovações em relação às opções terapêuticas nesses últimos anos. O médico que trabalha com o paciente oncológico, além de humano, precisa ser um eterno estudante, que se mantém atualizado por meio de dedicação à prática e às novas teorias da especialidade. E essa pode ser uma tarefa árdua em meio a tamanha carga de trabalho e tantas preocupações para que se mantenha a qualidade de atendimento em um sistema sobrecarregado e com pessoas tão necessitadas de um bom tratamento, como no Sistema Único de Saúde (SUS).

Com o intuito de auxiliar nas decisões clínicas práticas do dia a dia do médico oncologista, nós revisamos o *Manual de Condutas em Oncologia*, publicando esta 3ª edição, que traz, mais uma vez, o embasamento científico dos últimos anos atrelado à experiência de grandes nomes da Oncologia, dedicados à formulação de condutas que permitam o melhor tratamento disponível, dentro da realidade do SUS no Brasil.

O objetivo dessa composição, ao contrário de limitar as propostas de tratamento para o médico que o segue, é dar suporte às práticas estabelecidas e proporcionar opções que guiem a decisão terapêutica no complexo tratamento do paciente oncológico. Consideramos, no entanto, que condutas adaptadas ou distintas das encontradas neste manual podem ser igualmente adequadas, seguras e benéficas ao paciente, quando utilizadas com embasamento na literatura e delineadas conforme um racional biológico e o adequado conhecimento da doença e do doente envolvidos na decisão terapêutica.

Os capítulos foram escritos e revisados pelo corpo clínico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” (Icesp), um dos maiores centros especializados em Oncologia da América Latina, formado por professores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e médicos do Hospital das Clínicas da FMUSP, dedicados aos cuidados integrais dos pacientes do SUS e com grande envolvimento em pesquisa clínica, sendo formadores de opinião no Brasil e no mundo.

Sabemos que a desafiadora tarefa de cuidar de um paciente com câncer requer as melhores intenções, uma imensa empatia e desejo de auxiliar o próximo. Mas consideramos condição *sine qua non* uma capacidade técnica avançada e atualizada para condutas médicas importantes na prática oncológica. Não há dúvida que, para tanto, um bom oncologista precise de uma formação técnica e humanitária insubstituíveis por um documento teórico. E, com esse instrumento, que pode ser adotado em todo o território do SUS no Brasil, esperamos dar

suporte técnico ao melhor atendimento médico possível, ao qual o paciente merece ter acesso.

É com muita alegria que compartilhamos com você essa realização, da qual nos orgulhamos muito. Esperamos que seja enriquecedora a sua prática médica e que permita difundir o conhecimento oncológico para o acesso a todos os pacientes à melhor abordagem terapêutica estabelecida.

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff

*Professor Titular da Disciplina de Oncologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (FMUSP)*

*Diretor-Geral do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
“Octavio Frias de Oliveira” (Icesp) do Hospital das Clínicas da FMUSP*

Prefácio da segunda edição

Historicamente, o Estado de São Paulo se destaca por exemplos de pioneirismo. Na área de Saúde Pública, onde atualmente tenho o prazer de ser o responsável, como Secretário da Saúde, o tratamento para câncer, por exemplo, é totalmente diferenciado do restante do País.

Contando com a prestimosa participação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), o SUS paulista entende que os pacientes oncológicos devem ter atendimento e acesso às tecnologias disponíveis, da mesma maneira que os pacientes de convênios e serviços particulares.

Assim, o Governo do Estado foi o primeiro da Federação a optar por disponibilizar para os pacientes de São Paulo acesso às terapias moleculares e de alto custo não padronizadas pelo Governo Federal, por meio de protocolos clínicos embasados em literatura.

Decidiu-se, portanto, que o acesso a essas terapias se daria de acordo com evidências clínicas, portanto, foi criado para todo o Estado protocolos de conduta específicos para cada doença.

Evidentemente, tais protocolos acabam por padronizar condutas e diminuir opções de escolha dos médicos, porém, os benefícios conquistados com tal padronização fazem com que se adquira importante ganho de escala com economia na hora da compra de insumos, além de oferecer a possibilidade de análise do valor da terapia aplicada.

Os protocolos definidos foram, com antecedência, discutidos por membros da disciplina de Oncologia da FMUSP, bem como membros do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” (Icesp), embasados pela literatura médica disponível. Dessa maneira, optou-se pela escolha das melhores condutas que foram canceladas em discussão com a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Os protocolos de conduta foram selecionados de maneira pragmática, sendo o mais importante fator de decisão a evidência de eficácia disponível. Também se considerou a disponibilidade da medicação no sistema público.

Esse é um ponto muito importante, pois estamos vivendo uma época de grandes transformações na Oncologia, com o advento das terapias moleculares, que trazem benefícios, mas têm custos elevados. O dilema da incorporação desses novos medicamentos não se restringe ao SUS, e nem mesmo ao Brasil, mas é

particularmente importante em instituições públicas nacionais, já que o SUS tem sido extremamente moroso na disponibilização dessas medicações.

Assim, visando oferecer atendimento de qualidade, em 2012, o Governo do Estado, por meio do Icesp, preparou o *Manual de Condutas em Oncologia*, um *pocket book* com as condutas desse centro de excelência distribuído para outras instituições oncológicas que também atendem pacientes SUS dependentes em todo o Estado.

Como não se tratava apenas de um manual para facilitar o acompanhamento dos protocolos clínicos, acabou por induzir, graças à realização de discussões em torno de diagnósticos e procedimentos dos mais variados tipos de tumores, à publicação desta segunda edição.

É importante destacar, porém, que embora conte com valioso conteúdo, este manual não espera que todas as condutas apresentadas sejam as únicas. Sua elaboração foi focada na definição do que é utilizado no Icesp, o que não indica que não existam situações e procedimentos clínicos que não possam ser adotadas alternativas de tratamento.

No próprio Icesp, em alguns casos, é necessário optar por condutas que não as previstas neste manual. Isso se dá por meio de reuniões multidisciplinares periódicas e, futuramente, poderão ampliar ainda mais a tônica desta publicação.

Este manual reúne, de maneira clara, informações básicas para os médicos, de ações, decisões e situações que já fazem parte da rotina de quem cuida de pacientes com câncer. O intuito é que esses profissionais recebam orientações, esclarecimentos sobre doses de medicamentos e indicações de quais fármacos utilizar, além de outras informações úteis e importantes para a continuidade da assistência.

Além de aprimorar as condutas constantes da edição anterior, este novo manual apresenta a *Rede “Hebe Camargo” de Combate ao Câncer*, o que fazemos questão de agradecer ao Governador Geraldo Alckmin pela brilhante iniciativa.

Assim, o diálogo entre Governo e instituições públicas permanece, visando, primordialmente, ampliar a oferta de novas medicações contra o câncer, porém, sempre embasados em estudos clínicos que comprovem sua eficácia de maneira incontestável.

Não estamos em uma corrida por dados estatísticos, mas por tratamentos que resultem em cura ou maior sobrevida com qualidade, justificando, assim, os elevados gastos dessas terapias.

Que esta obra, somada à criação da Rede “Hebe Camargo” de Combate ao Câncer, possa não apenas facilitar, mas, principalmente, garantir atendimento eficaz e competente, valorizando não apenas pacientes, mas, também, os profissionais que se dedicam à batalha contra o câncer.

Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

*Secretário de Estado da Saúde de São Paulo
e Professor Titular da Disciplina de Radiologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)*

Prefácio da primeira edição

O Estado de São Paulo pode se orgulhar de ter os principais hospitais destinados à assistência de pacientes com câncer do país, com instituições de ponta como o Hospital Pio XII, de Barretos, o A.C. Camargo, o IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) e o Hospital Amaral Carvalho, de Jaú, que recebem pacientes de diversos estados para tratamentos complexos.

Há dois anos o Governo paulista entregou o maior centro especializado em Oncologia da América Latina, que hoje já é considerado o melhor hospital público da cidade de São Paulo e o segundo melhor do Estado, segundo pesquisa de satisfação respondida pelos usuários do SUS (Sistema Único de Saúde).

Com pouco tempo de atividade, o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” (Icesp) já possui um nível de reconhecimento que outros hospitais, privados inclusive, levaram anos, por vezes décadas, para consolidar, reunindo corpo clínico altamente especializado – formado por professores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e médicos do Hospital das Clínicas da FMUSP –, equipamentos de última geração e foco na humanização total.

Essa posição privilegiada credencia o hospital para exercer um papel diferenciado dentro da rede de Oncologia paulista. Com base na experiência de seus profissionais médicos, e em parceria com a Secretaria de Estado da Saúde e a FMUSP, o Icesp desenvolveu este manual com as principais condutas clínicas para o atendimento de pacientes com câncer na rede pública.

Nesta publicação, dirigida a todos os médicos que atuam na área de Oncologia do SUS/SP, há diretrizes importantes, como indicações para prescrição de medicamentos, alternativas terapêuticas no caso de falha da medicação, orientações para aplicação de quimioterapia e radioterapia e indicações de cirurgia ou outros procedimentos segundo cada tipo de câncer e estadiamento.

Estamos certos de que este manual será importante instrumento para aprimorar a qualidade da atenção médica especializada em Oncologia à população, proporcionando aos profissionais conhecimento atualizado e baseado em evidências clínicas e científicas. Sem sombra de dúvida, trata-se de mais um modelo a ser seguido.

Luiz Roberto Barradas Barata (in memoriam)

Ex-Secretário de Estado da Saúde de São Paulo

Apresentação da segunda edição

É com muito orgulho que apresentamos a 2ª edição do *Manual de Condutas em Oncologia* do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” (Icesp). A primeira edição se revelou um grande sucesso, ajudando a disponibilizar informações importantes quanto ao tratamento de câncer, não somente no Estado de São Paulo, mas em todo o Brasil. Nestes três anos desde nossa primeira edição continuamos a trabalhar com afincos para melhorar cada vez mais a assistência oncológica no Estado, em parceria com alguns dos melhores hospitais destinados à assistência de pacientes com câncer pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Formamos hoje uma grande rede de atendimento, com objetivos claros de médio e longo prazo.

Dentro desse contexto maior, e reconhecendo a grande complexidade do processo de decisão no tratamento do câncer, uma atualização constante do nosso manual se tornou essencial. É preciso ressaltar que as recomendações e protocolos de condutas aqui contidos foram baseados na melhor evidência disponível para cada doença, mas, frequentemente, não são as únicas alternativas disponíveis, e sim, aquelas que, na opinião dos nossos especialistas, melhor se aplicam a nossa realidade dentro do sistema SUS. Enfatizamos sempre que em muitas situações existem outras condutas plenamente aceitáveis, bem como medicações ainda não disponíveis no sistema, mas que podem vir a ser incorporadas num futuro próximo. Em algumas situações, tivemos o cuidado de deixar incluída nas recomendações uma certa flexibilidade, mas devemos lembrar sempre que um manual não deve ser visto como algo imutável e infalível, mas como uma ferramenta que auxilia um médico bem treinado a rever e rememorar pontos específicos. Como aprendemos desde a faculdade, nada substitui o julgamento clínico.

Na elaboração deste Manual contamos com a experiência do corpo clínico do Icesp, um dos maiores centros especializado em Oncologia da América Latina, formado por professores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e médicos do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todo esforço foi feito para que as recomendações aqui contidas estivessem corretas e de acordo com a disponibilidade de medicações no SUS do Estado.

O desafio de enfrentar o câncer usando com competência os melhores recursos disponíveis faz parte do dia a dia de todos os médicos envolvidos no tratamento da doença. Essa tarefa se torna ainda mais desafiadora para os que atuam no SUS, o nosso sistema público de saúde brasileiro, pois a demanda é cada vez maior, e os recursos sempre escassos.

Assim, esperamos que este Manual possa ser um importante instrumento de aprimoração da qualidade da atenção médica especializada em Oncologia à população, proporcionando aos profissionais conhecimento atualizado e baseado em evidências clínicas e científicas. Os nossos pacientes merecem o mesmo nível de atendimento e acesso às novas tecnologias independentemente de onde recebam seu tratamento.

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff

*Professor Titular da Disciplina de Oncologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Diretor-Geral do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
“Octavio Frias de Oliveira” do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

Apresentação da primeira edição

O desafio de enfrentar o câncer usando, com competência, os melhores recursos disponíveis faz parte do dia a dia de todos os médicos envolvidos no tratamento da doença. Essa tarefa se torna ainda mais desafiadora para os que atuam no Sistema Único de Saúde (SUS), o nosso sistema público de saúde brasileiro, pois a demanda é cada vez maior, e os recursos sempre escassos. A Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) se orgulha de fazer parte do SUS por meio de suas unidades de atendimento médico, particularmente, o complexo do Hospital das Clínicas da FMUSP, e conhece bem essas dificuldades, mas sempre considerou que os pacientes desse sistema merecem o mesmo nível de atendimento e acesso a novas tecnologias que estão disponíveis para os pacientes do sistema suplementar de saúde.

Justamente, pela intenção de dar aos nossos pacientes do SUS um atendimento de qualidade, baseado na melhor evidência disponível, decidimos pelo uso de protocolos de conduta específicos para cada doença. Pode-se, em um primeiro momento, criticar o desenvolvimento desses protocolos por padronizarem as condutas e diminuir as opções de escolha dos médicos envolvidos. No entanto, os benefícios advindos dessa padronização claramente são mais importantes do que os potenciais malefícios. Isso permite ganhos de escala, com economia na hora da compra de insumos, e propicia a avaliação crítica dos resultados do serviço, facilitando a análise do real valor de uma determinada terapia para nossos pacientes. O desenho desses protocolos foi amplamente discutido por todos os membros da disciplina de Oncologia da FMUSP e membros do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” (Icesp), após uma ampla revisão da literatura disponível. As melhores condutas foram escolhidas após discussão com a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Os protocolos de conduta foram selecionados de maneira pragmática, sendo o mais importante fator de decisão a evidência de eficácia disponível. Também, considerou-se a disponibilidade da medicação no sistema público. Esse é um ponto muito importante, pois estamos vivendo uma época de grandes transformações na Oncologia, com o advento das terapias moleculares, que trazem benefícios, mas tem custos elevados. O dilema da incorporação desses novos medicamentos não se restringe ao SUS, e nem mesmo ao Brasil, mas é particularmente importante em instituições públicas nacionais, já que o SUS tem sido extremamente moroso na disponibilização dessas medicações. O Governo do Estado de São Paulo, por meio da sua Secretaria de Estado da Saúde, mostrou seu real interesse pelo bem-estar dos cidadãos, e, num gesto de grande alcance, resolveu disponibilizar para os pacientes de São Paulo acesso às terapias moleculares e de alto custo não

cobertas pelo SUS, dentro de protocolos clínicos bem embasados na literatura. Trata-se do primeiro estado da Federação a tomar essa atitude, e fazemos questão de agradecer ao Governador José Serra e ao Secretário Luiz Roberto Barradas Barata por essa iniciativa.

Consideramos que esses protocolos trazem avanços importantes no tratamento do câncer no SUS, mas certamente existem outras condutas aceitáveis e até recomendáveis em diversas situações clínicas. Continuaremos dialogando com o Governo e com outras instituições públicas para ampliar a oferta de novas medicações contra o câncer, sempre embasados em estudos clínicos que comprovem sua eficácia de maneira incontestável. Não basta termos apenas benefício estatístico, mas também tratamentos que resultem em cura ou vidas mais longas e com boa qualidade, justificando plenamente os gastos, que são sempre elevados.

Manter o foco e seguir protocolos de conduta não é algo simples. Além disso, gostaríamos de disponibilizar as condutas do Icesp para outras instituições que atendem pacientes SUS em São Paulo. Para facilitar o acompanhamento dos protocolos e incentivar discussões futuras, optamos por criar um manual de condutas em Oncologia Clínica, voltado para o atendimento do SUS paulista. E é com imenso prazer e satisfação que apresentamos essa obra, fruto de um excelente trabalho realizado nessa instituição.

Pequeno no tamanho mais valioso no conteúdo, a principal ideia desse livro de bolso é apresentar aos oncologistas os principais diagnósticos e procedimentos dos mais variados tipos de tumores. Novamente gostaríamos de ressaltar que nosso objetivo com essa publicação não é sugerir que essas condutas sejam as únicas a serem seguidas, mas sim definir o que é utilizado no Icesp, sem esquecer que, em determinadas situações clínicas e procedimentos, também existem outras alternativas de tratamento. Mesmo dentro do Instituto, temos reuniões multidisciplinares periódicas nas quais, em ocasiões especiais, opta-se por condutas diferentes das inseridas nos protocolos.

Este manual reúne, de maneira clara, informações básicas para os médicos, de ações, decisões e situações que já fazem parte da rotina de quem cuida de pacientes com câncer. O intuito é que esses profissionais recebam orientações, esclarecimentos sobre doses de medicamentos e indicações de quais fármacos utilizar, além de outras informações úteis e importantes para a continuidade da assistência.

Esperamos que esta obra possa facilitar e garantir, cada vez mais, um atendimento com eficiência e competência, valorizando e beneficiando tanto quem trata, quanto quem está sendo tratado.

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff

*Diretor-Geral do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
“Octavio Frias de Oliveira” (Icesp)*

Sumário

1 Câncer Gastrointestinal, 1

Câncer colorretal, 1

Câncer do canal anal, 8

Câncer de estômago, 11

Câncer de esôfago, 15

Câncer de intestino delgado, 18

Carcinoma hepatocelular, 20

Carcinoma de vesícula biliar e colangiocarcinoma, 21

Carcinoma do pâncreas exócrino, 23

2 Câncer de Mama, 27

3 Câncer Ginecológico, 43

Colo uterino, 43

Vagina, 48

Vulva, 50

Sarcomas uterinos, 53

Endométrio, 56

Ovário, 61

Tumores de células germinativas, 68

Neoplasia trofoblástica gestacional, 69

4 Câncer Geniturinário, 73

Próstata, 73

Testículo, 80

Carcinoma de células renais, 87

Bexiga, 89

Carcinoma epidermoide do pênis, 93

5 Câncer de Cabeça e Pescoço, 97

6 Câncer de Pulmão, 105

Neoplasia de pulmão não pequenas células, 105

Neoplasia de pulmão de pequenas células 110

7 Timoma Invasivo e Carcinoma Tímico, 113

8 Mesotelioma, 115

Mesotelioma pleural, 115

Mesotelioma peritoneal, 117

9 Glândulas Salivares, 119

10 Tumores Endócrinos, 123

Neoplasias neuroendócrinas (NEN), 123

Tumores de tireoide, 127

Carcinoma do córtex da suprarrenal, 135

11 Melanoma, 139

Melanoma cutâneo, 139

Melanoma de coroide, 143

12 Sarcomas, 145

Sarcomas de partes moles, 145

Tumor estromal gastrointestinal (GIST), 149

Rabdomiossarcoma, 151

Sarcomas ósseos, 153

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primário (PNET), 155

Tumor de células gigantes ósseo localmente avançado ou metastático, 156

Tumores desmoides, 157

Sarcoma de Kaposi, 158

Sarcoma de kaposi clássico, 160

13 Tumores do Sistema Nervoso Central, 161

Gliomas, 161

Astrocitomas anaplásicos, 163

Oligodendrogliomas anaplásicos (ou oligoastrocitomas), 163

Gliomas de baixo grau (gliomas grau II OMS), 164

Meduloblastoma/pinealoblastomas, 165

Tumores de células germinativas, 166

Meningiomas, 168

Ependimomas, 168

14 Câncer de Sítio Primário Desconhecido, 169

15 Complicações Relacionadas com Câncer e/ou Tratamento, 175

Náuseas e vômitos relacionados com quimioterapia: profilaxia e tratamento, 175

Náuseas e vômitos relacionados com radioterapia, 178

Uso dos fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes em pacientes com tumores sólidos, 179

Síndrome da veia cava superior, 181

Carcinomatose meníngea, 184

Síndrome de compressão medular, 186

Síndrome de lise tumoral, 190

Hipercalcemia, 193

Mucosite, 196

Diarreia, 199

Neutropenia febril, 202

16 Avaliação do Paciente Oncológico com Dor, 213

Lista de Siglas e Abreviações, 229

Índice Remissivo, 233



Câncer Gastrointestinal

I. CÂNCER COLORRETAL

CID C18 (cólon)

CID C19 (junção retossigmoidiana)

CID C20 (reto)

I. Exames de estadiamento

Recomenda-se para o estadiamento dos tumores colorretais os seguintes exames:

- radiografia de tórax;
- ultrassonografia ou tomografia de abdome total e pelve (preferível);
- dosagem de CEA e exames laboratoriais;
- colonoscopia;
- toque retal;
- ressonância de pelve (ou ultrassonografia endoscópica) e tomografia de tórax para tumores de reto.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0

(continua)

(continuação)

Estádio	T	N	M
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

- Tx: tumor não avaliável.
- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1: tumor infiltra a submucosa.
- T2: tumor infiltra a muscular própria.
- T3: tumor infiltra até a subserosa ou gordura perirretal.
- T4: tumor invade outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral.
- T4a: tumor penetra a superfície do peritônio visceral.
- T4b: tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas.
- N0: sem metástases linfonodais.
- N1: metástases em 1 a 3 linfonodos regionais.
- N1a: 1 linfonodo regional acometido.
- N1b: 2 ou 3 linfonodos regionais acometidos.
- N1c: depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou tecido pericólico/perirretal não peritonializado na ausência de acometimento de linfonodos regionais.
- N2: metástases em 4 ou mais linfonodos regionais.
- N2a: 4 a 6 linfonodos regionais acometidos.
- N2b: 7 ou mais linfonodos regionais acometidos.
- M0: sem metástases à distância.
- M1: metástases à distância.
- M1a: metástases confinadas a 1 órgão ou sítio.
- M1b: metástases em mais de 1 órgão ou sítio.

Modificações AJCC, 2017

- Criação da subcategoria M1c, que engloba os tumores com metástases peritoneais (com ou sem acometimento de outros órgãos), que apresentam um pior prognóstico, e da categoria IVC (qualquer T, qualquer N, M1c).

III. Quimioterapia adjuvante (estádio II)

- Deve-se avaliar inicialmente os genes de reparo de DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*), sendo a pesquisa da expressão dessas proteínas por imuno-histoquímica o método mais disponível.
- Se ausência de uma ou mais dessas enzimas não há indicação de adjuvância.
- Se todas as enzimas estiverem presentes devemos discutir a indicação de adjuvância com o paciente, considerando-se riscos/benefícios, características clínicas individuais (estado geral, comorbidades) e a presença dos seguintes fatores prognósticos de risco:
 - obstrução intestinal;
 - perfuração intestinal;
 - tumores T4;
 - histologia: anel de sinete, aneuploides ou pouco diferenciados;
 - invasão angiolinfática ou perineural;
 - menos de 12 linfonodos avaliados.

1ª opção**Esquema QUASAR:**

Ácido folínico	50 mg	IV	Semanal
5-FU	370 mg/m ²	IV	Semanal

Por 24 semanas seguidas.

Lancet. 2007;370:2020-29

IV. Quimioterapia adjuvante (estádio III)**A) Pacientes de menor risco de recorrência (pT1-pT3 e pN1)****Esquema CAPOX:**

Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
Capecitabina	1.000 mg/m ²	VO de 12/12 horas	D1 a D14

A cada 21 dias por 4 ciclos.

J Clin Oncol. 2011;29:1465

J Clin Oncol. 2011;29:3768

N Engl J Med. 2018;378:1177

B) Pacientes de maior risco de recorrência (pT4 e/ou pN2)

1ª opção

Esquema CAPOX:

Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV em 2 horas	DI
Capecitabina	1.000 mg/m ²	VO de 12/12 horas	DI a DI4

A cada 21 dias por 8 ciclos.

J Clin Oncol. 2011;29:1465
J Clin Oncol. 2011;29:3768
N Engl J Med. 2018;378:1177

2ª opção

Esquema FLOX modificado:

Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV em 2 horas	Semanas 1,3,5
Ácido folínico	20 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6
5-FU	500 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6

A cada 8 semanas por 3 ciclos.

J Clin Oncol. 2007;25:2198-204
Clin Colorectal Cancer. 2017;16:65-72

Caso haja a disponibilidade de bomba de infusão:

Esquema mFOLFOX6:

Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV em 2 horas	DI
Ácido folínico	400 mg/m ²	IV em 2 horas	DI
5-FU	400 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	DI
5-FU	2.400 mg/m ²	IV em 46 horas	Iniciando no DI

A cada 14 dias por 12 ciclos.

N Engl J Med. 2004;350:2343-51

Para pacientes com impossibilidade ou contraindicação ao uso de oxaliplatina e para pacientes acima dos 70 anos de idade considerar esquema QUASAR ou monoterapia com capecitabina.

V. Quimioterapia paliativa (estádio IV ou recidiva)

A) Opções na ausência de disponibilidade de bomba de infusão

Esquema FLOX modificado:

Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV 2 horas	Semanas 1,3,5
Ácido folínico	20 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6
5-FU	500 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6

A cada 8 semanas.

Mol Clin Oncol. 2013;1:175-179

Esquema IFL modificado:

Irinotecano	100 mg/m ²	IV em 90 minutos	D1 e D8
Ácido folínico	20 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	D1 e D8
5-FU	500 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	D1 e D8

A cada 21 dias.

N Engl J Med. 2000;343:905-14

J Clin Oncol. 2007;25:4779-86

Irinotecano monodroga:

Indicado para pacientes que já utilizaram esquema baseado em oxaliplatina na 1ª linha.

Irinotecano	350 mg/m ²	IV em 90 minutos	D1
-------------	-----------------------	------------------	----

A cada 21 dias.

Lancet. 1998;352:1407-12

B) Opções com a disponibilidade de bomba de infusão**Esquema mFOLFOX6:**

Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
Ácido folínico	400 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
5-FU	400 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	D1
5-FU	2.400 mg/m ²	IV em 46 horas	Iniciando no D1

A cada 14 dias.

J Clin Oncol. 2004;22:229-37

Esquema FOLFIRI:

Irinotecano	180 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
Ácido folínico	400 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
5-FU	400 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	D1
5-FU	2.400 mg/m ²	IV em 46 horas	Iniciando no D1

A cada 14 dias.

J Clin Oncol. 2004;22:229-37

Observações:

- Após a progressão de doença metastática com o uso, em primeira linha, de um dos esquemas baseados em oxaliplatina ou irinotecano, deve-se empregar, sempre que possível, na segunda linha o outro esquema não utilizado previamente, em razão de ganho de sobrevida na literatura.
- Considerar nos esquemas baseados em oxaliplatina, a interrupção desta droga após 12 semanas de tratamento, utilizando-se então apenas o 5-FU e ácido folínico como quimioterapia de manutenção (esquema do estudo OPTIMOX). A oxaliplatina deverá ser reintroduzida quando houver progressão da doença.

J Clin Oncol. 2006;24:394-40

J Clin Oncol. 2007;18S:4013

- Em casos selecionados considerar interrupção total (“férias”) da quimioterapia.

Acta Oncol. 2015;54:1737-46

- Bevacizumabe, se disponível, na dose de 5 mg/kg a cada 15 dias, pode ser utilizado em primeira linha, combinado com regimes baseados em irinotecano, única combinação com ganho de sobrevida.

N Engl J Med. 2004;350:2335-4

C) Opções após a falha com oxaliplatina e irinotecano

All Ras selvagem, se drogas anti-EGFR disponíveis:

Irinotecano	180 mg/m ²	IV em 90 minutos	DI e DI5
Panitumumabe	6 mg/kg	IV	DI e DI5

A cada 28 dias.

Ann Oncol. 2013;24:412-9

Irinotecano	180 mg/m ²	IV em 90 minutos	DI e DI5
Cetuximabe	500 mg/m ²	IV	DI e DI5

A cada 28 dias.

N Engl J Med. 2004;351:337-45
Oncologist. 2008;13(2):113-9

Observações:

- Para pacientes que já utilizaram previamente o 5-FU e falharam, não há respaldo na literatura médica para o uso de capecitabina, devido à baixa taxa de resposta.

J Clin Oncol. 2004;22:2078-93

- A mitomicina mostrou-se pouco ativa em linhas avançadas, não sendo mais considerada uma opção nesta edição.

Eur J Cancer. 2012;48(6):820-6

D) 1ª linha em pacientes com baixo performance status

QUASAR:

Ácido folínico	50 mg	IV	Semanal
5-FU	370 mg/m ²	IV	Semanal

Capecitabina:

Capecitabina	1.000 mg/m ² 12 em 12 horas dose total: 2.000 mg/m ² /dia	VO	DI a DI4
--------------	--	----	----------

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2001;19:2282-292
J Clin Oncol. 2001;19:4097-106

E) Opções de quimioterapia para pacientes com deficiência de DPD ou outra contraindicação para uso de fluoropirimidinas

A deficiência de DPD se caracteriza por uma maior toxicidade com o uso das fluoropirimidinas (como o 5-FU e capecitabina). Clinicamente, observa-se complicações graves ou pouco usuais, como: alopecia, pneumonite, diarreia intensa, mucosite e pancitopenia. Nesses casos, pode-se discutir o uso de IROX:

Irinotecano	200 mg/m ²	IV	DI
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2008;28:4544-50

Ann Oncol. 2002;13:716-20

VI. Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante (tumores de reto estádios II/III)

Concomitância à RT com FULV:

Ácido folínico	20 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	DI a D5
5-FU	350 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	DI a D5

Semanas 1 e 5 da radioterapia.

N Engl J Med. 2006;355:1114-23

Concomitância à RT com capecitabina:

Capecitabina	825 mg/m ² 12 em 12 horas dose total: 1.650 mg/m ² /dia	VO	5 dias/semana, durante toda a radioterapia
--------------	--	----	--

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:346-53

Ann Oncol. 2006;17:246-51

Neth J Med. 2008;66:71-6

Oncology. 2008;73:169-76

O benefício da quimioterapia adjuvante após tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia e cirurgia não está comprovado. Considerar a inclusão do paciente em estudo clínico ou individualizar a conduta.

VII. Seguimento

A) Estádio I

- História e exame físico anuais até o 5º ano.
- Exames de imagem apenas se clinicamente indicados.
- Colonoscopia 1 ano após a cirurgia inicial e depois a depender dos achados, conforme descrito no quadro a seguir:

Achado na colonoscopia anterior	Tempo para realizar a próxima*
Sem pólipos	Repetir em 5 anos ou antes da alta institucional
Pólipo com displasia de baixo grau	3 anos
Pólipo com displasia de alto grau ou serrilhado	1 ano

*Tal seguimento colonoscópico não se aplica para aqueles pacientes com síndromes hereditárias.

B) Estádios II e III

- História e exame físico a cada 4 meses nos primeiros 2 anos e a cada 6 meses do 3º ao 5º ano.
- CEA a cada 4 meses nos primeiros 2 anos, e semestral até o 5º ano.
- Radiografia de tórax (tomografia de tórax para reto), tomografia de abdome e pelve a cada 8 meses nos primeiros 2 anos e anual do 3º ao 5º ano.
- Colonoscopia 1 ano após a cirurgia inicial e em seguida a depender dos achados.

C) Estádio IV ressecado

- História e exame físico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses do 3º ao 5º ano e anual do 6º ao 10º ano.
- CEA a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, semestral até o 5º ano e anual do 6º ao 10º ano.
- Tomografias de tórax, abdome e pelve a cada 6 meses nos primeiros 2 anos e anual do 3º ao 10º ano.
- Colonoscopia 1 ano após a cirurgia inicial e em seguida a depender dos achados.

2. CÂNCER DO CANAL ANAL

I. Exames de estadiamento

- Exame físico com palpação da região inguinal auxiliado pelos seguintes exames complementares: radiografia ou tomografia computadorizada de tórax, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome e pelve.
- Recomenda-se punção aspirativa com agulha fina de linfonodos inguinais suspeitos para confirmação histológica.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Estádio			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0

(continua)

(continuação)

Estádio			
Estádio IIIA	T1-T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estádio IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

- Tx: tumor primário não pode ser avaliado.
- T0: sem evidencia de tumor primário.
- T1: tumor menor ou igual 2 cm na maior dimensão.
- T2: tumor maior que 2 cm e menor que 5 cm na maior dimensão.
- T3: tumor maior que 5 cm na maior dimensão.
- T4: tumor de qualquer tamanho que invada órgãos adjacentes: vagina, uretra, bexiga (envolvimento da musculatura esfinteriana, parede retal, pele perirretal, tecido subcutâneo não é classificada como T4).
- Nx: linfonodo regional não pode ser avaliado.
- N1: metástases em linfonodo perirretal.
- N2: metástases em linfonodo unilateral ilíaco interno e ou inguinal.
- N3: metástases em linfonodo perirretal e inguinal e ou ilíaco interno bilateral e ou inguinal bilateral.
- Mx: presença de metástases não pode ser avaliada.
- M0: sem metástase à distância.
- M1: metástase à distância.

Modificações AJCC, 2017

- As definições da categoria N foram modificadas, dividindo-se em Nx (linfonodo regional não pode ser avaliado); N1 (metástases linfonodais) sendo: N1a (metástases para linfonodos inguinais, mesorretais ou da cadeia ilíaca interna); N1b (metástases para linfonodos da cadeia ilíaca externa) e N1c (metástases para linfonodos da cadeia ilíaca externa e para algum linfonodo da subcategoria N1a).
- No estadiamento temos agora as categorias:
 - IIA (T2 N0 M0);
 - IIB (T3 N0 M0);
 - IIIA (T1-2 N1 M0);
 - IIIB (T4 N0 M0);
 - IIIC (T3-4 N1 M0).

III. Quimioterapia concomitante à radioterapia

Esquema NIGRO modificado (preferência):

Mitomomicina	15 mg/m ²	IV	DI (somente semana 1)
5-FU	1.000 mg/m ²	IV em 24 horas	DI a D4 e D29 a D32 Concomitante à radioterapia

J Clin Oncol. 1997;15:2040-49

Esquema na ausência de mitomicina:

Cisplatina	60 mg/m ²	IV	DI e D29
5-FU	1.000 mg/m ²	IV em 24 horas	DI a D4 e D29 a D32 Concomitante à radioterapia

Lancet Oncol. 2013;14:516-24

Em casos especiais 5-FU pode ser substituído por capecitabina na dose de 825 mg/m² de 12/12 horas cinco vezes por semana durante a radioterapia.

J Gastrointest Cancer. 2016;47:75-81

IV. Após falha ao tratamento inicial

1ª opção

Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Paclitaxel	200 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Cancer. 2001;92:642-9
Oncology. 2014;87:125-32

2ª opção

Cisplatina	100 mg/m ²	IV	DI
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Cancer Treat Rep. 1985;69:891

V. Seguimento

- Somente biopsiar lesões com sinais de crescimento; acompanhar com anoscópia a cada 6 a 8 semanas até regressão completa da lesão.
- História e exame físico trimestral nos primeiros 3 anos e semestral nos 2 anos seguintes.
- Anuscopia semestral nos primeiros 3 anos e anual nos 2 anos seguintes.
- Ressonância de pelve semestral e tomografia de tórax e abdome superior anual nos primeiros 3 anos (obs.: exceto T1 N0).

3. CÂNCER DE ESTÔMAGO

I. Exames de estadiamento

- Exame físico completo.
- Endoscopia digestiva alta com biópsia.
- Teste para *H. pylori*.
- Hemograma completo, enzimas hepáticas e creatinina.
- Marcadores tumorais (CEA, CA19.9).
- Radiografia (ou tomografia) de tórax.
- Tomografia computadorizada de abdome com contrastes IV e VO.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IIB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0 ou N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2 ou N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1: tumor infiltra a lâmina própria ou a submucosa.
- T1a: tumor infiltra a lâmina própria ou muscular da mucosa.

- T1b: tumor infiltra a submucosa.
- T2a: tumor infiltra a muscular própria.
- T2b: tumor infiltra até a subserosa.
- T3: tumor infiltra tecido conectivo subseroso sem perfurar serosa (peritônio visceral).
- T4a: tumor invade a serosa (peritônio visceral), mas não invade estruturas ou órgãos adjacentes.
- T4b: tumor invade estruturas adjacentes.
- N0: sem metástases linfonodais.
- N1: metástases em 1 a 2 linfonodos regionais.
- N2: metástases em 3 a 6 linfonodos regionais.
- N3: metástases em ≥ 7 linfonodos regionais.
- M0: sem metástases à distância.
- M1: metástases à distância (inclui líquido ascítico com citologia positiva).

Modificações AJCC, 2017

- Tumores envolvendo a TEG (transição esofagogástrica) com o epicentro do tumor até 2 cm dentro do estômago proximal devem ser estadiados como tumores esofágicos. Acima de 2 cm são estadiados como tumores de estômago. Tumores de cárdia, mas que não envolvem a TEG, devem ser classificados como tumores de estômago.
- A subcategoria N3 foi subdividida em N3a (metástases em 7 a 15 linfonodos regionais) e N3b (metástases em 16 ou mais linfonodos regionais).
- O estadiamento clínico (cTNM) e patológico (pTNM) são agora um pouco diferentes entre si (sugere-se consulta à nova tabela da AJCC, 8ª edição).

III. Doença localmente avançada

Estádio II a III

A) Pacientes submetidos à gastrectomia: com linfadenectomia menor que do tipo D2

Quimiorradioterapia segundo o INT-0116.

Fase 1

Ácido folínico	20 mg/m ²	IV bolus	D1 a D5
5-FU	425 mg/m ²	IV bolus	D1 a D5

Fase 2

RT iniciada no D28. Dose 45 Gy em 5 semanas.

Ácido folínico	20 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	DI a D4 na semana 1 da RT
5-FU	400 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	DI a D3 na semana 5 da RT

Fase 3

1 mês após a conclusão da radioterapia:

Ácido folínico	20 mg/m ²	IV	DI a D5
5-FU	425 mg/m ²	IV	DI a D5

A cada 28 dias por 2 ciclos.

N Engl J Med. 2001;345:725-30

B) Pacientes submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2

1ª opção

Quimiorradioterapia segundo INT-0116, conforme item anterior.

2ª opção

Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	DI
Capecitabina	1.000 mg/m ² 12/12 horas dose total: 2.000 mg/m ² /dia	VO	DI a DI4

A cada 21 dias por 8 ciclos.

Lancet. 2012;379:315-21

C) Pacientes ainda não operados

Quimioterapia neoadjuvante por 3 ciclos, seguida de cirurgia, seguida de 3 ciclos de quimioterapia adjuvante.

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	DI
Capecitabina	1.000 mg/m ² 12/12 horas dose total: 2.000 mg/m ² /dia	VO	DI a DI4

A cada 21 dias.

Ann Oncol. 2009;20(4):666-73

Como alternativa, quimioterapia neoadjuvante com 2 ciclos de FLOX modificado, seguida de quimioterapia adjuvante por mais um ciclo.

Esquema FLOX modificado:

Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV 2 horas	Semanas 1,3,5
Ácido folínico	20 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6
5-FU	500 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6

A cada 8 semanas.

IV. Quimioterapia paliativa

1ª linha

Esquema FLOX modificado:

Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV 2 horas	Semanas 1,3,5
Ácido folínico	20 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6
5-FU	500 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	Semanas 1,2,3,4,5,6

A cada 8 semanas.

Modificado de: J Clin Oncol. 2008;26:1435-42

1ª linha (alternativa)

Cisplatina	30 mg/m ²	IV	D1 e D8
Irinotecano	60 mg/m ²	IV	D1 e D8

A cada 21 dias.

Modificado de: Cancer. 2002;94(3):641-6

1ª linha (alternativa)

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Capecitabina	1.000 mg/m ² 12 / 12 horas dose total: 2.000 mg/m ² /dia	VO	D1 a D14

A cada 21 dias.

Ann Oncol. 2009;20:666-73

2ª linha

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Gastric Cancer. 2002;5:90-5

2ª linha (alternativa)

Para pacientes que não usaram fluoropirimidinas pode-se utilizar o esquema QUASAR.

Ácido folínico	50 mg	IV	Semanal
5-FU	370 mg/m ² <i>bolus</i>	IV	Semanal

A cada 28 dias.

Lancet. 2007;370:2020-29

2ª linha (alternativa)

Para pacientes que não utilizaram irinotecano.

Irinotecano	350 mg/m ²	IV	D1
-------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Eur J Cancer. 2011;47:2306-14

V. Seguimento de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico

EC I a III

- História e exame físico a cada 4 meses nos primeiros 2 anos e depois semestral do 3º ao 5º ano.
- Endoscopia digestiva alta anual apenas se gastrectomia parcial nos primeiros 2 anos e depois apenas se clinicamente indicado (sem indicação após gastrectomia total).
- Exames de imagem de acordo com a presença de sintomas.

4. CÂNCER DE ESÔFAGO

I. Exames de estadiamento

- EDA.
- Tomografia de tórax e abdome superior (PET-CT, se disponível).
- Broncoscopia (para tumores ao mesmo nível ou acima da carina).
- Exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal).

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Para tumores escamosos (carcinoma espinocelular):

Estádio	T	N	M	G	Localização
0	Tis	N0	M0	G1	Qualquer
IA	T1	N0	M0	G1	Qualquer
IB	T1	N0	M0	G2-G3	Qualquer
	T2-T3	N0	M0	G1	Baixa
IIA	T2-T3	N0	M0	G1	Alta Intermediária
	T2-T3	N0	M0	G2-G3	Baixa
IIB	T2-T3	N0	M0	Qualquer	Alta Intermediária
	T1-T2	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIA	T1-T2	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T3	N1	M0	Qualquer	Qualquer
	T4a	N0	M0	Qualquer	Qualquer
IIB	T3	N2	M0	Qualquer	Qualquer
IIC	T4a	N1-N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4b	Qualquer	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IV	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

Para adenocarcinomas:

Estádio	T	N	M	G
0	Tis	N0	M0	G1
IA	T1	N0	M0	G1-G2
IB	T1	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1-G2
IIA	T2	N0	M0	G3
IIB	T3	N0	M0	Qualquer
	T1-T2	N1	M0	Qualquer
IIIA	T1-T2	N2	M0	Qualquer
	T3	N1	M0	Qualquer
	T4a	N0	M0	Qualquer
IIIB	T3	N2	M0	Qualquer
IIIC	T4a	N1-N2	M0	Qualquer
	T4b	Qualquer	M0	Qualquer
	Qualquer	N3	M0	Qualquer
IV	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer

- Tx: tumor primário não pode ser avaliado.
- T0: sem evidência de tumor primário.
- Tis: carcinoma *in situ*, displasia de alto grau.
- T1: tumor invade a lâmina própria ou submucosa.
- T2: tumor invade a muscular própria.
- T3: tumor invade a adventícia.
- T4: tumor invade estruturas adjacentes.
- T4a: tumor ressecável que invade pleura, pericárdio e diafragma.
- T4b: tumor irresssecável que invade aorta, corpo vertebral ou traqueia.
- Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0: ausência de acometimento de linfonodos regionais.
- N1: 1 a 2 linfonodos regionais acometidos.
- N2: 3 a 6 linfonodos regionais acometidos.
- N3: ≥ 7 linfonodos regionais acometidos.
- Mx: metástases à distância não podem ser avaliadas.
- M0: ausência de metástases à distância.
- M1: metástase à distância.

Grau

- G1: bem diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: pobremente diferenciado.
- G4: indiferenciado.

Modificações AJCC, 2017

- Para os carcinomas epidermóides, houve separação entre pT1a (tumor com invasão da lâmina própria ou muscular da mucosa) e pT1b (tumor com invasão da submucosa) nos grupos de estadiamento e os tumores pT2 e pT3 são agora separados para os estádios I a III.
- Para os adenocarcinomas, houve também a separação entre pT1a e pT1b nos grupos de estadiamento.

III. Tratamento**Esôfago superior (cervical)****Estádios I a IVA**

- Químio e radioterapia concomitantes.

Esôfago médio**Estádios II e III**

- Químio e radioterapia concomitantes:
 - Definitiva – pacientes inoperáveis;
 - Neoadjuvante – pacientes operáveis.

Esôfago distal**Estádios II e III**

- Se adenocarcinoma, seguir tratamento conforme câncer de estômago.
- Se CEC, químio e radioterapia concomitantes:
 - Definitiva – pacientes inoperáveis;
 - Neoadjuvante – pacientes operáveis.

Quimiorradioterapia

Carboplatina	AUC 2	IV	Semanal
Paclitaxel	50 mg/m ²	IV	Semanal

Por 5 semanas consecutivas.

N Engl J Med. 2012;366(22):2074-84

IV. Quimioterapia paliativa

1ª opção

Carboplatina	AUC 5	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Ann Oncol. 2004;15:960-5
Dis Esophagus. 2015;28:782-7

2ª opção

Cisplatina	30 mg/m ²	IV	DI e D8
Irinotecano	60 mg/m ²	IV	DI e D8

A cada 21 dias.

Modificado de: Cancer. 2002;94(3):641-6
J Clin Oncol. 1999;17:3270-5

V. Seguimento de pacientes tratados com intenção curativa

A) Doença precoce (T1)

- História e exame físico a cada 6 meses nos primeiros 2 anos e depois anuais do 3º ao 5º ano.
- Seguimento endoscópico deve ser individualizado após ressecção endoscópica (sem indicação após esofagectomia).
- Exames de imagem de acordo com a presença de sintomas.

B) Doença localmente avançada

- História e exame físico a cada 4 meses nos primeiros 2 anos e depois semestrais do 3º ao 5º ano.
- Seguimento endoscópico não deve ser feito de rotina (individualizar nos primeiros 2 anos após quimiorradioterapia definitiva em pacientes que tenham *performance* para cirurgia de resgate).
- Exames de imagem de acordo com a presença de sintomas.
- Nasofibrolaringoscopia anual para todos pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago.

5. CÂNCER DE INTESTINO DELGADO

I. Exames para estadiamento

- Tomografia computadorizada de abdome, pelve e tórax.
- Trânsito intestinal (duplo contraste).
- Endoscopia digestiva alta (lesões duodenais).
- Colonoscopia (lesões íleo terminal).

Am J Roentgenol. 1989;153(4):741-4

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1: tumor até muscular própria.
- T1a: tumor invade a lâmina própria.
- T1b: tumor invade a submucosa.
- T2: tumor invade a muscular própria.
- T3: tumor invade a subserosa ou tecido perimuscular não peritonizado com até 2 cm de extensão.
- T4: tumor perfura peritônio visceral ou invade outras estruturas ou órgãos ou invade mais de 2 cm do mesentério ou retroperitônio.
- N0: ausência de metástases.
- N1: metástases em 1 a 3 linfonodos.
- N2: metástases em 4 ou mais linfonodos.
- M0: ausência de metástases à distância.
- M1: metástases à distância.

Estádio	
0	TisN0M0
I	T1N0M0
	T2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T4N0M0
IIIA	qqTN1M0
IIIB	qqTN2M0
IV	qqTqqNM1

Modificações AJCC, 2017

- A descrição de extensão ao retroperitônio nas subcategorias T3 e T4 foi retirada.
- Redefinição da subcategoria N1 como metástases em 1 ou 2 linfonodos regionais e N2 como metástases em 3 ou mais linfonodos regionais.

III. Tratamento adjuvante

Apesar de não haver evidências prospectivas de benefício no câncer de intestino delgado, muitos serviços consideram adjuvância nos moldes de câncer de cólon em estágio III.

No caso de pacientes com tumores periampulares não houve benefício com o uso de quimioterapia adjuvante.

JAMA. 2012;308:147-56

IV. Tratamento de doença metastática

Considerar tratamento de doença metastática aos moldes dos tumores do cólon.

6. CARCINOMA HEPATOCELULAR

I. Exames de estadiamento

- Hemograma, função hepática e renal.
- Alfafetoproteína.
- Sorologias para hepatites B e C.
- Tomografia computadorizada e ressonância magnética de abdome e/ou ultrassonografia de abdome.

Observações

- Pacientes com lesões com alta suspeita clínica para carcinoma hepatocelular, candidatos à ressecção cirúrgica podem ser encaminhados à cirurgia sem biópsia pré-operatória.
- Pacientes cirróticos com massa hepática suspeita para carcinoma hepatocelular podem ser tratados sem biópsia.

II. Estadiamento

Conforme critérios de Barcelona:

- Estádio 0: nódulo único < 2 cm, ECOG 0, Child-Pugh A.
- Estádio A: até 3 nódulos < 3 cm, ECOG 0, Child-Pugh A-B.
- Estádio B: multinodular, ECOG 0, Child-Pugh A-B.
- Estádio C: invasão Portal, N1, M1, ECOG 1-2, Child-Pugh A-B.
- Estádio D: ECOG > 2, Child-Pugh C.

Semin Liver Dis. 2010;30:61-74

III. Tratamento em estádios iniciais (0 e A)

- Cirurgia.
- Radioablação.
- Transplante.

IV. Tratamento em estádios intermediários (B)

- Químioembolização.

V. Tratamento em estádios avançados (C)

Doença extra-hepática ou não candidatos ao tratamento cirúrgico, trombose de veia porta.

1ª opção

Pacientes com Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1.

Se disponibilidade de sorafenibe.

Sorafenibe	400 mg	VO	12/12 horas
------------	--------	----	-------------

Contínuo.

N Engl J Med. 2008;359:378-90

2ª opção

Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	DI
---------------	----------------------	----	----

A cada 21 dias.

J Natl Cancer Inst. 2005;97:1532

Importante: correção da dose em pacientes ictericos. Sem indicação de terapêutica neoadjuvante e adjuvante.

VI. Seguimento (doença não metastática)

- Exame clínico a cada 3 meses nos primeiros 3 anos e semestral até o 5º ano.
- Alfafetoproteína a cada 3 meses nos primeiros 3 anos e semestral até o 5º ano.
- Radiografia (ou tomografia de tórax) e tomografia de abdome semestral nos primeiros 3 anos e anual até o 5º ano.
- Cintilografia óssea, se sintomas osteoarticulares.

7. CARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR E COLANGIOCARCINOMA

CID C23 (vesícula biliar)

CID C24 (vias biliares extra-hepáticas)

I. Exames para estadiamento

- Exame físico.
- Radiografia (ou tomografia) de tórax.
- Enzimas canaliculares, função e enzimas hepáticas, CA 19-9 e CEA.
- Tomografias de abdome e pelve ou, preferencialmente, ressonância de abdome com estudo das vias biliares.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-T3	N1	M0
IVA	T4	N0-N1	M0
IVB	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

- Tx: tumor primário não avaliável.
- T0: sem evidência de tumor primário.
- T1a: tumor infiltra a lâmina própria.
- T1b: tumor infiltra a camada muscular.
- T2: tumor infiltra até a serosa sem ultrapassá-la.
- T3: tumor perfura a serosa e ou órgão adjacente.
- T4: tumor invade veia porta principal ou artéria hepática ou invade múltiplos órgãos extra-hepáticos.
- Nx: linfonodos regionais não avaliados.
- N0: ausência de metástase em linfonodos regionais.
- N1: presença de metástase em linfonodos regionais (linfonodos próximos ao ducto cístico, colédoco, artéria hepática e veia porta).
- N2: presença de metástases em linfonodos não regionais (periaórticos, perica-
vais e próximos à artéria mesentérica superior e artéria celíaca).
- Mx: metástases à distância não avaliadas.
- M1: metástases à distância.

Modificações AJCC, 2017

- A subcategoria T2 foi dividida em T2a (tumores localizados no lado peri-
toneal) e T2b (tumores localizados no lado hepático, mas sem extensão ao
fígado).
- A categoria N foi dividida agora de acordo com o número de linfonodos
em N1 (1 a 3 linfonodos regionais) e N2 (4 ou mais linfonodos regionais).
- Recomenda-se agora a avaliação de, pelo menos, 6 ou mais linfonodos.

III. Tratamento

A) Candidatos à cirurgia curativa

Adjuvância

O tratamento adjuvante é controverso. Considerar inclusão de pacientes em estudos clínicos.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:178-182

Pacientes com ressecção completa e ECOG ≤ 2 considerar adjuvância com capecitabina.

Capecitabina	1.250 mg/m ² 12/12 horas dose total: 2.500 mg/m ² /dia	VO	DI a DI4
--------------	--	----	----------

A cada 21 dias, por 8 ciclos.

J Clin Oncol. 2017;35(suppl; abstr 4006)

B) Não candidatos à cirurgia curativa

Quimioterapia paliativa com:

1ª linha

Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	DI e D8
Cisplatina	25 mg/m ²	IV	DI e D8

A cada 21 dia por 8 ciclos.

N Eng J Med. 2010;362:1273-81

2ª linha

5-FU	IV	370 mg/m ²	Semanal
Ácido folínico	IV	50 mg	Semanal

IV. Seguimento

- História e exame físico a cada 4 meses nos 2 primeiros anos e semestralmente do 3º ao 5º ano.
- Exames de imagem de acordo com a presença de sintomas.
- Não há indicação de dosagem de marcadores tumorais.

8. CARCINOMA DO PÂNCREAS EXÓCRINO

CID C25

I. Exames para estadiamento

- Exame físico.
- Radiografia de tórax.

- Tomografias de abdome e pelve.
- CA19-9 e CEA.
- Hemograma, função hepática e renal.

O exame anatomopatológico é imprescindível para o diagnóstico, uma vez que cerca de 10% dos casos são de outras histologias que não adenocarcinomas, com prognóstico e tratamento diferenciados.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

- Tx: tumor primário não avaliável.
- T0: sem evidência de tumor primário.
- T1: tumor limitado ao pâncreas menor ou igual a 2 cm.
- T2: tumor limitado ao pâncreas maior que 2 cm.
- T3: tumor invade estruturas adjacentes, poupando tronco celíaco e artéria mesentérica superior.
- T4: tumor invade tronco celíaco ou artéria mesentérica superior (irressecável).
- Nx: sem avaliação.
- N0: ausência de metástase em linfonodos regionais.
- N1: presença de metástase em linfonodos regionais.
- M0: ausência de metástases à distância.
- M1: presença de metástases à distância.

Modificações AJCC, 2017

- Mudanças na categoria T:
 - Tis inclui neoplasia intraepitelial pancreática de alto grau, neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau, neoplasia tubulopapilífera intraductal com displasia de alto grau e neoplasia cística mucinosa com displasia de alto grau;

- T1 (tumores ≤ 2 cm) foi dividida em T1a ($\leq 0,5$ cm), T1b ($> 0,5$ e $< 1,0$ cm) e T1c (1 a 2 cm);
- T2 agora incluiu tumores > 2 cm e ≤ 4 cm;
- T3 agora incluiu tumores > 4 cm;
- T4 representa tumores com invasão de tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum.
- A categoria N foi subdividida em N1 (metástases para 1 a 3 linfonodos regionais) e N2 (metástases para 4 ou mais linfonodos regionais).
- Os tumores N2 são classificados com estadiamento III.

III. Tratamento

A) Candidatos à cirurgia curativa

- Cirurgia.
- Quimioterapia adjuvante.

Pacientes com ECOG 0-1 e com até, no máximo, 6 semanas após cirurgia.

1ª opção

Gecitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
Capecitabina	830 mg/m ² 12/12 horas dose total: 1.660 mg/m ² /dia	IV	D1 a D21

A cada 28 dias por 6 ciclos.

Lancet. 2017;389:1011-1024

2ª opção

Gecitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
------------	-------------------------	----	--------------

A cada 28 dias por 6 ciclos.

JAMA. 2007;297:267-77

JAMA. 2013;310:1473-87

Alternativa

Ácido folínico	20 mg/m ²	IV bolus	D1 a D5
5-FU	425 mg/m ²	IV bolus	D1 a D5

A cada 28 dias por 6 ciclos.

JAMA. 2010;304:1073-81

B) Não candidatos à cirurgia

Quimioterapia paliativa com:

1ª linha

Gecitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
------------	-------------------------	----	--------------

A cada 28 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1997;15:2403-13

Para pacientes com performance 0-1 e não ictéricos

FOLFIRINOX

Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
Irinotecano	180 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
Ácido folínico	400 mg/m ²	IV em 2 horas	D1
5-FU	400 mg/m ²	IV <i>bolus</i>	D1
5-FU	2.400 mg/m ²	IV em 46 horas	Iniciando no D1

A cada 14 dias, por 12 ciclos.

N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25

2ª linha

Para pacientes não expostos a fluoropirimidinas:

5-FU	370 mg/m ²	IV	Semanal
Ácido folínico	50 mg	IV	Semanal

Para pacientes não expostos a gencitabina:

Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
-------------	-------------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

IV. Seguimento

- História e exame físico a cada 4 meses nos 2 primeiros anos e semestralmente do 3º ao 5º ano.
- Exames de imagem de acordo com a presença de sintomas.
- Não há indicação de dosagem de marcadores tumorais.

Câncer de Mama

CID C50

I. EXAMES DE ESTADIAMENTO

Adjuvância

- Estádio anatômico I-IIA: transaminases e fosfatase alcalina. Sem necessidade de exames de imagem.
- Estádio anatômico IIB: transaminases e fosfatase alcalina. Considerar tomografia de tórax e abdome superior e cintilografia óssea.
- Estádio anatômico III: tomografia de tórax e abdome superior, cintilografia óssea, transaminases e fosfatase alcalina.

J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(6):783-9

Neoadjuvância

- Tomografia de tórax e abdome superior, cintilografia óssea, transaminases e fosfatase alcalina.

Observação

Quando disponível, PET/CT pode substituir avaliação com tomografias e cintilografia óssea. Da mesma maneira, avaliação com ressonância magnética pode ser equivalente à tomografia de abdome.

II. ESTADIAMENTO (AJCC, 2017)

Estadiamento anatômico	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-N1mi	M0
IIA	T0-I	N1	M0
	T2	N0	M0

(continua)

(continuação)

Estadiamento anatômico	T	N	M
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

- Tis: carcinoma ductal *in situ*.
- T1: ≤ 2 cm; (T1mic $\leq 0,1$ cm; T1a $> 0,1$ cm e $\leq 0,5$ cm; T1b $> 0,5$ cm e ≤ 1 cm. T1c: > 1 cm e ≤ 2 cm).
- T2: > 2 cm e ≤ 5 cm.
- T3: > 5 cm.
- T4: qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b) ou ambas (T4c), (T4d) câncer inflamatório.
- cN1: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis.
- cN2a: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre eles ou a outras estruturas.
- cN2b: metástase clinicamente aparente apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar.
- cN3a: metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar.
- cN3b: metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar.
- cN3c: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento das cadeias axilar ou mamária interna.
- pN0: ausência de metástases linfonodais.
- pN1mi: somente micrometástase ($> 0,2$ mm, mas ≤ 2 mm).
- pN1: 1 a 3 linfonodos axilares ipsilaterais acometidos por metástases > 2 mm (ou linfonodos em mamária interna detectados exclusivamente por técnica de linfonodo sentinela).
- pN2: 4 a 9 linfonodos axilares ipsilaterais acometidos, ou linfonodos em mamária interna clinicamente envolvidos na ausência de linfonodos axilares envolvidos.

- pN3: ≥ 10 linfonodos axilares ipsilaterais acometidos, ou linfonodos infraclaviculares (nível III axilar), ou linfonodos em mama interna clinicamente envolvidos na presença.
- M0: ausência de metástase.
- M1: presença de metástase à distância.

Modificações AJCC, 2017

A principal mudança foi a inclusão do “estadiamento prognóstico” ao já utilizado “estadiamento anatômico”. O estágio prognóstico incorpora fatores prognósticos biológicos (grau histológico, receptores hormonais, HER2 e escore de recorrência pelo *Oncotype Dx*) com o objetivo de refinar a habilidade de prever os desfechos clínicos (em pacientes adequadamente tratados). Entretanto, o estadiamento anatômico foi mantido para manter uma comunicação uniforme com as regiões do mundo onde esses fatores prognósticos não estão amplamente disponíveis, além de manter uma correlação com casos historicamente tratados.

CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290-303

III. TRATAMENTO ADJUVANTE

A) Triplo negativo (TN)

Definição

- Ausência de superexpressão ou amplificação do gene *HER2*.
- RE < 1%.
- RPg < 1%.

The Breast. 2012;21:20
N Engl J Med. 2010;363:1938
Clin Cancer Res. 2004;10:5367

Indicação

- LFN negativo: T \geq T1B.
- LFN positivo: todos.

Escolha de regime de quimioterapia

- AC-T (esquema GEICAM adaptado). Regimes sem antraciclinas parecem ser inferiores em pacientes com RH negativos, mas podem ser considerados em pacientes com contraindicações ou tumores muito pequenos.

J Clin Oncol. 2017 Aug 10;35(23):2647-2655

Observação

Protocolos CMF ou TC: ver em “hormônio-responsivo”.

N Engl J Med. 2008;358(16):1663-71
Breast Cancer. 2014;23(2):261-5
Lancet. 2012; 379:432-44
J Clin Oncol. 2006;24:5381-7
J Clin Oncol. 2017;35(23):2647- 55

AC-T (GEICAM adaptado)

Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	DI
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Paclitaxel	100 mg/m ²	IV	Semanal
------------	-----------------------	----	---------

Administrar semanalmente por 8 semanas consecutivas.

Breast Cancer. 2016;23(2):261-5

A sequência AC seguido de T é classicamente usada nos estudos que investigam o benefício do antracíclico e do taxano nesse cenário, e tem apenas uma razão histórica. A inversão do esquema, iniciando com taxanos e seguindo com antraciclina, foi investigada em alguns estudos e não se identificou diferença em termos de sobrevida, sendo que alguns estudos em neoadjuvância mostraram melhor taxa de resposta patológica completa.

Ann Oncol. 2014 Jun;25(6):1079-85
J Clin Oncol. 2017;35;(15 suppl):e12112-e12112

B) HER2 positivo (HER2⁺)

Definição

Superexpressão (escore 3 por imuno-histoquímica) ou amplificação do gene *HER2* (ISH com razão HER2/CEP17 > 2,0 ou média de cópias de HER2 ≥ 6 sinais/célula).

J Clin Oncol. 2013;31:3997

Observação

De acordo com a Portaria SAS/MS n. 73, de 30 de janeiro de 2013, a liberação da APAC (Autorização para Procedimento de Alto Custo-Complexidade) para o tratamento adjuvante com trastuzumabe fica condicionada a estudo ISH demonstrando razão HER2/CEP17 ≥ 2,0 (independentemente do resultado de imuno-histoquímica ou média de sinais de HER2/célula).

Indicação

- LFN negativo: T ≥ T1b.
- LFN positivo: todos.

N Engl J Med. 2006;354(8):809

Escolha do regime de tratamento

Quimioterapia com trastuzumabe concomitante (trastuzumabe por 1 ano, sequencial à quimioterapia, poderá ser considerado em casos excepcionais).

- AC-TH.
- TCH: opção para pacientes com risco cardiovascular aumentado ou outra contraindicação absoluta/relativa ao uso de antracíclicos.
- TH: opção para pacientes com linfonodo negativo e tumor primário < 2 cm. Para pacientes com tumores entre 2 e 3 cm, essa é uma opção aceitável, embora tenha sido pouco representada no estudo.

Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD006243

N Engl J Med. 2005;353:1673-84

N Engl J Med. 2011;365:1273-83

N Engl J Med. 2015;372:134-41

AC-TH

Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	DI
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Paclitaxel*	80 mg/m ²	IV	Semanal
-------------	----------------------	----	---------

*Por 12 semanas [não há dados de segurança e eficácia do esquema GEICAM (100 mg/m² × 8) em associação com o trastuzumabe]

Trastuzumabe**	8 mg/kg (1ª dose - dose de ataque) 6 mg/kg a cada 21 dias - doses subsequentes
----------------	---

**Por 1 ano, iniciar junto com a primeira infusão de paclitaxel

TCH

Trastuzumabe*	8 mg/kg (1ª dose – dose de ataque) 6 mg/kg a cada 21 dias (doses subsequentes)		
Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

*Por 1 ano, iniciar junto com o primeiro ciclo.

TH

Paclitaxel*	80 mg/m ²	IV	Semanal
-------------	----------------------	----	---------

*Por 12 semanas.

Trastuzumabe**	8 mg/kg (1ª dose - dose de ataque) 6 mg/kg a cada 21 dias - doses subsequentes
----------------	---

**Por 1 ano, iniciar junto com a primeira infusão de paclitaxel.

C) Receptores hormonais positivos (RH⁺)

Definição

RE ≥ 1% (independente do *status* do RPg).

J Clin Oncol. 2010;28:2784.
Future Oncol. 2014;10(14):2293.

Pré-menopausa

HT isolada	QT seguida de HT
LFN negativo, T > 5 mm (pT1b) e ≤ 2 cm (pT1c) e todos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> Idade ≥ 35 anos Grau histológico I RE e RPg fortemente expressos* Ausência de invasão angiolinfática LFN negativo, ≤ 5 mm (pT1a)	LFN negativo, se os critérios para HT isolada não se aplicam LFN positivo – todos

HT: hormonioterapia; QT: quimioterapia. *Definido como ALLRED *score* ≥ 6 para o RE e RPg.

Observação

Levar em conta as comorbidades e extremos de biologia tumoral atípica (por exemplo: omissão da QT em tumores avançados, mas de perfil pouco quimiossensível).

Hormonioterapia

Tamoxifeno	20 mg/dia*
------------	------------

*Administrar por 5 anos.

Observações

Considerar 10 anos de hormonioterapia com tamoxifeno para pacientes que receberam 5 anos de tamoxifeno e permaneceram com função ovariana preservada.

Para pacientes com contraindicação ao tamoxifeno, considerar tratamento com supressão ovariana e inibidor de aromatase.

Pacientes que entrem em amenorreia após quimioterapia podem fazer *switch* para IA desde que > 48 anos, estradiol e FSH compatíveis com menopausa e que sigam monitorização desses valores pelo risco de retomar função ovariana induzida pelo IA.

Ann Oncol. 2013 Mar;24(3):674-9
Lancet. 2013;381:805
Breast Cancer Res. 2014;16:206
N Engl J Med. 2003;349(19):1793

Quimioterapia

- LFN negativo:
 - TC × 4 (alternativa: CMF × 6);
 - AC-T (esquema GEICAM adaptado) para tumores ≥ pT3 ou pT2 com fatores de risco.
- LFN positivo: AC-T (esquema GEICAM adaptado).

N Engl J Med. 2008;358:1663-71
J Natl Cancer Inst. 2008;100:805-14
J Clin Oncol. 2006;24(34):5381

TC

Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1

A cada 21 dias por 4 ciclos (ou por 6 ciclos, em casos excepcionais).

J Clin Oncol. 2006;24:5381

Em razão da alta taxa de neutropenia febril na comunidade, recomendamos profilaxia primária com filgrastim 300 mcg por 3 a 5 dias.

Support Care Cancer. 2015 Apr;23(4):1137-43

CMF D1 e D8

5-FU	600 mg/m ²	IV	D1 e D8
Metotrexato	40 mg/m ²	IV	D1 e D8
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1 e D8

A cada 28 dias por 6 ciclos.

Esquema D1 a cada 21 dias pode ser considerado em casos excepcionais.

J Clin Oncol. 2002;20:4621

Pós-menopausa

Considerar as comorbidades, idade e extremos de biologia tumoral atípica (por exemplo: omissão da QT em tumores avançados, mas de perfil pouco quimiossensível). Avaliar cautelosamente a indicação de quimioterapia adjuvante em pacientes com mais de 70 anos.

HT isolada	QT seguida de HT
LFN negativo: <ul style="list-style-type: none"> • todos os que não qualificam para QT seguida de HT LFN positivo e todos os abaixo: <ul style="list-style-type: none"> • Grau histológico I • RE e RPg fortemente expressos* • < 2 linfonodos acometidos 	LFN negativo se (qualquer um dos abaixo): <ul style="list-style-type: none"> • T > 1 cm (pT1c) e grau histológico 3 • T > 1 cm (pT1c) e fraca expressão de RE/RPg** • T > 2 cm (pT2) com fator de risco (grau histológico ≥ 2, fraca expressão de RE/RPg** ou presença de invasão angiolinfática) • T > 5 cm (pT3) LFN positivo se: <ul style="list-style-type: none"> • todos os que não qualificam para HT isolada

HT: hormonioterapia; QT: quimioterapia. *Definido como ALLRED *score* ≥ 6 para o RE e RPg. **Definido como ALLRED *score* < 6 para o RE ou fenótipo RE positivo e RPg negativo.

Hormonioterapia

Inibidor da aromatase (2-3 anos adicionais)	Letrozol 2,5 mg/dia, Anastrozol 1 mg/dia ou Exemestano 25 mg/dia
Tamoxifeno (por 2-3 anos)	20 mg/dia

Total de 5 anos de tratamento.

Como alternativas:

- Tamoxifeno por 5 anos para pacientes de muito baixo risco ou baixa expectativa de vida;
- Tamoxifeno por 2-3 anos seguido de IA por 2-3 anos (total de 5 anos).*

* Pacientes que entrem em amenorreia após quimioterapia podem fazer *switch* para IA desde que > 48 anos, estradiol e FSH compatíveis com menopausa e que sigam monitorização desses valores pelo risco de retomar função ovariana induzida pelo IA.

Ann Oncol. 2013 Mar;24(3):674-9

- IA por 5 anos para pacientes de com contraindicação ao tamoxifeno.

Eur J Cancer. 2013;49:1546

N Engl J Med. 2004;350:1081

N Engl J Med. 2009;361:766

Quimioterapia

- LFN negativo:
 - TC × 4 (alternativa: CMF × 6);
 - AC-T (esquema GEICAM adaptado) para tumores ≥ pT3 ou pT2 com fatores de risco.
- LFN positivo: AC-T (esquema GEICAM adaptado).

IV. TRATAMENTO NEOADJUVANTE

Seguir protocolo específico, desenvolvido em conjunto com a mastologia. Particularmente, todos os casos devem ser discutidos de modo multidisciplinar antes do início do tratamento.

J Clin Oncol. 2008;26(5):814
Cancer. 2004;100(12):2512-32

Quimioterapia

O tratamento recomendado é AC-T (esquema GEICAM adaptado) para todas as pacientes HER2 negativas. Para as pacientes HER2 positivas, o regime preferencial é AC-TH (ou alternativamente TCH).

Breast Cancer. 2014;23(2):261-5

Observação

De acordo com a Portaria SAS/MS n. 73, de 30 de janeiro de 2013, a liberação da APAC para o tratamento neoadjuvante com trastuzumabe fica condicionada apenas às neoplasias estágio III.

Radioterapia

Por definição, para todas as pacientes após tratamento neoadjuvante.

Hormonioterapia

Nas pacientes pós-menopausa, hormonioterapia com IA pode ser considerada na neoadjuvância em pacientes com tumores ricos em receptores hormonais. Essa opção costuma ficar reservada às pacientes sem condições de quimioterapia; entretanto, pacientes selecionadas podem apresentar boas respostas, podendo inclusive ser omitido quimioterapia adjuvante em casos selecionados. A duração ideal é desconhecida, comumente varia de 4 a 12 meses em função de diversos fatores.

JAMA Oncol. 2016;2(11):1477
J Natl Cancer Inst. 2008;100(19):1380-8

V. TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

A) EC IV ou recidiva de doença

Hormonioterapia

Apenas para tumores com expressão de receptores hormonais. Terapia de escolha para tratamento de primeira linha em doenças com forte expressão hormonal, na ausência de crise visceral ou doença rapidamente progressiva.

Pré-menopausa

- Pacientes em tratamento adjuvante com tamoxifeno ou término há menos de 1 ano:
 - ablação ou supressão ovariana (ooforectomia ou análogo de LHRH a cada 12 semanas)* + IA não esteroidal (letrozol 2,5 mg/dia ou anastrozol 1 mg/dia).

J Clin Oncol. 2010;28(16):2705
- Pacientes não expostas previamente à terapia antiestrogênica ou tratadas há mais de 1 ano, sem crise visceral:
 - ablação ou supressão ovariana (ooforectomia ou análogo de LHRH SC a cada 3 meses)* + tamoxifeno (TAM) 20 mg/dia, até progressão de doença;
 - ou tamoxifeno monoterapia.

J Natl Cancer Inst. 2000;92:903
J Clin Oncol. 2001;19:343
- Pacientes com terapia prévia com TAM há menos de 1 ano ou como primeira linha para doença metastática:
 - ablação ou supressão ovariana (ooforectomia ou análogo de LHRH SC a cada 3 meses)* + inibidor da aromatase (anastrozol 1 mg/dia ou letrozol 2,5 mg/dia ou exemestano 25 mg/dia).

* O método mais custo-eficaz em nosso meio é a ooforectomia cirúrgica.

J Clin Oncol. 2010;28(25):3917-21

Pós-menopausa

- Pacientes não expostas previamente a terapia antiestrogênica ou tratadas há mais de 1 ano:
 - inibidor (não esteroidal) da aromatase:
 - anastrozol 1 mg/dia, até progressão; ou
 - letrozol 2,5 mg/dia, até progressão; ou
 - tamoxifeno 20 mg/dia, até progressão.

Eur J Cancer. 2003;39(12):1684-9
J Clin Oncol. 2003;21(11):2101-9
- Pacientes com terapia prévia com TAM há menos de 1 ano:
 - inibidor de aromatase (não esteroidal), até progressão:
 - anastrozol 1 mg/dia; ou
 - letrozol 2,5 mg/dia.

Eur J Cancer. 2003;39(16):2318
- Pacientes com terapia prévia com IA (não esteroidal):
 - tamoxifeno (1ª escolha); ou
 - exemestano 25 mg/dia, até progressão.

Após progressão de doença com os todos os tratamentos prévios (IA não esteroideal, exemestano e tamoxifeno) em pacientes na pós-menopausa (ou sob supressão ovariana com análogo de LHRH) portadoras de neoplasia com expressão hormonal > 10% das células, ECOG ≤ 2, expectativa de vida > 3 meses e ausência de crise visceral:

Fulvestranto	500 mg	IM	a cada 28 dias (dose de ataque de 500 mg no D1 e D15)
--------------	--------	----	---

J Clin Oncol. 2008;26(10):1664

J Natl Cancer Inst. 2014;106(1)

Quimioterapia

Para pacientes com tumores com doença rapidamente progressiva ou hormônio resistente.

A quimioterapia paliativa aumenta a sobrevida de pacientes com doença metastática. Não há evidências claras se a quimioterapia combinada é superior à monoquimioterapia (droga única) sequencial.

O tratamento contínuo não se associa a benefício claro e a opção de 6 ciclos seguido de interrupção e reinício somente quando houver progressão da doença, é aceitável.

N Engl J Med. 1991;325:1342

Deve-se considerar a extensão da doença, a presença de comorbidades, a qualidade de vida das pacientes ao se indicar o tratamento.

O uso de tratamentos quimioterápicos de 4ª linha, ou posterior, será restrito às seguintes condições (todas devem se aplicar):

- resposta à última e/ou penúltima linha de quimioterapia (definida como não progressão da doença em 6 meses);
- ECOG PS 0-1;
- ausência de doença conhecida no SNC (exceto se esta estiver bem controlada por outros métodos como cirurgia e/ou RT);
- funções orgânicas preservadas;
- a paciente deve ter condições de iniciar o tratamento ambulatorialmente.

Pacientes não tratados previamente com antraciclina e sem contraindicações para seu uso (cardiopatia)

AC

Doxorubicina	60 mg/m ²	IV	D1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1

A cada 21 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2000;18(12):2385-94

Antraciclina e taxano

Pode ser opção para pacientes com doença visceral rapidamente progressiva, quando o objetivo é resposta máxima, pois a paciente pode ter deterioração do quadro clínico, que não permita tratamento adicional.

Doxorubicina	60 mg/m ²	IV	D1
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV 3 horas	D1

A cada 21 dias por 6 ciclos.

Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1
Metotrexato	40 mg/m ²	IV	D1
5-fluorouracil	600 mg/m ²	IV	D1

A cada 21 dias.

Pacientes previamente expostos a antraciclina

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV 3 horas	D1
------------	-----------------------	------------	----

A cada 21 dias.

Paclitaxel semanal	80 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
--------------------	----------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1
-----------	----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Cancer Treat Rev. 2010;36(1):69

Alternativa para pacientes com doença visceral rapidamente progressiva e/ou altamente sintomática

Carboplatina	AUC 2	IV	D1, D8 e D15
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15

A cada 28 dias.

Progressão de doença após taxano, em pacientes previamente expostos a antraciclina

Capecitabina	2.500 mg/m ² /dia (1.250 mg/m ² , 12/12 horas)	VO 12/12 horas	D1 a D14
--------------	--	-------------------	----------

A cada 21 dias. Considerar dose inicial de 2 g/m²/dia em pacientes > 65 anos ou com nefropatia.

Eur J Cancer. 2004;40(4):536.

Vinorelbina	20 a 25 mg/m ²	IV	D1 e D8
-------------	---------------------------	----	---------

A cada 21 dias.

Lancet Oncol. 2007;8(3):219

Vinorelbina oral	60 mg/m ² no primeiro ciclo, e se não apresentar toxicidade medular G3 ou G4, aumentar para 80 mg/m ² nos ciclos seguintes	VO	D1 e D8
------------------	--	----	---------

A cada 21 dias.

Cancer Treat Rev. 2012;38(2):120-6

Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
-------------	-------------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

Breast Cancer Res Treat. 2005;90(3):215

*Progressão após dois ou mais esquemas de quimioterapia (e bom estado geral)**Cisplatina + vinorelbina*

Cisplatina	30 mg/m ²	IV	D1 e D8
Vinorelbina	25 mg/m ²	IV	D1 e D8

A cada 21 dias.

Cisplatina + gencitabina

Cisplatina	30 mg/m ²	IV	D1 e D8
Gencitabina	750 mg/m ²	IV	D1 e D8

A cada 21 dias.

Cisplatina monoterapia

Cisplatina monoterapia	75 mg/m ²	IV	D1
------------------------	----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Carboplatina monoterapia

Carboplatina	AUC 6	IV	D1
--------------	-------	----	----

A cada 21 dias.

CMF IV

Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1
Metotrexato	40 mg/m ²	IV	D1
5-fluorouracil	600 mg/m ²	IV	D1

Recidiva de doença HER2(+) sem tratamento prévio para o cenário metastático

O tratamento com pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel pode ser a opção de tratamento de primeira linha para pacientes com amplificação do gene *HER2*

identificado pelos métodos reconhecidos para tal, e que tenham condição clínica de se submeter ao referido tratamento, considerando *performance status* e condição cardíaca. Considerar suspensão do docetaxel após 6-8 ciclos.

A discussão para implementação do duplo bloqueio está prevista na portaria n. 57 de 04 de dezembro de 2017, emitida pelo Ministério da Saúde, e tem o prazo de 180 dias para implementação. Até o fechamento da edição deste manual, ainda não havia regulamentação de número de procedimento para solicitação de APAC para tal procedimento.

Pertuzumabe	840 mg de ataque seguido de 420 mg de manutenção	IV	DI
Trastuzumabe	8 mg/kg de ataque seguido de 6 mg/kg de manutenção	IV	DI
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

N Engl J Med. 2012;366(2):109-19

Progressão de doença HER2(+)

- Priorizar estudo clínico.
- Os tratamentos quimioterápicos considerados anteriormente podem ser opção nesse momento.

Inibidores de osteólise

Para pacientes com metástases ósseas:

Pamidronato	90 mg	IV em 2 horas	ou
Zoledronato	4 mg	IV em 15 minutos	

A cada 3 meses.

Observação

Raramente há indicação de continuidade do tratamento com inibidor da osteólise após 2 anos de tratamento ininterrupto.

JAMA. 2017;317(1):48-58

VI. SEGUIMENTO

- Exame clínico e anamnese periódica.
- Mamografia anual.
- Exames laboratoriais e de imagem, conforme necessidade.

J Clin Oncol. 2006;24:5091-97

VII. INDICAÇÕES DE EXAMES ESPECIAIS

A) Ecocardiograma transtorácico

- Sempre: antes do trastuzumabe, assim como 12 e 24 semanas após início do tratamento.
- Antes de antraciclina: se fatores de risco cardiovasculares e/ou sintomas suspeitos.

B) Densitometria óssea

- Solicitar antes de iniciar tratamento adjuvante com inibidor da aromatase e, posteriormente, cada 2 anos ou conforme indicado.

C) Ultrassonografia transvaginal

- Para pacientes usando tamoxifeno: não está indicada. Fazer somente exame ginecológico de rotina.

Câncer Ginecológico

I. COLO UTERINO

CID C53

I. Exames para estadiamento

Para todas as pacientes:

- exame físico, incluindo ginecológico e retal;
- radiografia ou tomografia de tórax;
- hemograma, função renal, função hepática, eletrólitos (incluindo cálcio) e DHL.

No estadiamento clínico IB ou superior:

- ressonância magnética de pelve, sempre que disponível, ou tomografia de pelve;
- ressonância magnética de abdome ou tomografia de abdome superior;
- cistoscopia e retossigmoidoscopia, se houver suspeita de infiltração de bexiga ou reto, respectivamente.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Categorias	Estádio	
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasor)
TI	I	Carcinoma da cérvix confinado ao útero (extensão ao corpo deve ser desprezada)
T1a	IA	Carcinoma invasor; diagnosticado somente pela microscopia Todas as lesões visíveis macroscopicamente – mesmo com invasão superficial – são T1b/estádio IB
T1a1	IA1	Invasão estromal de até 3 mm em profundidade e 7 mm ou menos de extensão horizontal

(continua)

(continuação)

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Categorias	Estádio	
T1a2	IA2	Invasão estromal maior que 3 mm e até 5 mm em profundidade com uma extensão horizontal de 7 mm ou menos
T1b	IB	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1a2/IA2
T1b1	IB1	Lesão clinicamente visível com 4 cm ou menos em sua maior dimensão
T1b2	IB2	Lesão clinicamente visível com mais de 4 cm em sua maior dimensão
T2	II	Tumor que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
T2a	IIA	Sem invasão do paramétrio
T2b	IIB	Com invasão do paramétrio
T3	III	Tumor que se estende à parede pélvica, compromete o terço inferior da vagina, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T3a	IIIA	Tumor que compromete o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
T3b	IIIB	Tumor que se estende à parede pélvica, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T4	IVA	Tumor que invade a mucosa vesical ou retal, ou que se estende além da pélvis verdadeira
M1	IVB	Metástase à distância

*Os estádios da FIGO têm por base o estadiamento proveniente do exame ginecológico. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica.

Modificações AJCC, 2017

- Subdividiu T2a em tumores ≤ 4 cm (T2a1 – EC IIA1) ou > 4 cm (T2a2 – EC IIA2).
- T: tumor primário.
- N: linfonodos regionais.
- NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0: ausência de metástase em linfonodo regional.
- N1: metástase em linfonodo regional.
- M: metástase à distância.
- MX: presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
- M0: ausência de metástase à distância.
- M1: metástase à distância.

Grupamento por estádios			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IA1	T1a1	N0	M0
Estádio IA2	T1a2	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio IB1	T1b1	N0	M0
Estádio IB2	T1b2	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b	Qualquer N	M0
Estádio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Modificações AJCC, 2017

- Surgimento do estágio IIA1 (T2a1) e estágio IIA2 (T2a2).

III. Tratamento – histologia de células escamosas

Estádio IA1

- Conização para as que desejarem manter a fertilidade.

N Engl J Med. 1996;334:1030-8

- Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, se invasão maior que 3 mm ou invasão linfática ou vascular.

Gynecol Oncol. 1989;36:314

Estádios IA2 e IB1 microscópico, pequeno volume (< 4 cm)

- Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica.
- Indicação de RDT ou quimiorradioterapia adjuvante conforme critérios abaixo.

Alternativa terapêutica

Quimiorradioterapia definitiva com:

Cisplatina	40 mg/m ²	IV	Semanal
------------	----------------------	----	---------

Iniciando no D1 da radioterapia por 6 semanas. Dose total: mínimo de 200 mg/m².

Estádios IB1 macroscópico, IB2 e IIA < 4 cm

- Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica e para-aórtica.
- Indicação de RDT ou quimiorradioterapia adjuvante conforme critérios abaixo.

Alternativa terapêutica

Quimiorradioterapia definitiva: radioterapia externa e braquiterapia associadas a:

Cisplatina	40 mg/m ²	IV	Semanal
------------	----------------------	----	---------

Iniciando no D1 da radioterapia por 6 semanas. Dose total: mínimo de 200 mg/m².

Tratamento adjuvante em estádios IA, IB1, IIA < 4 cm, células escamosas, risco intermediário ou alto

RDT adjuvante caso haja critérios de risco intermediário:

Invasão vascular ou linfática	Invasão estromal	Tamanho do tumor
Positiva	Terço profundo	Qualquer tamanho
Positiva	Terço médio	≥ 2 cm
Positiva	Terço superficial	≥ 5 cm
Negativa	Terço profundo ou médio	≥ 4 cm

Gynecol Oncol. 1999;73(2):177

Quimiorradioterapia adjuvante caso haja critérios de alto risco:

- comprometimento de linfonodos pélvicos;
- margens cirúrgicas comprometidas;
- comprometimento microscópico de paramétrio.

J Clin Oncol. 2000;18:1606

Em pacientes com contraindicação para cisplatina

Carboplatina	AUC 2	IV	Semanal
--------------	-------	----	---------

Iniciando no D1 da radioterapia por 6 semanas.

Gynecol Oncol. 2003;89:499-503

Carboplatina	60 mg/m ²	IV	Semanal
--------------	----------------------	----	---------

Iniciando no D1 da radioterapia por 6 semanas.

Am J Clin Oncol. 1996;19:317-21

Estádios IB2, IIA > 4 cm, localmente avançado células escamosas

Quimiorradioterapia: radioterapia externa e braquiterapia associado a cisplatina 40 mg/m² semanal, iniciando no D1 da radioterapia por 6 semanas. Total mínimo de 200 mg/m².

Cisplatina	40 mg/m ²	IV	Semanal
------------	----------------------	----	---------

Iniciando no D1 da radioterapia por 6 semanas.

N Engl J Med. 1999;340:1154-61

N Engl J Med. 1999;340(15):1137-43

J Clin Oncol. 2005;23:8289

J Clin Oncol. 2002;20:966-72

Observação

Se contraindicação para cisplatina, carboplatina como indicado anteriormente.

Estádios IVB ou recidiva sistêmica

Primeira linha para doença metastática ou para aqueles que recidivam após ter quimiorradioterapia exclusiva.

O tratamento da doença metastática pode ser feito com quimioterapia exclusiva ou combinada com radioterapia (para controle alógico e de sangramento).

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	DI
Paclitaxel	135 mg/m ²	IV 3 horas	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2004;22:3113-9

Alternativas em pacientes previamente expostos a cisplatina

Carboplatina	AUC5	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2015;33:2129-35

Em pacientes previamente tratadas com radioterapia pélvica, prescrever paclitaxel com dose reduzida (135 mg/m²), a fim de reduzir a mielotoxicidade e melhorar a tolerância.

Alternativas em pacientes debilitados e opções para tratamento de segunda linha

No tratamento de segunda linha sempre considerar inclusão das pacientes em estudos clínicos.

Cisplatina	50 mg/m ²	IV 1 hora	DI
------------	----------------------	-----------	----

A cada 21 ou 28 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1985;3:1079.

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Vinorelbina	30 mg/m ²	IV	DI, D8
-------------	----------------------	----	--------

A cada 21 dias.

Gynecol Oncol. 2004;92:639

Gencitabina	800 mg/m ²	IV	D1, D8, D15
-------------	-----------------------	----	-------------

A cada 28 dias.

Gynecol Oncol. 2000;76:204-7

Topotecano	3 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
------------	---------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

Modificado de: Med Oncol. 2009;26(2):210-4

Observação

Se contraindicação para cisplatina, carboplatina como indicado anteriormente.

IV. Histologias menos frequentes

- Adenocarcinoma: o tratamento clínico é superponível ao de células escamosas. Não indicamos a conização, em função da multifocalidade das lesões e consequente dificuldade na avaliação das margens.
- Carcinomas neuroendócrinos: doença agressiva, não deve ser tratada com cirurgia exclusiva. A quimioterapia adjuvante ou paliativa deve ser semelhante à dos carcinomas neuroendócrinos de alto grau (pulmão).

V. Seguimento

- Exame físico e ginecológico trimestral nos 3 primeiros anos.
- Radiografia ou tomografia de tórax e tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome e pelve a cada 6 meses, nos 3 primeiros anos.

2. VAGINA

I. Exames de estadiamento

- Exame físico e ginecológico.
- Radiografia ou tomografia de tórax.
- Hemograma, função renal, fosfatase alcalina e eletrólitos (incluindo cálcio).
- Tomografia ou ressonância magnética de abdome e pelve.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Tumor primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	I	Tumor confinado à vagina
T2	II	Tumor invade tecidos paravaginais, mas não se estende à parede pélvica
T3	III	Tumor que se estende à parede pélvica

(continua)

(continuação)

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
T4	IVA	Tumor invade a mucosa vesical ou retal, e/ou se estende além da pélvis verdadeira. A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para classificar um tumor como T4
Linfonodos regionais		
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	IVB	Presença de metástase em linfonodos pélvicos ou inguinais
Metástases à distância		
MX		Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0		Ausência de metástases à distância
Metástases à distância		
M1	IVB	Presença de metástases à distância (inclui metástases para linfonodos pélvicos)

*Os estádios da FIGO têm por base o estadiamento proveniente do exame ginecológico. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica.

Modificações AJCC, 2017

- Subdividiu T1 e T2 em tumores ≤ 2 cm (T1a ou T2a) ou > 2 cm (T1b ou T2b).
- Considera linfonodos pélvicos ou inguinais (N1) como EC III e não IVb.

III. Tratamento

Estádios I e II

- Radioterapia + braquiterapia ou cirurgia exclusiva.
- Tratamento dos estádios I e II de câncer vaginal primário com radioterapia externa e braquiterapia em altas doses pode produzir altas taxas de resposta, controle local e sobrevida com complicações mínimas.
- Considerar quimioterapia concomitante a radioterapia em tumores > 4 cm.

Gynecol Oncol. 1993;51(1):67-71

Radiother Oncol. 2007;85:362-370

FIGO Annual Report, Vol. 26

Radiat Oncol. 2008;3:7

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(1):138

Estádios III e IVA

Radioterapia e braquiterapia concomitante a quimioterapia baseada em:

Cisplatina	40 mg/m ²	IV	Semanal
------------	----------------------	----	---------

Durante a radioterapia, por 6 semanas.

FIGO Annual Report, Vol. 26

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(1):138-47

Alternativa

Para pacientes que apresentam contraindicação para o uso de cisplatina:

Carboplatina	AUC 2	IV	Semanal
--------------	-------	----	---------

Durante a radioterapia, por 6 semanas.

Estádio IVB (somente aquelas sem comorbidades graves e bom PS)

1ª linha

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	DI
------------	----------------------	----	----

A cada 21 ou 28 dias.

Gynecol Oncol. 1986;23:101-4

Recidiva local

Pode haver altas taxas de resposta utilizando braquiterapia em altas doses. Um trabalho retrospectivo apresentou toxicidade tardia importante no grupo previamente irradiado.

Radiation Oncology. 2015 Nov 1;93(Issue 3, Supplement):E287

IV. Adenocarcinoma de vagina (Bulky)

Quimioterapia neoadjuvante com:

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	Semanal, por 9 semanas
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Semanas 1, 4 e 7

Seguido de histerectomia radical + radioterapia para aquelas com fatores de risco detectados à cirurgia ou radioterapia exclusiva para as inoperáveis.

Modificado de: Gynecol Oncol. 1997;64(3):431-5

V. Seguimento

- Mensal por 3 meses: inspeção da vagina.
- Trimestral por 9 meses: inspeção local e vaginoscopia.
- Semestral por 2 anos: inspeção local e vaginoscopia.

3. VULVA

I. Exames de estadiamento

- Exame pélvico, ginecológico e retal.
- Tomografia computadorizada de abdome e pelve.
- Radiografia ou tomografia de tórax.
- Hemograma, dosagem de cálcio, função hepática e renal.
- Linfonodo sentinela, se possível.

J Clin Oncol. 2000;18:2811

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Tumor primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	I	Tumor confinado à vulva
T1a	IA	Tumor confinado à vulva ou períneo, 2 cm ou menos em sua maior dimensão e com invasão estromal não superior a 1 mm
T1b	IB	Tumor confinado à vulva ou períneo, > 2 cm em sua maior dimensão e com invasão estromal superior a 1 mm
T2	II	Tumor de qualquer tamanho com extensão a estruturas perineais adjacentes (1/3 distal da uretra, 1/3 distal da vagina e envolvimento anal)
T2	III	Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão a estruturas perineais adjacentes (1/3 distal da uretra, 1/3 distal da vagina e envolvimento anal) com linfonodo inguinfemoral positivo
T3	IVA	Tumor de qualquer tamanho com disseminação por contiguidade para 2/3 proximal da uretra, 2/3 proximal da vagina, mucosa retal, mucosa vesical ou fixado em osso pélvico
T3	IVB	Qualquer metástase à distancia, incluindo linfonodo pélvico
Linfonodos regionais		
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1a	IIIAi	Um ou dois linfonodos regionais < 5 mm
N1b	IIIAii	Um linfonodo regional ≥ 5 mm
N2a	IIIBi	Três ou mais linfonodos regionais < 5 mm
N2b	IIIBii	Dois ou mais linfonodos regionais ≥ 5 mm
N2c	IIIC	Linfonodos regionais com acometimento extracapsular
N3	IVa	Metástase linfonodal regional fixa ou ulcerada
Metástases à distância		
MX		Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0		Ausência de metástases à distância
M1	IVB	Presença de metástases à distância (inclui metástases para linfonodos pélvicos)

*Os estádios da FIGO têm por base os estadiamento proveniente do exame ginecológico. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica.

Observação

Essa classificação não se aplica para o melanoma de vulva.

III. Tratamento

EC IA

Ressecção local com margens cirúrgicas de 2 cm.

EC IB e II

Tratamento cirúrgico com excisão local radical do tumor ou vulvectomia, com margens cirúrgicas de 2 cm e dissecação dos linfonodos inguinais bilaterais.

Caso linfonodo positivo, tumores maiores que 4 cm ou margens comprometidas. Considerar radioterapia adjuvante.

The Cochrane Library. 2007;Issue 4

Obstet Gynecol. 1986;68(6):733-40

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;29(5):989-98

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38(2):381-9

EC III e IVA

Em pacientes com doença localmente avançada e irresssecável, recomendamos quimiorradioterapia neoadjuvante. Se houver boa resposta ao tratamento e o tumor se tornar ressecável, sugerimos excisão do leito tumoral e linfonodos inguinais caso não haja resposta completa linfonodal.

Caso haja resposta completa confirmada por biópsia, discutir seguimento exclusivo.

The Cochrane Library 2007;Issue 4

1ª opção

Cisplatina	40 mg/m ²	IV	Semanal
------------	----------------------	----	---------

Durante a radioterapia.

Alternativa

Para pacientes que apresentam contraindicação para o uso de cisplatina:

Carboplatina	AUC 2	IV	Semanal
--------------	-------	----	---------

Durante a radioterapia.

EC IVB

Vide câncer de colo uterino EC IVB.

Câncer de vulva com recidiva locorregional em área não irradiada

Quimiorradioterapia ou radioterapia isolada para aquelas pacientes com comorbidades importantes.

Câncer de vulva com recidiva locorregional em área previamente irradiada

Avaliação da cirurgia para exenteração pélvica.

Gynecol Oncol. 1995;58:202
The Cochrane Library. 2007;Issue 4**IV. Seguimento**

Exame físico trimestral nos primeiros 2 anos, seguido de exame semestral do 3º ao 5º ano.

4. SARCOMAS UTERINOS**CID** C54**I. Exames de estadiamento**

- Hemograma, função renal, fosfatase alcalina.
- Tomografia computadorizada de abdome, pelve e tórax, ou ressonância magnética de pelve, se disponível.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Categorias TNM*	Estádios da FIGO*	Definições
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a	IA	Tumor ≤ 5
T1b	IB	Tumor > 5
T2	II	Extensão além do útero na pelve
T2a	IIA	Comprometimento de anexos
T2b	IIB	Comprometimento de outros tecidos pélvicos
T3 e/ou N1	III	Tumor infiltra tecidos abdominais
T3a	IIIA	Comprometimento de um sítio
T3b	IIIB	Comprometimento de mais de um sítio
N1	IIIC	Metástase para linfonodos regionais
T4	IVA	Tumor que invade a mucosa vesical e/ou intestinal
M1	IVB	Metástase à distância (excluindo anexos, pelve e tecidos abdominais)

*Os estádios da FIGO têm por base o estadiamento proveniente do exame ginecológico. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica.

Tipos mais comuns de sarcoma uterino

- Leiomiossarcoma (30%).
- Sarcoma do estroma endometrial (15%).

III. Tratamento

Sarcoma do estroma endometrial

Baixo grau

Estadiamentos patológicos I e II

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica.

Gynecol Oncol. 2005;96:402

Estadiamentos patológicos III a IVA

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica, seguido de radioterapia pélvica adjuvante, demonstrou diminuição das taxas de recorrência local, porém, não evidenciou aumento na sobrevida global.

Int J Gynecol Cancer. 2003;13(4):528-31

Estádio IVB

1ª linha

Acetato de megestrol	160 mg/dia	VO	Contínuo
----------------------	------------	----	----------

Int J Clin Oncol. 2010;15(2):179-83

2ª linha

Letrozol	2,5 mg/dia	VO	Contínuo
----------	------------	----	----------

Int J Gynecol Cancer. 2012;22(6):1006-12

Avaliar na recidiva a indicação de ooforectomia bilateral, se cirurgia ao diagnóstico tiver sido apenas histerectomia simples.

Alto grau

Estadiamento patológico I

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica, seguida de radioterapia pélvica.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44:47-52

Eur J Cancer. 2008;44:808-18

Estadiamentos patológicos II a IVa

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica, seguido de quimioterapia. Radioterapia pélvica para estágio II.

Eur J Cancer. 2008;44:808-18

Esquema quimioterápico

Ifosfamida	1.500 mg/m ²	IV	D1 a D5
Mesna	1.500 mg/m ²	IV	D1 a D5
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 e D2

A cada 21 dias por 4 ciclos. Filgrastima profilático, 300 mcg/SC/dia/5 dias.

Adaptado de: Gynecol Oncol. 1997;64:265

*Estádio IVB**1ª linha*

Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	D1
---------------	----------------------	----	----

A cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.

Lancet Oncol. 2017;18:1397-1410

Ifosfamida	1.500 mg/m ²	IV	D1 a D5
Mesna	1.500 mg/m ²	IV	D1 a D5
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 e D2

A cada 21 dias por 4 ciclos. Filgrastima profilático, 300 mcg/dia, SC por 5 dias.

Adaptado de Gynecol Oncol. 1997;64:265

2ª linha

Gencitabina	900 mg/m ²	IV	D1 e D8
Docetaxel	100 mg/m ²	IV	D8

A cada 21 dias, associados a filgrastima, 300 mcg, SC do D9 ao D15.

Gynecol Oncol. 2008;109:323

Pacientes com comorbidades importantes e/ou baixa performance

Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	D1
---------------	----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Cancer. 1983;52(4):626-32

Ifosfamida	1.500 mg/m ²	IV	D1 a D5
Mesna	1.500 mg/m ²	IV	D1 a D5

A cada 21 dias.

Obstet Gynecol. 1996;87:747

Leiomiossarcoma

Estadiamento patológico IA a IVA

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral com ou sem linfadenectomia pélvica.
- Não foi demonstrado benefício de radioterapia pélvica adjuvante nesse subtipo.
- Considerar quimioterapia adjuvante com gencitabina e docetaxel nas pacientes com ótimo KPS e tumores EC II a IV.

Gynecol Oncol. 2009;112:563

Estádio IVb

1ª linha

Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	D1
---------------	----------------------	----	----

A cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.

Lancet Oncol. 2017;18:1397-1410

2ª linha

Gencitabina	900 mg/m ²	IV	D1 e D8
Docetaxel	100 mg/m ²	IV	D8

A cada 21 dias, associados a filgrastima, 300 mcg, SC do D9 ao D15.

Gynecol Oncol. 2008;109:323

IV. Seguimento

- Exame físico a cada 3 meses por 2 anos, após a cada 6 a 12 meses.
- Radiografia de tórax anual.
- Tomografia computadorizada de abdome e pelve ou ressonância magnética, se disponível.
- Não há benefício na solicitação de marcadores tumorais.

Int J Gynecol Cancer. 1994;4:156

5. ENDOMÉTRIO

I. Exames de estadiamento

- Exame pélvico ginecológico e retal.
- Hemograma completo, fosfatase alcalina, creatinina, ureia, CA125.
- Radiografia ou tomografia de tórax.
- Tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de abdome e pelve na suspeita de doença localmente avançada/metastática.
- Cistoscopia e retossigmoidoscopia na suspeita de invasão vesical ou de retossigmoide.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Categorias TNM*	Estádios da FIGO*	Definições
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a	IA	Tumor confinado ao endométrio ou invasão < 50% do miométrio
T1b	IB	Tumor que invade 50% ou mais do miométrio
T2	II	Tumor que invade estroma cervical, mas não se estende além do útero**
T3 e/ou N1 ou N2	III	Disseminação local e/ou regional, como especificado em T3a, T3b e N1, e N2
T3a	IIIA	Tumor que compromete a serosa e/ou os anexos (extensão direta ou metástase)
T3b	IIIB	Comprometimento vaginal ou parametrial (extensão direta ou metástase)
N1	IIIC1	Metástase para linfonodos pélvicos
N2	IIIC2	Metástase para linfonodos para-aórticos
T4	IVA	Tumor que invade a mucosa vesical e/ou intestinal
M1	IVB	Metástase à distância (excluindo metástase para a vagina, serosa pélvica, anexos ou linfonodos para-aórticos)

*Os estádios da FIGO têm por base o estadiamento proveniente do exame ginecológico. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica. **O comprometimento glandular exclusivo deve ser considerado estágio I.

- G1: tumores bem diferenciados.
- G2: tumores moderadamente diferenciados.
- G3: tumores indiferenciados.

III. Tratamento

A) Adenocarcinoma endometriode

Risco baixo – tumores Grau I e restritos ao endométrio

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica.

Risco intermediário baixo – tumores restritos ao útero, mas que invadem miométrio (EC IA ou IB) ou tumores que apresentem invasão do estroma cervical (EC II)

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica.
- Braquiterapia e/ou radioterapia pélvica.

Risco intermediário alto – tumores restritos ao útero, mas que invadem miométrio (EC IA ou IB) ou tumores que apresentem invasão do estroma cervical (EC II), com os seguintes fatores de risco:

- 1/3 de invasão miometrial;
- tumores G2 ou G3;
- presença de invasão angiolinfática.

São consideradas pacientes com risco intermediário alto:

- qualquer idade, caso tenham os 3 fatores de risco;
 - entre 50 e 69 anos com 2 fatores de risco;
 - se > 70 anos com 1 fator de risco.
- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica.
 - Braquiterapia e/ou radioterapia pélvica.
 - Considerar quimioterapia sistêmica adjuvante, 4 a 6 ciclos.

Risco alto – tumores EC III independente do grau histológico ou histologia. Também são considerados de alto risco os carcinomas serosos ou de células claras em qualquer estadiamento

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica.
- Quimioterapia sistêmica adjuvante, 6 ciclos.
- Considerar braquiterapia e/ou radioterapia pélvica pelo aumento em controle local.

Obstet Gynecol. 1980;56(4):419-27

Lancet. 2000;356(9232):853-4

Gynecol Oncol. 2004;92:744-751

J Clin Oncol. 2006;24(1):36-44

J Clin Oncol. 2007;25(18S):274s, abst 5503

Esquemas de quimioterapia adjuvante:

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
Carboplatina	AUC 5	IV	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

Ou

Cisplatina	60 mg/m ²	IV	DI
Docetaxel	70 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

Ou

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	DI
Doxorrubicina	45 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2017 May 20;35(15 suppl):5503-5503 (modificado)

*Estádio IVB ou recidiva irressecável**Quimioterapia paliativa – 1ª linha*

Carboplatina	AUC 5	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	DI
Doxorrubicina	45 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Quimioterapia paliativa – 2ª linha

Pacientes que não apresentaram progressão a platina e que apresentaram recidiva após 6 meses do final da primeira linha devem ser reexpostos a esquema contendo platina.

Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	DI
---------------	----------------------	----	----

A cada 21 dias para pacientes não candidatas a reexposição à platina.

J Clin Oncol. 2001;19:4048-53

J Clin Oncol. 2004;22:3902-8

Int J Gynecol Cancer. 2013;23:929-34

Hormonioterapia paliativa – 1ª linha

Indicada para pacientes com receptor hormonal positivo:

Acetato de megestrol	160 mg/dia	VO	Contínuo
----------------------	------------	----	----------

Ou

Acetato de megestrol	160 mg/dia	VO	3 semanas intercalando com tamoxifeno 40 mg/dia, VO, por 3 semanas
----------------------	------------	----	--

Gynecol Oncol. 2004;92(1):10

J Clin Oncol. 1999;17(6):1736-44

Observação

Após a primeira linha de tratamento avaliar a possibilidade da inclusão em ensaios clínicos.

B) Carcinossarcoma

Estádios I a IVA

- Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica, seguido de quimioterapia.
- Radioterapia pélvica + braquiterapia nos estádios I, II e II.
- Quimioterapia sistêmica adjuvante, conforme carcinomas de endométrio de histologia desfavorável.

Eur J Cancer. 2008;44:808-18

Doença recorrente ou metastática (IVB)

1ª linha

Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias. Favorecemos o uso deste esquema pelo melhor perfil de toxicidade.

Gynecol Oncol. 2004;94:774

Ou

Ifosfamida	1.500 mg/m ²	IV	DI a D4
Mesna	1.500 mg/m ²	IV	DI a D4
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	DI a D4

A cada 21 dias.

Gynecol Oncol. 2000;79:147-53

Para pacientes idosas ou com comorbidades realizar monoterapia com platina, paclitaxel ou ifosfamida.

IV. Seguimento

- Exame clínico a cada 3 a 6 meses por 2 anos e após anualmente.
- Citologia oncológica vaginal a cada 6 meses por 2 anos e após anualmente.
- Radiografia de tórax anualmente e CA125 a cada visita, se elevado ao diagnóstico.
- Tomografia computadorizada e ressonância magnética, quando clinicamente indicado.

6. OVÁRIO**CID** C56**Câncer epitelial de ovário**

O tratamento será o mesmo para câncer epitelial primário de ovário, peritônio e tuba uterina.

I. Classificação

Aplicável para as neoplasias epiteliais malignas, incluindo aquelas de baixo potencial de malignidade. Os cânceres não epiteliais também podem ser classificados usando esse esquema. Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

II. Exames de estadiamento

- Radiografia ou tomografia computadorizada de tórax.
- Tomografia computadorizada de abdome superior e pelve.
- Ultrassonografia transvaginal, quando necessário.
- CA 125.
- CEA em portadoras de adenocarcinoma mucinoso.
- Punção de derrame pleural e citologia oncótica se houver derrame pleural.
- Citologia oncótica de ascite, quando presente.
- Função renal, hepática e hemograma completo.

III. Estadiamento (AJCC, 2010)

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Tumor primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
T1	I	Tumor limitado aos ovários (um ou ambos)
T1a	IA	Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em líquido ascítico ou lavados peritoneais**
T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovários; cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais**

(continua)

(continuação)

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
T1c	IC	Tumor limitado a um ou ambos ovários com qualquer um dos seguintes achados: cápsula rompida, tumor na superfície ovariana, células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T2	II	Tumor que envolve um ou ambos os ovários, com extensão pélvica
T2a	IIA	Extensão e/ou implante no útero e/ou tuba uterina e/ou ovários
T2b	IIB	Extensão para outros tecidos pélvicos
T2c	IIC	Extensão pélvica (2a ou 2b), com células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T3 e/ou N1	III	Tumor que envolve um ou ambos os ovários com metástase peritoneal fora da pélvis, confirmada microscopicamente e/ou metástase em linfonodo regional
Tumor primário		
T3a	IIIA	Metástase peritoneal microscópica, além da pélvis
T3b	IIIB	Metástase peritoneal macroscópica, além da pélvis, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T3c e/ou N1	IIIC	Metástase peritoneal, além da pélvis, com mais de 2 cm em sua maior dimensão, e/ou metástase em linfonodo regional
M1	IV	Metástase à distância, exclui metástase peritoneal
Linfonodos regionais***		
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1		Presença de metástase em linfonodos regionais
Metástases à distância****		
MX		Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0		Ausência de metástases à distância
M1		Presença de metástases à distância (exclui metástases peritoneais)

*Os estádios da FIGO têm por base os estadiamentos cirúrgicos. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica. **A presença de ascite não maligna não é classificada. A presença de ascite não modifica o estágio, a menos que células malignas estejam presentes. Metástases em cápsula hepática: T3/estádio III, metástases em parênquima hepático: M1/estádio IV. Derrame pleural precisa ter citologia oncológica positiva para ser considerado M1/estádio IV. ***Os linfonodos regionais são os hipogástricos (obturadores), ilíacos comuns, ilíacos externos, sacrais laterais, para-aórticos e inguinais. **** Exclui metástases peritoneais.

Modificações AJCC, 2017

- Subdividiu T1c em: T1c1 derramamento cirúrgico, T1c2 ruptura de cápsula antes da cirurgia e T1c3 presença de células malignas no lavado peritoneal.
- Subdividiu N1 em: N1a (ECIIIA1i) se metástase linfonodal menores que 10 mm ou N1b (ECIIIA1ii) se metástase linfonodal maior que 10 mm. E considera T3a como ECIIIA2.
- Subdividiu M1 em: M1a (ECIVa) se metástase pleural ou M1b (ECIVb) se metástase em parênquima hepático e esplênico, metástase em órgão extra-abdominal (incluindo linfonodos extra-abdominais) e envolvimento transmural do intestino.
- Não é mais utilizada a classificação T2c.

IV. Tratamento*Histologia*

- (Cisto) adenocarcinoma seroso (papilífero).
- (Cisto) adenocarcinoma mucinoso.
- (Cisto) adenocarcinoma endometriode.
- Adenocarcinoma de células claras.
- Carcinomas indiferenciados.

Estádio I

- IA, grau 1 ou 2 e IB grau 1: cirurgia exclusiva.
- IA grau 3, IB grau 2 ou grau 3: quimioterapia sistêmica adjuvante.
- IC ou II, todos os graus: quimioterapia sistêmica adjuvante.
- Células claras, todos IA ou IB: quimioterapia sistêmica adjuvante.
- Ruptura de cápsula antes ou após a cirurgia: quimioterapia sistêmica adjuvante.

Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV 3 horas	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

Gynecol Oncol. 2006;102:432-9
JNCI. 2003;105:112*Estádio II ou III quimioterapia sistêmica adjuvante*

Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV 3 horas	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

Ann Oncol. 2005;16 suppl 8:viii7-viii12
Gynecol Oncol. 2002;85:71-80
N Engl J Med. 2004;351:2519-29

Estádio IV quimioterapia sistêmica paliativa

Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV 3 horas	DI

A cada 21 dias, enquanto benefício clínico.

Recidiva

Paciente sensível a platina (resposta completa ao tratamento inicial com platina e intervalo livre de recidiva maior que 6 meses do término do tratamento)

Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV 3 horas	DI

A cada 21 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2004;22:3120-5

Pacientes com neurotoxicidade significativa no tratamento anterior

Carboplatina	AUC 5	IV 1 hora	DI
Doxorrubicina lipossomal peguilada	30 mg/m ²	IV	DI

A cada 28 dias por 6 ciclos.

Eur J Cancer. 2015; 51(3):352-8

Ou

Carboplatina	AUC 4	IV	DI
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV 30 minutos	DI e D8

A cada 21 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2006;24:4699-707

Lancet. 2017;18 (9):1274-1284

Pacientes refratários ou resistentes a platina

Definição

Progressão durante quimioterapia baseada em platina ou doença estável como a melhor resposta à quimioterapia anterior baseada em platina ou recidiva em menos que 6 meses após ter sido completado tratamento anterior com platina.

Pacientes não expostos a taxanos previamente

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV 3 horas	DI
------------	-----------------------	------------	----

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 1992;10:1748-53

Pacientes refratários a platina e taxanos:

Doxorrubicina lipossomal peguilada	40 mg/m ²	IV 1 hora	DI
------------------------------------	----------------------	-----------	----

A cada 28 dias.

J Clin Oncol. 2001;19:3312-22

Topotecano	1,25 mg/m ²	IV	D1 a D5
------------	------------------------	----	---------

A cada 21 dias.

Ou

Topotecano	4 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
------------	---------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

J Clin Oncol. 2011;29(2):242-48

Ou

Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8
-------------	-------------------------	----	--------

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2007;25(19):2811

Observação

Pacientes refratários ou resistentes a platina com progressão e doença após uma linha de quimioterapia sistêmica: considerar a inclusão em ensaios clínicos.

Hormonioterapia paliativa

Considerar uso de hormonioterapia em casos selecionados de carcinomas serosos de baixo grau com expressão de receptores de estrogênio.

Letrozol	2,5 mg/dia	VO	Contínuo
----------	------------	----	----------

Gynecol Oncol. 2012;125(3):66

V. Seguimento

- Trimestral nos dois primeiros anos e semestral nos 3 anos seguintes.
- Exame clínico em todas as consultas.
- Em pacientes que alcançaram resposta completa e normalização do CA125 ao término do tratamento: CA125 a cada consulta e realizar exames de imagem para diagnóstico de progressão, se houver sintomatologia compatível ou se houver elevação do CA125.

Tumores do cordão sexual

I. Classificação

Utiliza-se a mesma proposta para os tumores epiteliais.

II. Histologia

- Tumores da granulosa do tipo adulto.
- Tecoma.
- Fibroma-fibrossarcoma.
- Tumor estromal esclerosante.
- Sertoli-Leydig.

III. Exames de estadiamento

- Radiografia ou tomografia computadorizada de tórax.
- Tomografia computadorizada de abdome superior e pelve.
- Função hepática, renal e hemograma completo.
- Marcadores tumorais:
 - nos tumores da granulosa, inibina (se disponível), estradiol e testosterona;
 - nos tumores de Sertoli e Leydig: andrógenos.

IV. Tratamento

Tumores da granulosa tipo adulto

Estádio I – baixo risco

- Histerectomia total abdominal ou salpingo-ooforectomia.
- Considerar cirurgia com preservação de fertilidade e estadiamento em pacientes jovens.
- Não está indicada quimioterapia sistêmica adjuvante.

Estádio I – alto risco ou estágio maior que I com critérios de alto risco considerar quimioterapia adjuvante

- IC com ruptura perioperatória.
- Presença de ascite maligna.
- Presença de alto índice mitótico (maior que 4 a 10 mitoses por 10 campos de grande aumento).
- Ausência de corpos de *Call-Exner*.
- Tumor maior que 10 a 15 cm.
- Idade superior a 40 anos.
- Invasão do espaço linfovascular.
- Doença macroscópica residual.

Quimioterapia sistêmica adjuvante

Esquema: BEP

Bleomicina	30 U	IV	Semanal
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Recidiva pélvica ou intra-abdominal

- Citorredução, quando possível.
- Esquema BEP ou combinações contendo platina e taxano (TIP* – ver em Urologia, seção de Tumores Germinativos).
- Considerar radioterapia para doença localizada.

Recidiva com metástases à distância

- Quimioterapia sistêmica baseada em platina (BEP, TIP*).

J Clin Oncol. 2007;25:2944-51

J Clin Oncol. 1998;16:1287

J Clin Oncol. 1994;12:701-6

Pacientes com comorbidades ou performance limitrofe considerar

Carboplatina	AUC 5	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Gynecol Oncol. 2005;97(2):489-96

Tecomas e fibromas do ovário

Sem indicação de quimioterapia adjuvante.

*Tumores de Sertoli-Leydig (androblastomas)**Estádio I – baixo risco*

- Histerectomia total abdominal ou salpingo-ooforectomia.
- Considerar cirurgia com preservação de fertilidade e estadiamento em pacientes jovens.
- Não está indicada quimioterapia sistêmica adjuvante.

Estádio I – alto risco, ou estágio maior que I com critérios de alto risco considerar quimioterapia adjuvante

- Estádio I pouco diferenciado ou com componente retiforme ou com elementos mesenquimais heterólogos.
- IC com ruptura perioperatória.
- Presença de ascite maligna.
- Presença de alto índice mitótico (maior que 4 a 10 mitoses por 10 campos de grande aumento).
- Ausência de corpos de *Call-Exner*.
- Tumor maior que 10 a 15 cm.
- Idade superior a 40 anos.

- Invasão do espaço linfovascular.
- Doença macroscópica residual.

Quimioterapia sistêmica adjuvante

Esquema: BEP (como citado anteriormente) 4 ciclos.

Recidiva

Esquema BEP ou combinações contendo platina e taxano (TIP* – ver em Urologia, seção de Tumores Germinativos).

J Clin Oncol. 2007;25:2944-51

J Clin Oncol. 1998;16:1287

J Clin Oncol. 1994;12:701-6

Pacientes com comorbidades ou performance limitrofe, considerar:

Carboplatina	AUC 5	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Gynecol Oncol. 2005;97(2):489-96

V. Seguimento

- Trimestral nos 2 primeiros anos e semestral nos 3 anos seguintes e anual após 5 anos. Recidivas tardias (mais que 10 anos) não são incomuns.
- Exame clínico em todas as consultas tumores da granulosa: inibina pode ser bastante útil para diagnóstico precoce da recidiva.
- Tumores de Sertoli-Leydig: andrógenos podem ser úteis.
- Sugerimos radiografia de tórax e tomografia de abdome e pelve pelo menos uma vez a cada 6 meses nos primeiros 5 anos.

7. TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

I. Classificação

Utiliza-se a mesma proposta para os tumores epiteliais.

II. Histologia

- Disgerminomas.
- Teratomas imaturos.
- Carcinomas de células embrionárias.
- Tumores do seio endodérmico.
- Coriocarcinomas ovarianos não gestacionais.
- Poliembriomas.
- Tumores germinativos mistos.

III. Estadiamento

- Radiografia ou tomografia computadorizada de tórax.
- Tomografia computadorizada de abdome superior e pelve.
- Marcadores tumorais: DHL, alfafetoproteína, gonadotrofina coriônica (beta-HCG).

A cirurgia tem papel no estadiamento, diagnóstico e tratamento dessa doença. Cirurgias que preservam fertilidade devem ser discutidas individualmente em casos de doença inicial.

Quimioterapia sistêmica adjuvante (exceto para disgerminomas IA e teratoma imaturo estágio IA e grau 1).

IV. Quimioterapia sistêmica adjuvante

Esquema: BEP

Bleomicina	30 U	IV	Semanal
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5

A cada 21 dias por 4 ciclos.

J Clin Oncol. 1994;12:701-6
Gynecol Oncol. 2004;95:496-9
J Clin Oncol. 2007;25:2938-43

V. Recidiva

Esquema BEP ou combinações contendo platina e taxano (TIP*).

VI. Seguimento

- Exame clínico e marcadores tumorais a cada 4 semanas e radiografia de tórax a cada 12 semanas no primeiro ano.
- Exame clínico, marcadores tumorais e radiografia de tórax a cada 3 meses no segundo ano.
- Exame clínico, marcadores tumorais e radiografia de tórax a cada 6 meses por mais 3 anos.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, se houver elevação do marcador ou sintomas.

8. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

CID C58

I. Estadiamento FIGO

- Estádio I: persistência de beta-HCG elevado e doença confinada ao útero.
- Estádio II: doença além do útero, mas limitada à vagina e/ou à pelve.

- Estádio III: metástases pulmonares com ou sem envolvimento uterino, vaginal ou pélvico.
- Estádio IV: outros sítios de doença metastática (cérebro, fígado, rim, trato gastrointestinal).

Índice prognóstico de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)

Fatores de risco	Pontuação			
	0	1	2	3
Idade	< 40	≥ 40		
Antecedente gestacional	Mola	Aborto	Termo	
Intervalo (meses)	< 4	4 a 6	7 a 12	> 12
Beta-HCG prévio	< 1.000	1.000 a 10.000	> 10.000 a 100.000	> 100.000
Tamanho do tumor	< 3 cm	3 a 5 cm	≥ 5 cm	
Sítio de metástase	Pulmão	Baço, rim	GI	SNC, fígado
Número de sítios metastáticos	0	1 a 4	5 a 8	> 8
Falha a quimioterapia prévia			Falha a 1 agente	Falha a > 2 agentes

SNC: sistema nervoso central; GI: gastrointestinal.

- Escore < 7 baixo risco – tratamento com 1 agente.
- Escore > 7 alto risco – tratamento com 2 ou mais agentes.

J Reprod Med. 1998;43:37

Estádio I – histerectomia ou, em pacientes que desejam preservar a fertilidade, monoquimioterapia

1ª opção

Metotrexato	1 mg/kg	IM	D1, D3, D5 e D7
Ácido folínico	0,1 mg/kg	IM	D2, D4, D6 e D8

A cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização do beta-HCG.

2ª opção

Dactinomicina	12 mcg/kg (máximo de 0,5 mg/dia)	IV	D1 a D5	ou
Dactinomicina	1,25 mg/m ² (máximo de 2 mg por dose)	IV	D1	

A cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização do beta-HCG.

Gynecol Oncol. 1986;23(1):111-8

Cancer. 1982;50(10):2024-7

Gynecol Obstet Invest. 1998;46(1):5-8

Cancer. 1987;60(9):2173-76

Estádios II ou III baixo risco**1ª opção**

Metotrexato	1 mg/kg	IM	D1, D3, D5, D7
Ácido folínico	0,1 mg/kg	IM	D2, D4, D6, D8

A cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização do beta-HCG.

2ª opção

Dactinomicina	12 mcg/kg (máximo de 0,5 mg/dia)	IV	D1 a D5	ou
Dactinomicina	1,25 mg/m ² (máximo de 2 mg por dose)	IV	D1	

A cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização do beta-HCG. Gynecol Oncol. 1986;23(1):111-8
Cancer. 1982;50(10):2024-7
Gynecol Obstet Invest. 1998;46(1):5-8
Cancer. 1987;60(9):2173-76

Pacientes refratários a monoterapia: MACIII modificado

Metotrexato	1 mg/kg/dia	IM	D1, D3, D5 e D7
Ácido folínico	0,1 mg/kg/dia	IV, IM, ou VO	D2, D4, D6 e D8
Dactinomicina	12 mcg/kg/dia (máximo 0,5 mg)	IV	D1 a D5
Ciclofosfamida	3 mg/kg/dia	IV	D1 a D5

A cada 21 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização do beta-HCG. Gynecol Oncol. 1984;19(2):173-81

Estádios II e III alto risco ou estágio IV**Poliquimioterapia, EMA-CO**

Etoposídeo	100 mg/m ²	IV 30 minutos	D1 e D2
Metotrexato	100 mg/m ²	IV bolus	D1
	200 mg/m ²	IV 12 horas	
Ácido folínico	15 mg	VO 12/12 horas por 4 doses	D1 e D2, início 24 horas após o início do metotrexato
Dactinomicina	0,5 mcg/kg/dia (máximo 0,5 mg)	IV bolus	D1 e D2
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D8
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	D8

A cada 2 semanas, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização do beta-HCG. Reprod Med. 2006;51(10):767-72

VI. Seguimento

- Exame clínico e beta-HCG a cada 4 semanas no primeiro ano.
- Exame clínico e beta-HCG a cada 3 meses no segundo ano.
- Exame clínico e beta-HCG a cada 6 meses por mais 3 anos.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, se houver elevação do marcador ou sintomas.

Câncer Geniturinário

I. PRÓSTATA

CID C61

Doença localizada

I. Exames de estadiamento

- Hemograma, PSA, fosfatase alcalina e coagulograma.
- Cintilografia óssea, obrigatória quando:
 - PSA > 10 ng/mL;
 - Gleason \geq 8;
 - T3 e T4;
 - sintomáticos e/ou FA elevada;
- Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) da pelve nos casos de:
 - T3 ou T4;
 - T1-T2 com alto risco (ver a seguir).

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

- T1: tumor não palpável clinicamente e não visível por imagem.
- T1a: achado histológico incidental em \leq 5% do tecido ressecado.
- T1b: achado histológico incidental em > 5% do tecido ressecado.
- T1c: tumor identificado por meio de biópsia por agulha.
- T2: tumor confinado à próstata.
- T2a: tumor envolve metade de um lobo ou menos.
- T2b: tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos.
- T2c: tumor envolve ambos os lobos.
- T3: tumor se estende além da cápsula prostática.
- T3a: extensão extracapsular (unilateral ou bilateral).

- T3b: tumor invade a vesícula seminal.
- T4: tumor fixo ou com invasão de estrutura adjacente, exceto vesícula seminal: bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica.
- N1: metástase para linfonodos regionais.
- M1: metástase à distância.
- M1a: metástase em linfonodos não regionais.
- M1b: metástase óssea.
- M1c: outros locais de metástase.

Estadiamento patológico

- pT2: confinado à próstata.
- pT2a: envolvimento de metade de um lobo ou menos.
- pT2b: envolvimento de mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos.
- pT2c: envolvimento bilateral.
- pT3: extensão extraprostática.
- pT3a: extensão extracapsular (unilateral ou bilateral), ou invasão microscópica de colo vesical.
- pT3b: tumor invade a vesícula seminal.
- pT4: invasão de bexiga, reto.

I	T1a-T1c	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T1a-T2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-T1c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-T1c	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	T1-T2	N0	M0	PSA ≥ 20	Qualquer Gleason
	T1-T2	N0	M0	Qualquer PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a-T3b	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

Modificações AJCC, 2017

- Doença confinada ao órgão confirmada em peça cirúrgica não será mais subdividida de acordo com extensão e lateralidade do acometimento tumoral (apenas pT2).
- Avaliação de grau tumoral incluirá escore de Gleason e Grupos Prognóstico (a seguir).
- Estádio III incluirá casos selecionados de doença confinada ao órgão baseado em PSA e Gleason:
 - IIIA: T1-2 e N0 e M0 e PSA ≥ 20 e Grupo Prognóstico 1-4;
 - IIIB: T3-4 e N0 e M0 e Qualquer PSA e Grupo Prognóstico 1-4;
 - IIIC: Qualquer T e N0 e M0 e Qualquer PSA e Grupo Prognóstico 5.

Grupos prognósticos (ISUP, 2014)

- Grupo 1: Gleason ≤ 6 ($\leq 3+3$).
- Grupo 2: Gleason 7 ($3+4$).
- Grupo 3: Gleason 7 ($4+3$).
- Grupo 4: Gleason 8 ($4+4$, $3+5$, $5+3$).
- Grupo 5: Gleason 9 ou 10 ($4+5$, $5+4$, $5+5$).

III. Tratamento da doença localizada

Opções: vigilância ativa, cirurgia e radioterapia.

Vigilância ativa

De acordo com a estratificação de muito baixo risco, incluir todos os abaixo:

- Risco baixo: T1c e Gleason ≤ 6 e PSA < 10 ng/mL;
- 3 fragmentos positivos de 12;
- $< 50\%$ em cada fragmento;
- Densidade de PSA $< 0,15$.

Acompanhamento:

- Repetir biópsia em um ano;
- Retorno a cada 6 meses com toque retal e PSA;
- Intercalar RM com biópsia anuais.

Intervenção:

- Progressão ao toque;
- Progressão na biópsia para componente 4 ou 5 do Gleason;
- Tempo de duplicação PSA < 6 meses.

Prostatectomia

Expectativa de vida > 10 anos.

Terapia de deprivação androgênica (TDA) concomitante/adjuvante à radioterapia primária

De acordo com a estratificação de risco:

- Risco baixo: T1-T2a e Gleason ≤ 6 e PSA < 10 ng/mL.
 - TDA não indicada.
- Risco intermediário: T2b-T2c ou Gleason 7 ou PSA 10-20 ng/mL.
 - risco intermediário favorável (Gleason 3+4 e somente mais 1 fator de risco intermediário).
 - TDA não indicada.
 - Risco intermediário desfavorável (Gleason 4+3 ou todos fatores de risco intermediário, ou 1 fator de risco intermediário e > 50% de fragmentos de biópsia positivos).
 - Hormonioterapia: TDA com análogo de LHRH (goserrelina 10,8 mg SC a cada 3 meses ou leuprorrelina 22,5 mg IM/SC a cada 3 meses) por 6 meses. Iniciar cerca de 2 meses antes do primeiro dia da radioterapia. Deve-se discutir prós e contras do uso de TDA em pacientes com comorbidade cardiovascular. Idealmente o caso deve ser discutido de modo multidisciplinar com equipe da cardiologia.
- Risco elevado: T3a ou Gleason 8 a 10 ou PSA > 20 ng/mL.
 - Hormonioterapia: TDA com análogo de LHRH (goserrelina 10,8 mg SC a cada 3 meses ou leuprorrelina 22,5 mg IM/SC a cada 3 meses) por 18-36 meses.
- Doença de muito alto risco: cTxN1M0 independente do PSA.
 - Radioterapia para próstata de pelve associada à TDA com análogo de LHRH (goserrelina 10,8 mg SC a cada 3 meses ou leuprorrelina 22,5 mg IM/SC a cada 3 meses) por 18-36 meses.

JAMA. 2008;299(3):289

JAMA. 2004;292(7):821

New Engl J Med. 1997;337(5):295

J Clin Oncol. 2007;25(17):2420

J Clin Oncol. 2017;35(15):5008.

Elevação do PSA pós-radioterapia

- Definição: aumento do PSA ≥ 2 ng/mL ou PSA ≥ 3 acima do nadir ou aumentos consecutivos > 0,5 ng/mL acima do nadir após a radioterapia (após recuperação dos níveis de testosterona).

- Prostatectomia de resgate: considerar em pacientes com estadiamento sistêmico negativo e biópsia de próstata confirmando progressão de doença local após a radioterapia. Deve-se considerar a idade, comorbidades e os fatores de risco da doença nesse contexto.
- Tratamento hormonal: não há diretrizes validadas para determinar início de TDA nesse cenário. Considerar TDA nos pacientes que tinham alto risco na doença inicial ou que tenham tempo de duplicação do PSA < 6 meses, ou ainda que tenham PSA > 5 a 10 ng/mL. A ablação androgênica deve ser preferencialmente intermitente.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:10
 Eur Urol. 2010;58:803
 Eur Urol. 2010;57:437
 J Urol. 1997;157:921
 N Engl J Med. 2012;367:2252.

IV. Tratamento pós-prostatectomia radical

Linfonodo positivo

- PSA < 0,2 ng/mL após a cirurgia: seguimento clínico e acompanhamento do PSA.
- PSA ≥ 0,2 ng/mL após a cirurgia (estadiamento sistêmico negativo): discutir TDA intermitente com análogo de LHRH (goserrelina 10,8 mg SC a cada 3 meses ou leuprorrelina 22,5 mg IM/SC a cada 3 meses). Em casos selecionados (≤ 4 linfonodos positivos), pode-se discutir radioterapia de salvamento pélvica associada a TDA.

Linfonodo negativo e PSA indetectável (≤ 0,2 ng/mL)

- Tratamento adjuvante: não está indicado em pT2N0 com margens negativas.
- Estádio patológico pT3 e/ou margem positiva; considerar radioterapia adjuvante (sem TDA) ou seguimento com PSA.

O estudo RADICALS (ainda não publicado) definirá a necessidade de ablação androgênica concomitante à radioterapia adjuvante e benefício de RT adjuvante *versus* RT de salvamento precoce.

Lancet Oncol. 2006;7(6):472
 J Clin Oncol. 2009;27:100
 Eur Urol. 2009;55:14
 J Clin Oncol. 2007;25:4178
 J Clin Oncol. 2009;27(18):2924

Elevação do PSA pós-prostatectomia radical

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

- Estadiamento com cintilografia óssea e exame de imagem da pelve, idealmente ressonância magnética.
- Tratamento: radioterapia de leito prostático.
- Considerar associação de TDA à radioterapia de resgate, com análogo de LHRH (goserrelina 10,8 mg SC a cada 3 meses ou leuprorrelina 22,5 mg IM/SC a cada 3 meses) por total de 6 meses, em pacientes com expectativa de vida acima de 10 anos e um dos seguintes: recidiva macroscópica local (exame de imagem), Gleason ≥ 8 , margem positiva ou PSA $> 0,7$ ng/mL.
- Em pacientes com PSA em elevação após RT de resgate, não há diretriz validada para determinar início de TDA. Considerar TDA nos pacientes com tempo de duplicação do PSA < 6 meses, ou ainda que tenham PSA > 5 a 10 ng/mL. A ablação androgênica deve ser preferencialmente intermitente.

J Clin Oncol. 2007;25:2035

J Clin Oncol. 2007;25:2225

Lancet Oncol. 2016;17(6):747

N Engl J Med. 2017;376:417

Eur Urol. 2018;73:156

V. Seguimento

- Exame físico e PSA a cada 3-6 meses nos primeiros 3 anos e, posteriormente, anual até 5 anos.
- Cintilografia óssea e tomografias se PSA em elevação ou sintomas sugestivos de recidiva.

Doença metastática

I. Exames de estadiamento

- Cintilografia óssea.
- Tomografia de abdome e pelve.
- Exames iniciais: hemograma completo, creatinina, DHL, fosfatase alcalina, PSA total, testosterona total, AST, ALT, bilirrubina total e frações.

II. Doença metastática sensível à castração

Iª linha

Hormonioterapia

- Orquiectomia bilateral; ou
- Análogo de LHRH (goserrelina 10,8 mg SC a cada 3 meses ou leuprorrelina 22,5 mg IM/SC a cada 3 meses) de forma contínua para os pacientes não submetidos a orquiectomia. Em casos selecionados, com baixo volume de doença e redução do PSA $\geq 90\%$ e abaixo de 4 ng/mL após TDA, considerar TDA intermitente.

Quimioterapia

- Docetaxel 75 mg/m² IV a cada 3 semanas, por total de 6 ciclos, para pacientes com alto volume de doença (≥ 4 lesões ósseas, sendo ≥ 1 extra-axial ou doença visceral) e que tenham condições clínicas para receber o tratamento com docetaxel. Preferencialmente deve ser iniciado entre 1 e 4 meses após o início da TDA. Considerar docetaxel para pacientes com doença de baixo volume que tenham características de doença indiferenciada (PSA relativamente baixo pelo volume de doença, lesões ósseas líticas, doença pélvica volumosa).

N Engl J Med. 2015;373:737

III. Doença resistente à castração

Hormonioterapia

Para pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos.

- Opções de 2ª linha de tratamento hormonal:
 - Bicalutamida, VO, 50 mg/dia; ou
 - Cetoconazol 400 mg, VO, de 8/8 horas + prednisona 5 mg de 12/12 horas.
 - Dexametasona 0,5 mg, VO, 1 \times /dia ou 2 mg, VO, em dias alternados.
 - Dietilestilbestrol (DES), VO, 1 mg/dia + aspirina 100 mg, 1 \times /dia; ou varfarina, VO, 1,5 mg de 2ª a 6ª feira.

Nota: a suspensão da bicalutamida após resposta a esta terapia pode levar a resposta e redução de PSA.

N Engl J Med. 1998;339(15):1036

Br J Urol. 1996;77(6):865

Eur Urol. 2000;38(5):543

J Urol. 2005;173(5):1567

British J of Cancer. 2011;104:620-8

Quimioterapia

Em caso de tumores sintomáticos ou com características agressivas (metástase visceral, Gleason 8, 9, 10 ou presença de sintomas sistêmicos).

1ª linha

Docetaxel	75 mg/m ²	IV	DI
Prednisona	5 mg 2 \times /dia	VO	Contínuo

A cada 21 dias.

N Engl J Med. 2004;351(15):1513

N Engl J Med. 2004;351(15):1502

2ª linha

Ciclofosfamida	100 mg/dia	VO	D1 a D22
----------------	------------	----	----------

A cada 28 dias.

J Urol. 2007;177(6):2136

Bisfosfonatos

- Indicados na doença resistente à castração e comprometimento ósseo.
- Zoledronato 4 mg, IV, a cada 3 meses.
- Não indicado na doença sensível à castração com objetivo de redução de eventos esqueléticos.
- Reposição de carbonato de cálcio 1.250 mg 2 ×/dia.
- Reposição de vitamina D3 1.000 UI/dia.

IV. Seguimento

Pacientes sob manipulação hormonal: PSA e exame clínico trimestral. Paciente sob uso de análogo, realizar dosagem de testosterona periodicamente. Em pacientes sob tratamento intermitente, realizar dosagem de testosterona a cada avaliação médica.

Durante seguimento em tratamento quimioterápico:

- Hemograma, dosagem de PSA total, creatinina e testosterona total (pacientes com análogo de LHRH).
- Exames de imagem: em pacientes que estão com bom controle da doença por PSA não devem ter solicitação de exames de imagem (tomografia e cintilografia óssea). Estas devem ser solicitadas somente para avaliação de resposta após pelo menos 4 ciclos de quimioterapia citotóxica ou para esclarecimento de sintomas.

2. TESTÍCULO

CID C62

I. Exames de estadiamento

- Marcadores séricos: DHL, alfafetoproteína e beta-HCG (antes e depois da orquiectomia).
- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve.
- Ressonância magnética de crânio, se clinicamente indicada: níveis muito elevados de beta-HCG, metástases pulmonares extensas ou coriocarcinoma.
- Cintilografia óssea, apenas se clinicamente indicada.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Tumor primário

- pTx: tumor primário não avaliável.
- pT0: sem evidência de tumor primário.
- pTis: neoplasia intratubular de células germinativas (*in situ*).
- pT1: tumor limitado ao testículo e epidídimo, sem invasão vascular/linfática. Tumor pode invadir a túnica albugínea, mas não a túnica vaginal.
- pT2: tumor limitado ao testículo (incluindo invasão de rede testis) e epidídimo com invasão vascular/linfática ou tumor com extensão através da túnica albugínea com envolvimento da túnica vaginal.
- pT3: tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática.
- pT4: tumor invade o escroto com ou sem invasão vascular/linfática.

Linfonodos regionais – clínico

- Nx: linfonodos regionais não avaliáveis.
- N0: sem metástase em linfonodos regionais.
- N1: metástase em conglomerado linfonodal ≤ 2 cm no maior diâmetro; ou múltiplos linfonodos, nenhum > 2 cm no maior diâmetro.
- N2: metástase em conglomerado linfonodal > 2 cm porém não maior que 5 cm no maior diâmetro; ou múltiplos linfonodos, qualquer massa > 2 cm porém não > 5 cm no maior diâmetro.
- N3: metástase em conglomerado linfonodal > 5 cm no maior diâmetro.

Patológico

- pNx: linfonodos regionais não avaliáveis.
- pN0: sem evidência de tumor em linfonodos.
- pN1: metástase em conglomerado linfonodal ≤ 2 cm no maior diâmetro e ≤ 5 linfonodos positivos, nenhum > 2 cm no maior diâmetro.
- pN2: metástase em conglomerado linfonodal > 2 cm; porém, não maior que 5 cm no maior diâmetro; ou > 5 linfonodos positivos, nenhum > 5 cm; ou evidência de extensão extranodal do tumor.
- pN3: metástase em conglomerado linfonodal > 5 cm no maior diâmetro.

Metástase à distância

- Mx: metástase à distância não avaliável.
- M0: sem metástase à distância.
- M1: metástase à distância.

- M1a: metástase pulmonar ou linfonodal não regional.
- M1b: metástase à distância em outros sítios que não pulmão ou linfonodos não regionais.

Marcadores séricos (pós-orquiectomia)

	DHL	HCG	Alfafetoproteína
S1	< 1,5 × N	< 5.000	< 1.000
S2	1,5 a 10 × N	5.000 a 50.000	1.000 a 10.000
S3	> 10 × N	> 50.000	> 10.000

N: Limite superior da normalidade.

Estádio	T	N	M	S
Estádio I				
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS qqpT/Tx N0 M0				S1-3
Estádio II				
IIA	qqpT/Tx qqpT/Tx	N1 N1	M0 M0	S0 S1
IIB	qqpT/Tx qqpT/Tx	N2 N2	M0 M0	S0 S1
IIC	qqpT/Tx qqpT/Tx	N3 N3	M0 M0	S0 S1
Estádio III				
IIIA	qqpT/Tx qqpT/Tx	qqN qqN	M1a M1a	S0 S1
IIIB	qqpT/Tx qqpT/Tx	N1-3 qqN	M0 M1a	S2 S2
IIIC	qqpT/Tx qqpT/Tx qqpT/Tx	N1-3 qqN qqN	M0 M1a M1b	S3 S3 qqS

Estratificação de risco da doença avançada (IGCCCG, 1997)

Risco baixo

- Seminoma: qualquer nível de marcador; ausência de metástase visceral não pulmonar.

- Não seminoma: AFP < 1.000 ng/mL; HCG < 5.000 mU/mL; DHL < 1,5 × limite superior; metástase visceral não pulmonar ausente; sítio primário gonadal ou retroperitoneal.

Risco intermediário

- Seminoma: metástase visceral não pulmonar.
- Não seminoma: AFP 1.000 a 10.000 ng/mL; HCG 5.000 a 50.000 mU/mL; DHL 1,5 a 10 × limite superior; metástase visceral não pulmonar ausente; sítio primário gonadal ou retroperitoneal.

Risco alto

- Seminoma: não há.
- Não seminoma: AFP > 10.000 ng/mL; HCG > 50.000 mU/mL; DHL > 10 × limite superior; metástase visceral não pulmonar (ossos, fígado, cérebro); sítio primário mediastinal.

J Clin Oncol. 1997;15:594

III. Conduta em doença estágio clínico I

- Definição: tomografias computadorizadas e marcadores normais após orquiectomia.
- Atenção para a cinética de marcadores tumorais:
 - Beta-HCG → meia-vida a cada 36 a 72 horas;
 - Alfafetoproteína → meia-vida a cada 5 a 7 dias.
- Conduta depende da presença de fatores de risco anatomopatológicos.

Não seminoma

- Ausência de invasão vascular (Estádio IA) – observação vigilante:
 - 1º ano: consulta médica, e marcadores tumorais a cada 2 meses e radiografia de tórax e tomografia computadorizada de abdome e pelve (ou ressonância magnética, se disponível) a cada 4 meses;
 - 2º ano: consulta e marcadores tumorais a cada 3 meses e RX tórax e TC abdome e pelve a cada 6 meses;
 - 3º ano: consulta e marcadores tumorais a cada 4-6 meses e RX tórax e TC abdome e pelve a cada 12 meses;
 - 4º ano: consulta e marcadores tumorais a cada 6 meses e RX tórax a cada 12 meses;
 - 5º ano: consulta, marcadores tumorais e RX tórax a cada 12 meses.

- Presença de invasão vascular (Estádio IB):
 - BEP \times 1 adjuvante;
 - Observação vigilante: nos pacientes confiáveis e motivados;
 - Linfadenectomia retroperitoneal em centros de referência pode ser uma opção.

J Clin Oncol. 2000;18:358

- Seguimento clínico (após linfadenectomia ou BEP):
 - 1º e 2º anos: consulta médica e marcadores tumorais a cada 3 meses e RX tórax e TC abdome/pelve a cada 12 meses;
 - 3º e 4º anos: consulta médica e marcadores tumorais a cada 6 meses;
 - 5º ano: consulta médica e marcadores tumorais a cada 12 meses.

Seminoma

- Opção preferencial – observação vigilante:
 - 1º e 2º anos: consulta médica e marcadores tumorais a cada 3 meses e RX tórax e TC abdome/pelve a cada 6 meses;
 - 3º ao 5º anos: consulta médica e marcadores tumorais a cada 6 meses e RX tórax e TC abdome/pelve a cada 12 meses.
- Opção para pacientes não candidatos a observação vigilante:
 - Carboplatina AUC 7, dose única.

IV. Conduta na doença estágio clínico II ou III

- Risco baixo: BEP \times 3 (alternativa EP \times 4).
- Risco intermediário ou alto: BEP \times 4 (alternativa VIP \times 4).

Considerações importantes:

- Pacientes com marcadores elevados após orquiectomia (respeitando meia-vida dos marcadores) e sem evidência radiológica de doença (estádio IS) são submetidos à BEP \times 3 ou EP \times 4.
- Pacientes com seminoma puro estágio IIA ou IIB não bulky (linfonodo único < 3 cm) podem ser tratados com radioterapia.
- Pacientes com não seminoma estágio IIA ou IIB não bulky (< 3 cm) e marcadores negativos podem ser tratados com linfadenectomia primária de retroperitônio.
- Pacientes submetidos à linfadenectomia retroperitoneal e estágio patológico IIA são candidatos a observação vigilante; estágio patológico IIB ou IIC são candidatos à BEP \times 2 ou EP \times 2 adjuvante ou observação vigilante.

- Em pacientes > 40 anos considerar esquemas alternativos sem bleomicina (EP, VIP, VeIP).
- Ressecar a massa residual > 1,0 cm após quimioterapia nos não seminomas.
- Em pacientes com seminoma e lesão residual ≥ 3 cm após quimioterapia, discutir observação e repetir exame de imagem precoce. Em casos de risco, considerar PET-CT para decisão de observação ou ressecção de massa residual.

V. Progressão de doença após quimioterapia de 1ª linha

- Recorrência após resposta completa com esquema BEP ou EP: TIP \times 4.
- Discutir terapia com quimioterapia em altas doses com carboplatina e etoposídeo seguida de resgate com células-tronco hematopoiéticas (ATMO), nos seguintes casos (sempre com doença em progressão):
 - resposta incompleta (não negatização dos marcadores) ou doença refratária à quimioterapia de 1ª linha;
 - progressão de tumor não seminomatoso de sítio extragonadal (primário mediastinal ou retroperitoneal);
 - progressão após quimioterapia de salvamento de dose convencional com TIP ou VeIP;
 - *Observação*: os casos candidatos a ATMO devem ser discutidos com a equipe de hematologia e o tratamento deverá ser realizado em centro de referência em transplante de medula óssea.
- Antes do ATMO, indicamos 1 a 2 ciclos de quimioterapia (TIP ou ifosfamida e paclitaxel) + GCSF para mobilização e coleta de células-tronco hematopoiéticas. O número de ciclos de ATMO depende do esquema a ser utilizado (2 ciclos pelo protocolo de Indiana e 3 ciclos no caso do protocolo TI-CE).
- Persistência ou aumento de lesão sem elevação de marcadores: considerar cirurgia após término da quimioterapia pela possibilidade de teratoma maduro.
- Recidiva pós-transplante ou paciente não candidato a quimioterapia em altas doses deve ser tratado com quimioterapia com intenção paliativa.
- Ressecção cirúrgica total de doença em pacientes refratários pode ser uma opção em casos bastante selecionados, considerando *performance status* e potencial de ressecabilidade.

VI. Opções de tratamento paliativo

Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2004;22:108

VII. Protocolos de quimioterapia

BEP

Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5
Bleomicina	30 UI	IV	D2, D9 e D16

A cada 21 dias, evitar atrasos na administração da quimioterapia.

EP

Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5

A cada 21 dias.

VIP

Etoposídeo	75 mg/m ²	IV	D1 a D5
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D5 + Mesna na mesma concentração
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5
Filgrastima	300 mcg/dia	SC	Por 7 dias a partir do D6

A cada 21 dias.

TIP (ambulatorial)

Paclitaxel	120 mg/m ²	IV	D1 e D2
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D5 + Mesna na mesma concentração
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5
Filgrastima	300 mcg/dia	SC	Por 7 dias a partir do D6

A cada 21 dias.

VeIP

Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D5 (Mesna na mesma concentração)
Vimblastina	0,11 mg/kg	IV	D1 e D2

A cada 21 dias.

New Engl J Med. 1997;337:242
 J Clin Oncol. 1990;8:16
 J Clin Oncol. 1996;14:1106
 Annals of Oncology. 2004;15:1377
 J Clin Oncol. 2005;23:9290
 J Clin Oncol. 1998;16:1287
 J Clin Oncol. 2000;18:2413
 J Clin Oncol. 2001;19:81
 J Clin Oncol. 2016;34:2478

VIII. Seguimento: após quimioterapia com ou sem ressecção de massa residual

- 1º e 2º anos: consulta médica e marcadores tumorais a cada 3 meses e RX de tórax e TC de abdome/pelve a cada 6 meses.
- 3º ao 5º anos: consulta médica e marcadores tumorais a cada 6 meses e RX de tórax e TC de abdome e pelve a cada 12 meses.

3. CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

CID C64

Variante de células claras

I. Exames de estadiamento

- Hemograma, função renal, DHL, cálcio sérico, fosfatase alcalina.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve.
- Cintilografia óssea, se dor óssea ou fosfatase alcalina elevada.
- Ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio contrastada, se sintomas ou em pacientes candidatos a nefrectomia citorrredutora.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

- T1a: tumor ≤ 4 cm e confinado ao rim.
- T1b: tumor > 4 cm e ≤ 7 cm, confinado ao rim.
- T2a: tumor > 7 cm e ≤ 10 cm, confinado ao rim.
- T2b: tumor > 10 cm e confinado ao rim.
- T3a: tumor se estende para dentro da veia renal, ou seus segmentos, ou invade o sistema pielocalicial, ou invade a gordura perirrenal ou a gordura do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota.
- T3b: tumor se estende para dentro da veia cava inferior abaixo do diafragma.
- T3c: tumor se estende para dentro da veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava.
- T4: tumor ultrapassa a fáscia de Gerota, pode haver invasão contígua de adrenal ipsilateral.
- Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0: ausência de metástase em linfonodos regionais.
- N1: presença de metástase linfonodal.
- M0: ausência de metástase à distância.
- M1: metástase à distância.

Estádio	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T1-2N1M0
	T3a-cN0-1M0
IV	T4N0-1M0
	qqTqqNM1

III. Estratificação de risco em doença avançada (critérios do MSKCC)

- Hb < 12 mg/dL.
- Cálcio sérico corrigido > 10 mg/dL.
- DHL 1,5 × limite superior.
- KPS < 80%.
- Intervalo entre nefrectomia e tratamento < 1 ano.
- Prognóstico bom: nenhum fator de risco – sobrevida mediana 28,6 meses.
- Prognóstico intermediário: 1 a 2 fatores de risco – sobrevida mediana 14,6 meses.
- Prognóstico desfavorável: ≥ 3 fatores de risco – sobrevida mediana 4,5 meses.

J Clin Oncol. 2002;20:289-96
Clin Can Res. 2004;10, 6310s-6314s

IV. Tratamento adjuvante

Não recomendado.

V. Tratamento da doença avançada

- Nefrectomia citorrredutora: considerar em discussão multidisciplinar com equipe de urologia em pacientes com doença de risco baixo ou intermediário que apresentem doença local sintomática ou metástases de baixo volume.
- Vigilância ativa: considerar após a nefrectomia citorrredutora em pacientes assintomáticos de risco baixo (MSKCC), com baixo volume de doença metastática (preferencialmente linfonodal ou pulmonar).

Lancet Oncol. 2016;(17):1317-24

- Droga antiangiogênica oral inibidora de tirosina-quinase, se disponível:
 - Sunitinibe 50 mg/dia, VO, por 4 semanas a cada 6 semanas;
 - ajuste de dose conforme toxicidade;
 - monitorar função tireoidiana a cada ciclo;

- se antecedente de doença cardiovascular, monitorar função cardíaca com ecocardiograma a cada 3 meses;
- contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca.
- Pazopanibe (como alternativa, se disponível) 800 mg/dia, VO contínuo, 1 hora antes ou 2 horas depois da refeição;
 - monitorar hemograma, AST, ALT, bilirrubinas, função renal e tireoideana durante o tratamento.

N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31

Observações

- Pacientes de risco baixo ou intermediário que apresentem sítio único de metástase (ou oligometástases), podem ser considerados para realização de metastasectomia com objetivo de ressecção de todos os sítios de doença.
- Nos casos de dúvida entre nefrectomia citorrredutora ou início de tratamento sistêmico, sugere-se tratar, inicialmente, com medicação sistêmica e considerar nefrectomia após 3-6 meses nos pacientes que apresentarem resposta ao tratamento de 1ª linha.

New Engl J Med. 2007;356:115

Cochrane Database Syst Rev. 2005;25(1):CD001425

2ª linha

Estudo clínico, se disponível.

Outras histologias não células claras – doença avançada

Não há padrão. Considerar uso de sunitinibe ou pazopanibe no tratamento de primeira linha em casos selecionados.

4. BEXIGA

CID C61

I. Exames de estadiamento

- Hemograma, função renal, fosfatase alcalina, eletrólitos, função hepática, DHL.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve.
- Cintilografia óssea se sintomas ou FA elevada.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

- Tx: tumor primário não pode ser avaliado.
- T0: não há evidência de tumor primário.
- Ta: carcinoma papilífero não invasivo.

- Tis: carcinoma *in situ* – “tumor plano”.
- T1: tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial.
- T2: tumor que invade muscular própria.
- T2a: tumor que invade a musculatura superficial (metade interna).
- T2b: tumor que invade a musculatura profunda (metade externa).
- T3: tumor que invade tecido perivesical.
- T3a: microscopicamente.
- T3b: macroscopicamente (massa extravesical).
- T4: tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal.
- T4a: tumor que invade próstata, útero ou vagina.
- T4b: tumor que invade parede pélvica ou parede abdominal.
- Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0: ausência de metástase em linfonodo regional.
- N1: metástase em um único linfonodo, na pelve verdadeira (hipogástrico, obturatório, íliaca externa ou pré-sacral).
- N2: múltiplos linfonodos metastáticos na pelve verdadeira.
- N3: metástase linfonodal para linfonodos ilíacos comuns.
- Mx: presença de metástase à distância não avaliável.
- M0: ausência de metástase.
- M1: presença de metástase à distância.

Estádio	
0a	TaNO0M0
0is	TisNO0M0
I	T1NO0M0
II	T2a-bNO0M0
III	T2a-bNO0M0
	T4aNO0M0
IV	T4bNO0M0
	qqTN1-3M0
	qqTqqNM1

Modificações AJCC, 2017

- M1 subdividido em:
 - M1a: metástases à distância limitadas a linfonodos além das ilíacas comuns;
 - M1b: metástases à distância não linfonodais;

- Estádio III subdividido em:
 - IIIA: T3a, T3b, T4a N0 M0 ou T1-T4a N1 M0;
 - IIIB: T1-T4a, N2, N3 M0;
- Estádio IV subdividido em:
 - IVA: T4b, qualquer N e M0 ou qualquer T, qualquer N e M1a;
 - IVB: qualquer T, qualquer N e M1b.

III. Carcinoma urotelial músculo-invasivo

Quimioterapia neoadjuvante (padrão de tratamento)

- Esquema Cisplatina e Gemcitaina a cada 21 dias × 4 ciclos pré-operatórios.
- Para pacientes com *clearance* de creatinina estimado > 50 mL/minuto.

Cisplatina	70 mg/m ²	IV	D1
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1 e D8

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2012;30(10):1107

MVAC neoadjuvante (alternativa)

Metotrexato	30 mg/m ²	IV	D1
Vimblastina	3 mg/m ²	IV	D1
Doxorrubicina	30 mg/m ²	IV	D1
Cisplatina	70 mg/m ²	IV	D1

A cada 2 semanas com suporte de GCSF por 3 ciclos.

J Clin Oncol. 2012;30(15 suppl):4526

Observação

Pacientes com baixa *performance*, insuficiência renal (*clearance* estimado < 50 mL/min) ou comorbidades são candidatos a tratamento cirúrgico exclusivo ou radioquimioterapia.

IV. Câncer urotelial músculo-invasivo localizado de alto risco detectado no pós-operatório

- Definição: presença de um dos seguintes fatores de risco:
 - invasão até camada gordurosa (\geq pT3);
 - linfonodos positivos (pN+);
 - invasão vascular.
- Tratamento adjuvante: CG × 4 (igual ao recomendado no tratamento neoadjuvante).

Observação

Pacientes devem ter *clearance* de creatinina de no mínimo 50 mL/min. Pacientes não candidatos a cisplatina não devem receber quimioterapia adjuvante, sendo recomendado seguimento.

N Engl J Med. 2003;348:859

V. Câncer urotelial metastático**Quimioterapia***1ª linha*

Cisplatina	70 mg/m ²	IV	DI
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	DI e D8

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2000;18:3068

2ª linha

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

VI. Doença localizada em paciente com baixo status funcional e comorbidades ou que declinam cistectomia após RTU máxima**Quimiorradioterapia concomitante**

Cisplatina	30 mg/m ²	IV	Semanal
------------	----------------------	----	---------

Semanal durante toda a radioterapia.

Modificado de: J Clin Oncol. 1996;14:2901

Alternativa quando clearance < 50 mL/min:

Carboplatina	AUC 2	IV	Semanal
Paclitaxel	50 mg/m ²	IV	Semanal

Semanal durante toda a radioterapia.

J Clin Oncol. 1996;14:2901
Int J Cancer. 2000;90(5):281
Semin Oncol. 1997;24:S12

VII. Seguimento

- Após ressecção transuretral, cistectomia parcial, radioterapia ou quimioterapia.
- Seguimento com urologia e cistoscopia a cada 6-12 meses em pacientes tratados com intenção curativa.
- Hemograma, função renal, fosfatase alcalina e tomografia de tórax, abdome e pelve a cada 4-6 meses por 3 anos, avaliação clínica e laboratorial semestral até completar 5 anos de seguimento.
- Cintilografia óssea e tomografias de abdome/pelve (entre 3 e 5 anos), se clinicamente indicadas.

5. CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO PÊNIS

I. Exames de estadiamento

- Hemograma, função renal, fosfatase alcalina, cálcio.
- Radiografia ou tomografia de tórax.
- Tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome e pelve.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

- Tx: tumor primário não pode ser avaliado.
- T0: não há evidência de tumor primário.
- Tis: carcinoma *in situ*.
- Ta: carcinoma verrucoso não invasivo.
- T1a: tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial sem invasão angiolinfática e não indiferenciado (por exemplo: Graus 3 e 4).
- T1b: tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial com invasão angiolinfática e indiferenciado.
- T2: tumor que invade o corpo esponjoso ou cavernoso.
- T3: tumor que invade a uretra.
- T4: tumor que invade outras estruturas adjacentes.
- cNx: linfonodos regionais não avaliáveis.
- cN0: ausência de metástase em linfonodos regionais.
- cN1: linfonodo inguinal palpável unilateral móvel.
- cN2: múltiplos linfonodos móveis palpáveis ou linfonodos inguinais bilaterais.
- cN3: massa linfonodal inguinal palpável fixa ou linfonodomegalias pélvicas uni ou bilaterais.
- pNx: linfonodos regionais não avaliáveis.
- pN0: ausência de metástase em linfonodos regionais.
- pN1: metástase em um único linfonodo inguinal.
- pN2: metástase em múltiplos linfonodos inguinais uni ou bilaterais.
- pN3: extensão extranodal de metástase linfonodal, ou metástase em linfonodo(s) pélvico(s).
- Mx: metástase não pode ser avaliada.
- M0: ausência de metástase.
- M1: metástase à distância.

Estádio	
0	TisN0M0
	TaN0M0
I	T1aN0M0
II	T1bN0M0
	T2N0M0
	T3N0M0
IIIA	T1-T3N1M0
IIIB	T1-3N2M0
IV	T4qqNM0
	qqTN3M0
	qqTqqNM1

Modificações AJCC, 2017

- T1 de acordo com sítio primário:
 - glande: tumor invade a lâmina própria;
 - prepúcio: tumor invade a derme, lâmina própria ou túnica dartos;
 - corpo: tumor invade tecido conjuntivo entre a epiderme e corpos cavernosos ou esponjoso, a despeito da localização.
- T1 subdividido em:
 - T1a: ausência de invasão linfovascular e perineural e não alto grau (ex: grau 3 ou sarcomatoide);
 - T1b: invasão angiolinfática e/ou perineural, ou alto grau (ex: grau 3 ou sarcomatoide).
- T2: tumor que invade o corpo esponjoso (glande ou face ventral do corpo) com ou sem invasão da uretra.
- T3: tumor que invade corpo cavernoso (incluindo túnica albugínea) com ou sem invasão da uretra.
- cN1: linfonodo inguinal palpável unilateral móvel.
- cN2: ≥ 2 linfonodos inguinais palpáveis uni ou bilaterais móveis.
- cN3: linfonodo inguinal palpável fixo ou linfonodomegalias pélvicas uni ou bilaterais.
- pN1: metástase em ≤ 2 linfonodos inguinais unilaterais, sem extensão extranodal.
- pN2: metástase em ≥ 3 linfonodos inguinais unilaterais, ou metástases bilaterais.
- pN3: extensão extranodal de metástase linfonodal, ou metástase em linfonodo(s) pélvico(s).

- Estádio 0 subdividido em:
 - 0is: T1s N0 M0;
 - 0a: Ta N0 M0.
- Estádio II subdividido em:
 - IIA: T1b N0 M0 ou T2 N0 M0;
 - IIB: T3 N0 M0.

III. Carcinoma epidermoide de pênis (linfonodo negativo ou positivo microscópico), operado

Tratamento adjuvante não indicado.

IV. Carcinoma epidermoide de pênis localmente avançado (linfonodos clinicamente comprometidos)

Tratamento neoadjuvante

Esquema ITP × 3 a 4 ciclos

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D3
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D3 + Mesna na mesma concentração

A cada 21 dias.

J Urol. 2007;177(4):1335

Eur Urol. 2007;52(2):488

Esquema alternativo

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Fluoruracil	1.000 mg/m ²	IV em 24 horas	D1 a D4

A cada 21 dias.

J Urol. 1992;147(3):630,

V. Carcinoma epidermoide de pênis metastático ou recidivado

Esquema ITP (pacientes com KPS ≥ 70, sintomáticos e/ou alto volume de doença)

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D3
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D3 + Mesna na mesma concentração

A cada 21 dias.

Esquemas alternativos

Carboplatina	AUC 5	IV	D1
--------------	-------	----	----

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Fluoruracil	1.000 mg/m ²	IV em 24 horas	D1 a D4

A cada 21 dias.

J Urol. 1992;147(3):630

VI. Carcinoma epidermoide de pênis progressão após 1ª linha com *Cisplatina + fluoruracil*

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Anticancer Drugs. 2009;20(4):277-80

VII. Seguimento

- Exame físico a cada 3 meses nos dois primeiros anos, do 3º ao 5º ano semestralmente.
- Pacientes inicialmente N2, N3 exames de imagem do tórax semestral nos 2 primeiros anos e tomografia computadorizada de abdome e pelve a cada 4-6 meses no 1º ano e a cada 6 meses no 2º ano.

Câncer de Cabeça e Pescoço

CID10 C01 (cavidade oral)

CID10 C10 (orofaringe)

CID10 C11 (nasofaringe)

CID10 C13 (hipofaringe)

CID10 C32 (laringe)

I. EXAMES NECESSÁRIOS PARA O TRATAMENTO

- Tomografia computadorizada de face e pescoço (ou ressonância magnética). Ressonância magnética é essencial no caso de tumores da nasofaringe.
- Exame fibroscópico: nasofaringolaringoscopia e endoscopia digestiva alta (EDA).
- Radiografia ou tomografia de tórax.
- Laboratório: incluir perfil tireoidiano.

Considerar PET-CT no estadiamento dos pacientes candidatos a tratamento locorregional com intenção curativa.

II. ESTADIAMENTO (AJCC, 7ª edição, 2010)

Tumor primário

	T1	T2	T3	T4a	T4b
Cavidade oral	≤ 2 cm	> 2 cm, ≤ 4 cm	> 4 cm	Invasão musculatura profunda da língua, seio maxilar, pele	Invasão espaço mastigatório, lâminas pterigóideas, base crânio, carótida interna

(continua)

(continuação)

	T1	T2	T3	T4a	T4b
Orofaringe	≤ 2 cm	> 2 cm, ≤ 4 cm	> 4 cm	Invasão da laringe, musculatura extrínseca da língua, músculo pterigóideo medial, palato duro, mandíbula	Invasão do músculo pterigóideo lateral, lâminas pterigóideas, nasofaringe (paredes laterais), base de crânio, carótida interna
Nasofaringe	Tumor restrito à nasofaringe	T2a: tumor com extensão parafaringe	Invasão óssea ou de seios paranasais	Invasão do crânio, nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita, espaço mastigatório	
Hipofaringe	Tumor é restrito a uma área da hipofaringe e ≤ 2 cm	Tumor em mais de uma área da hipofaringe, ou já com extensão local, sem fixação da hemilaringe, > 2 cm, ≤ 4 cm	> 4 cm, com fixação na hemilaringe	Invasão da cartilagem cricoide, cartilagem tiroide, hioide, glândula tiroide, esôfago, partes moles do pescoço	Invasão do espaço pré-vertebral, mediastino ou envolvimento carotídeo
Laringe Supraglote	Tumor confinado a este subsítio, mobilidade normal CCVV	Invasão estruturas adjacentes ou da glote, sem fixação da laringe	Fixação CCVV ou extensão para pós-cricoide, paraglote, pré-epiglote ou erosão mínima da cartilagem tiroide	Invasão franca da cartilagem tiroide ou dos tecidos extralaringeos	Invasão do espaço pré-vertebral, mediastino ou envolvimento carotídeo
Laringe Glote	Tumor restrito a uma (T1a) ou duas (T1b), CCVV com mobilidade conservada	Extensão supra ou subglótica ou alteração da mobilidade das CCVV	Tumor é confinado à laringe, com fixação das CCVV ou invasão paraglótica ou erosão mínima da cartilagem tiroide	Invasão franca da cartilagem tiroide ou dos tecidos extralaringeos	Invasão do espaço pré-vertebral, mediastino ou envolvimento carotídeo

(continua)

(continuação)

	T1	T2	T3	T4a	T4b
Laringe Subglote	Tumor é confinado à subglote com mobilidade normal das CCVV	Extensão para CCVV com mobilidade normal ou diminuída	Tumor é confinado à laringe, com fixação das CCVV	Invasão ou destruição da cartilagem tiroide	

CCVV: cordas vocais.

Linfonodos cervicais (locorregionais)

- N0: ausência de comprometimento linfonodal.

	N1	N2a	N2b	N2c	N3
Cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe	Linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm	Linfonodo ipsilateral > 3 e ≤ 6 cm	Múltiplos linfonodos ipsilaterais, ≤ 6 cm	Linfonodos bilaterais, ≤ 6 cm	Linfonodos > 6 cm
Nasofaringe	Linfonodos unilaterais ou na linha média, ≤ 6 cm, acima da fossa supraclavicular	Linfonodos bilaterais, ≤ 6 cm, acima da fossa supraclavicular			N3a: linfonodos > 6 cm N3b: acometimento da fossa supraclavicular

Metástases à distância

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

Estadiamento TNM

Cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe.

- M0:

	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	I	II	III	IVA	IVB
N1	III	III	III	IVA	IVB
N2	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N3	IVB	IVA	IVA	IVB	IVB

- M1: IVC.

Nasofaringe

- M0:

	T1	T2a	T2b	T3	T4
N0	I	IIA	IIB	III	IVA
N1	IIB	IIB	IIB	III	IVA
N2	III	III	III	III	IVA
N3	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

- M1: IVC.

Modificações AJCC, 2017

Na oitava edição do estadiamento TNM foi incorporado no estadiamento do câncer da cavidade oral a espessura do tumor primário no descritor T, além da importância da determinação do *status* HPV (positivo ou negativo) ou mesmo da proteína p16 no estadiamento do câncer da orofaringe.

III. TRATAMENTO DEFINITIVO

Estádios I, II, III, IVA

Cirurgia (ressecção do tumor primário, esvaziamento cervical).

Estádio IVB ou doença localmente avançada irresssecável

Sítio primário: cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe.

Quimiorradioterapia concomitante

Radioterapia radical 70 Gy sítio primário e 50 Gy em drenagens, divididos em 7 semanas, 2 Gy/dia, 5 x/semana.

Quimioterapia

Cisplatina	100 mg/m ²	IV	D1, D22 e D43
------------	-----------------------	----	---------------

Iniciando no primeiro dia da radioterapia.

Clin Oncol. 2003;21(1):92-98
Lancet. 2000;355(9208):949-55
Radiother Oncol. 2009;92:4-14

Em pacientes com *performance status* reduzido (ECOG-PS superior a 1), acima de 70 anos ou com disfunções orgânicas que contraindiquem a quimioterapia, o emprego da radioterapia isolada é justificável.

Lancet. 2006;368:843-854

Nos pacientes com grandes volumes tumorais e dificuldades para iniciar a radioterapia, o emprego de quimioterapia neoadjuvante é aceitável.

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
Cisplatina*	75 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias por até 3 ciclos.

J Clin Oncol. 2005;23(15):3562-7

* Carboplatina AUC de 5 é alternativa aceitável à cisplatina.

Em casos selecionados, podem ser consideradas alternativas de neoadjuvância os esquemas:

Cisplatina	75 mg/m ²	IV	DI
5-fluorouracil	1.000 mg/m ²	IV	DI-D4

A cada 21 dias por até 3 ciclos.

J Natl Cancer Inst. 1994;86:265-72

Cisplatina	75 mg/m ²	IV	DI
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	DI
5-fluorouracil	1.000 mg/m ²	IV	DI-D4

A cada 21 dias por até 3 ciclos.

Lancet Oncol. 2011;12:153-59

Considerar o uso de fator estimulador de colônias e antibioticoterapia profilática.

IV. TRATAMENTO ADJUVANTE DA DOENÇA DE ALTO RISCO

Sítio primário: cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe.

Estádios III e IVA de alto risco

Definição de alto risco: LFN+ > 1, extravasamento extracapsular da doença nodal, margens comprometidas ou exúguas.

Quimiorradioterapia adjuvante

Radioterapia radical 60 Gy sítio primário e 50 Gy em drenagens, divididos em 6 semanas, 2 Gy/dia, 5 ×/semana. Em pacientes acima de 70 anos o emprego de radioterapia isolada é preferível.

Quimioterapia

Cisplatina	100 mg/m ²	IV	DI, D22 e D43
------------	-----------------------	----	---------------

N Engl J Med. 2004;350:1937-44

N Engl J Med. 2004;350:1945-52

V. TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA OU RECIDIVADA

Não passível de tratamento com intenção curativa.

Quimioterapia

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
Cisplatina*	75 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias por até 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2005;23(15):3562-67

* Carboplatina AUC de 5 é alternativa aceitável à cisplatina.

5-FU	1.000 mg/m ² /dia	IV em 24 horas	DI a D4
Cisplatina	75 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 1992;10(8):1245-51

5-FU	1.000 mg/m ² /dia	IV em 24 horas	DI a D4
Carboplatina	300 mg/m ²	IV	DI

A cada 28 dias.

J Clin Oncol. 1992;10(8):1245-51

Metotrexato	40 mg/m ²	IM IV	Semanal
-------------	----------------------	----------	---------

J Clin Oncol. 1992;10(8):1245-51

Para pacientes com PS 0-I e funções orgânicas normais, se disponível:

Cisplatina	100 mg/m ²	IV	DI
Carboplatina	AUC 5	IV	DI
5-FU	1.000 mg/m ²	IV em 24 horas	DI a D4
Cetuximabe	400 mg/m ²	IV	DI (ataque, só no 1º ciclo)
Cetuximabe	250 mg/m ²	IV	Semanal

A cada 21 dias.

N Engl J Med. 2008;359:1116-27

VI. PRESERVAÇÃO DA LARINGE

Quimiorradioterapia concomitante

Radioterapia radical 70 Gy sítio primário e 50 Gy em drenagens, divididos em 7 semanas, 2 Gy/dia, 5 ×/semana.

Quimioterapia

Cisplatina	100 mg/m ²	IV	D1, D22 e D43
------------	-----------------------	----	---------------

Iniciando no 1º dia da radioterapia.

N Engl J Med. 2003;349:2091-8

VII. CÂNCER DA NASOFARINGE

Para o estadiamento recomenda-se a pesquisa de EBV no tecido através de hibridização *in situ* e a realização do PET-CT.

Estádio I, IIA

Radioterapia isolada.

Tratamento da doença sem evidência de metástases à distância (IIB-IVB)

Quimiorradioterapia concomitante

Radioterapia radical 70 Gy sítio primário e 50 Gy em drenagens, divididos em 7 semanas, 2 Gy/dia, 5 x/semana.

Quimioterapia

Cisplatina	100 mg/m ²	IV	D1, D22 e D43
------------	-----------------------	----	---------------

Quimioterapia adjuvante

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
5-FU	1.000 mg/m ² /dia	IV em 24 horas	D1 a D4

A cada 28 dias por 3 ciclos.

J Clin Oncol. 1998;16:1310-7

Quimioterapia neoadjuvante (em pacientes com carcinoma indiferenciado EBV relacionados)

Cisplatina	60 mg/m ²	IV	D1
Docetaxel	60 mg/m ²	IV	D1
5-fluorouracil	600 mg/m ²	IV	D1-D5

A cada 21 dias por 3 ciclos.

Lancet Oncol. 2016;17:1509-20

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Gencitabina	1.000 mg/m ² /dia	IV	D1 e D8

A cada 21 dias por 3 ciclos.

Adaptado de: Int J Cancer. 2013;132(1):215-23

Tratamento da doença metastática

1ª opção

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
5-FU	1.000 mg/m ² /dia	IV em 24 horas	D1 a D4

A cada 28 dias.

2ª opção

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Gencitabina	1.000 mg/m ² /dia	IV	D1 e D8

A cada 21 dias.

Modificado de: Head Neck. 2006;28(10):880-7

VIII. SEGUIMENTO

- Consultas periódicas a cada 3 a 4 meses por 3 anos, semestral por 2 anos e anual a seguir.
- Acompanhar função tireoidiana no caso de RT cervical.
- Radiografia de tórax ou TC tórax anual.
- Exame fibroscópico/imagem (TC/RM) a cada 6 meses nos 3 primeiros anos e anual por 2 anos, ou a critério clínico.

Câncer de Pulmão

I. NEOPLASIA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

CID C34

I. Exames de estadiamento

- Hemograma, DHL, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, bilirrubinas, função renal, cálcio sérico;
- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve;
- Ressonância magnética de encéfalo e cintilografia óssea, se sintomas;
- Considerar biópsia por mediastinoscopia ou ultrassonografia endobrônquica (EBUS), se linfonodos mediastinais suspeitos ou naqueles tumores centrais ou com diâmetro acima de 5 cm;
- Considerar PET-CT no estadiamento dos pacientes candidatos a tratamento locorregional com intenção curativa.

II. Estadiamento (AJCC, 7ª edição, 2010)

- **Tx**: tumor primário não avaliável;
- **T0**: sem evidência de tumor primário;
- **Tis**: tumor *in situ*;
- **T1**: tumor ≤ 3 cm na sua maior dimensão, não invade a pleura visceral, e não tem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que um brônquio lobar;
- **T1a**: tumor ≤ 2 cm;
- **T1b**: tumor >2 cm a ≤ 3 cm;
- **T2**: tumor com qualquer uma das seguintes características: > 3 cm mas, < 7 cm na sua maior dimensão, invade o brônquio fonte com sua extensão proximal a pelo menos 2 cm da carina. Invade a pleura visceral, ou é associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva, que se estende à região hilar sem envolver o pulmão inteiro;

- **T2a:** tumor > 3 cm a ≤ 5 cm;
- **T2b:** tumor > 5 cm a ≤ 7 cm;
- **T3:** tumor com qualquer uma das seguintes características: > 7 cm em sua maior dimensão, invasão da parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, invade o brônquio-fonte com sua extensão proximal a menos de 2 cm da carina, sem invasão desta, é associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende ao pulmão inteiro, ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo do tumor primário;
- **T4:** tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, carina, corpo vertebral, nódulos tumorais separados em lobos diferentes do pulmão ipsilateral;
- **Nx:** linfonodos não avaliáveis;
- **N0:** sem metástase em linfonodos regionais;
- **N1:** metástase em linfonodo peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares;
- **N2:** metástase em linfonodos mediastinais ipsilateral e/ou subcarinais;
- **N3:** metástase em linfonodos mediastinais contralaterais, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares;
- **M0:** ausência de metástase à distância;
- **M1a:** derrame pleural maligno, derrame pericárdico ou nódulos pulmonares contralaterais;
- **M1b:** metástase à distância.

Estádio AJCC, 7ª edição (2010)	
0	TisN0M0
IA	T1a-1bN0M0
IB	T2aN0M0
IIA	T1a-2aN1M0
	T2bN0M0
IIB	T2bN1M0
	T3N0M0
	T3N1M0
IIIA	T1a-3N2M0
	T4N0-1M0
	T1a-4N3M0
IIIB	T4N2M0
	qQTqNM1a-1b
IV	

Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009;15(1):4-9

Modificações AJCC, 2017

A oitava edição do estadiamento TNM incorpora a subdivisão do estádios I e II, assim como a criação do estágio IIIC. Importante ressaltar a nova classificação do estágio IV em IVA, IVB e IVC.

III. Tratamento

I a IIIA: tratamento cirúrgico, se paciente com condições clínicas

Quimioterapia adjuvante

Para pacientes com doença EC II-III totalmente ressecada, considerar quimioterapia para estágio IB:

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Vinorelbina	30 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15

A cada 3 semanas por 4 ciclos.

N Engl J Med. 2004;350:351

Para pacientes não candidatos ao esquema anterior: carboplatina + paclitaxel:

Paclitaxel	200 mg/m ²	IV	D1
Carboplatina	AUC 6	IV	D1

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Semin Oncol. 1997;24(Suppl 12):S12-17

Esquema combinado com radioterapia para doença irresssecável, EC IIIA ou IIIB

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	D1, D8, D29 e D36
Etoposídeo	50 mg/m ²	IV	D1 a D5 e D29 a D33

A cada 21 dias por 4 ciclos.

J Clin Oncol. 2003;21:2004

Para pacientes com ECOG-PS 2 considerar quimioterapia com cisplatina semanal durante a radioterapia com 30 mg/m² ou radioterapia isolada.

Como alternativa podemos considerar o uso de carboplatina-paclitaxel semanal durante o período da radioterapia.

Carboplatina	AUC 2	IV	Semanal
Paclitaxel	25-35 mg/m ²	IV	Semanal

J Clin Oncol. 2015;33:567-74

Primeira linha para doença metastática EC IV

O número de ciclos recomendado é 4, observar e introduzir QT de segunda linha quando progredir:

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1 e D8

A cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.

Ann Oncol. 2007;18:317-23

Opção – carboplatina + paclitaxel:

Paclitaxel	200 mg/m ²	IV	D1
Carboplatina	AUC 6	IV	D1

A cada 21 a 28 dias por 4 a 6 ciclos.

Semin Oncol. 1997;24(Suppl 12):S12-17

Para os pacientes portadores de adenocarcinoma, cuja neoplasia alberga mutações ativadoras do gene *EGFR*, e somente nesses casos, iniciar tão logo possível o tratamento com inibidor da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico, seja em primeira, segunda ou terceira linha de tratamento sistêmico, ou como terapia de manutenção.

Alternativas

Erlotinibe	150 mg	VO 1 ×/dia	Contínuo	ou
Gefitinibe	250 mg	VO 1 ×/dia	Contínuo	

N Engl J Med. 2009;361(10):947-57

Lancet Oncol. 2012;(3):239-46

Lancet Oncol. 2010;(6):521-9

Nos pacientes cuja neoplasia apresente evidências de fusão de ALK no cenário metastático, seja por hibridização *in situ* ou imuno-histoquímica, deve-se considerar o uso de inibidores de ALK, quando disponível, seja como tratamento de primeira, segunda ou mesmo em linhas posteriores.

N Engl J Med. 2014;371:2167-77

N Engl J Med. 2013;368:2385-94

Lancet Oncol. 2012;13:1011-9

Para pacientes com baixo *performance status* (ECOG-PS 2), mais de 70 anos ou intolerância a platina é preferível a monoquimioterapia. Há evidências de que pacientes selecionados com ECOG-PS 2 podem ser tratados com *doublet* de carboplatina-paclitaxel, conforme indicado anteriormente, considerando redução de dose.

Gencitabina

Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
-------------	-------------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

J Clin Oncol. 1994;12:1535-40

Vinorelbine

Vinorelbine	30 mg/m ²	IV	D1 e D8
-------------	----------------------	----	---------

Intervalo de 21 a 28 dias.

J Natl Inst. 2003;95:362-72

Segunda linha para doença metastática ou localmente avançada

Docetaxel	75 mg/m ²	IV
-----------	----------------------	----

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-62

J Clin Oncol. 2000;18(10):2095-103

IV. Situações especiais**Tumor de PANCOAST**

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	DI, D8, D29 e D36
Etoposídeo	50 mg/m ²	IV	DI a D5, D29 a D33

Iniciando no primeiro dia da radioterapia na dose de 45 Gy durante 5 semanas.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;121:472-483

- Toracotomia 3 a 5 semanas após indução;
- 2 ciclos adicionais de quimioterapia adjuvante semelhantes ao esquema de indução.

Metástase cerebral isolada

Para pacientes com doença controlada fora do cérebro e bom *performance status*; ressecção cirúrgica, quando factível, seguida de radioterapia cerebral ou radioterapia estereotáxica. A radioterapia estereotáxica cerebral pode ser alternativa em metástases cerebrais ao diagnóstico.

Curr Oncol. 2007;14(4):131-43

Metástase adrenal isolada

Considerar ressecção cirúrgica em pacientes com longo intervalo livre de doença e com bom *performance status*.

J Clin Oncol. 2008;26(7):1142-7

V. Seguimento

- Exame físico trimestral nos primeiros dois anos, semestral do 3º ao 5º ano para pacientes ressecados;
- Tomografia computadorizada contrastada do tórax a cada 6 meses até 2 anos do diagnóstico, e depois tomografia sem contraste anual para pacientes operados e que realizaram adjuvância;
- Tomografias computadorizadas de crânio, tórax, abdome, pelve e cintilografia óssea devem ser solicitados conforme sintomas relatados pelo paciente.

2. NEOPLASIA DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS**CID** C34**I. Exames de estadiamento**

- Cintilografia óssea;
- Tomografias computadorizadas de tórax, abdome, pelve e crânio;
- Hemograma, função renal e hepática, fosfatase alcalina, DHL e eletrólitos.

II. Estadiamento VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group)

- Doença limitada: tumor confinado a um hemitórax e linfonodos regionais que podem ser envolvidos em um só campo da radioterapia;
- Doença extensa: doença disseminada além da região supraclavicular, fora da definição de doença limitada.

III. Tratamento**Quimioterapia concomitante com radioterapia para pacientes com doença limitada**

Tratar com etoposídeo e cisplatina e iniciar a radioterapia concomitante ao primeiro ciclo de quimioterapia, em um total de 4 ciclos.

Etoposídeo	80 mg/m ²	IV 1 hora	D1 a D3
Cisplatina	80 mg/m ²	IV 2 horas	D1

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 1994;12(10):2022-34
N Engl J Med. 1999;340(4):265-71

Quimioterapia adjuvante

Após cirurgia de neoplasia de pulmão de pequenas células recomenda-se:

Se N0

Etoposídeo	80 mg/m ²	IV 1 hora	D1 a D3
Cisplatina	80 mg/m ²	IV 2 horas	D1

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Se N+

Tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia.

Etoposídeo	80 mg/m ²	IV 1 hora	D1 a D3
Cisplatina	80 mg/m ²	IV 2 horas	D1

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Primeira linha para doença metastática ou localmente avançada

Não há um esquema que tenha demonstrado uma superioridade inquestionável sobre os demais.

Etoposídeo	80 mg/m ²	IV 1 hora	D1 a D3
Cisplatina	80 mg/m ²	IV 2 horas	D1

*O uso de carboplatina AUC 6 é aceitável em substituição a cisplatina.

A cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2002;20(24):4665-4672

J Clin Oncol. 1994;12(10):2022-34

Irinotecano	60 mg/m ²	IV 90 min	D1, D8, D15
Cisplatina	60 mg/m ²	IV 2 horas	D1

Irinotecano	175 mg/m ²	IV	D1
Carboplatina	AUC 4	IV	D1

A cada 28 dias por 4 a 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2009;27:2530-5

J Clin Oncol. 2008;26:4261-4267

CAV

Vincristina	2 mg	IV	D1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	D1
Ciclofosfamida	1 mg/m ²	IV	D1

A cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1989;7(4):450-6

Observação

Para pacientes com bom *performance* clínico e com doença extensa que apresentaram resposta à quimioterapia de indução e sem doença no sistema nervoso central, recomenda-se radioterapia profilática de crânio.

N Engl J Med. 2007;357:664

Segunda linha para doença metastática ou localmente avançada

Não é possível eleger um esquema como sendo a primeira opção em segunda linha. Inclusão em estudos clínicos, se disponíveis, é encorajada. É aceitável oferecer um outro esquema de primeira linha (como segunda) que use drogas diferentes, ou monoquimioterapia:

Paclitaxel

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Anticancer Res. 2006;26:777

IV. Seguimento

- Exame físico trimestral nos primeiros dois anos, semestral do 3º ao 5º ano para pacientes ressecados;
- Tomografia computadorizada de crânio, tórax, abdome, pelve e cintilografia óssea devem ser solicitados conforme sintomas relatados pelo paciente.

Timoma Invasivo e Carcinoma Tímico

I. ESTADIAMENTO (MASAOKA, 1994)

CID C34

Estádio	Descrição
I	Tumor macroscopicamente encapsulado, sem invasão capsular microscópica
II	Invasão macroscópica de tecido adiposo adjacente ou pleura mediastinal; invasão capsular microscópica
III	Invasão macroscópica de órgãos adjacentes (pericárdio, pulmão, grandes vasos)
IVA	Disseminação pleural ou pericárdica
IVB	Metástases linfonodais ou hematogênicas

II. TRATAMENTO ADJUVANTE

Não há indicação de tratamento adjuvante.

III. TRATAMENTO NEOADJUVANTE

Para pacientes com estadiamento clínico III ou IVA, considerar os mesmos esquemas empregados no tratamento da doença metastática.

IV. TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

I^a linha

Não há um esquema que tenha demonstrado uma superioridade inquestionável sobre os demais.

PAC

Cisplatina	50 mg/m ²	IV	D1
Adriamicina	50 mg/m ²	IV	D1
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	IV	D1

Intervalo de 21 a 28 dias, 4 a 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1994;12:1164

Etoposídeo + cisplatina

Etoposídeo	80 mg/m ² /dia	IV	D1 a D3
Cisplatina	80 mg/m ²	IV 2 horas	D1 (dose modificada)

Intervalo de 21 dias, 4 a 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1996;14:814-820

2ª linha

Não há um esquema padrão de tratamento de segunda linha. É aceitável oferecer um outro esquema de primeira linha (como segunda) que use drogas diferentes ou monoquimioterapia com paclitaxel ou gencitabina.

Etoposídeo + cisplatina

Etoposídeo	80 mg/m ² /dia	IV 1 hora	D1 a D3
Cisplatina	80 mg/m ²	IV 2 horas	D1 (dose modificada)

Intervalo de 21 dias, 4 a 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1996;14: 814-820

Mesotelioma

I. MESOTELIOMA PLEURAL

CID C45.0

I. Exames de estadiamento

- Hemograma, DHL, função renal;
- Tomografia de tórax e abdome;
- PET-CT, se disponível.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Estádio	
IA	T1aN0M0
IB	T1bN0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0
	T1-3N1M0
	T1-3N2M0
IV	T4qqNM0
	qqTN3M0
	qqTqqNM1

- **T1a:** tumor limitado a pleura parietal ipsilateral, incluindo a pleura mediastinal e a pleura diafragmática e sem envolvimento da pleura visceral;
- **T1b:** tumor limitado a pleura parietal ipsilateral, incluindo a pleura mediastinal e a pleura diafragmática, além de focos esparsos de envolvimento da pleura visceral;
- **T2:** tumor envolvendo cada uma das superfícies pleurais (parietal, mediastinal, diafragmática e visceral) e pelo menos um dos seguintes achados: invasão do diafragma e/ou tumor confluyente envolvendo a pleura visceral, ou invasão do parênquima pulmonar adjacente;

- **T3:** tumor que envolve qualquer superfície pleural homolateral, com pelo menos uma das seguintes condições: invasão da fáscia endotorácica, invasão da gordura mediastinal, foco solitário de tumor invadindo partes moles da parede torácica, envolvimento do pericárdio, não transmural;
- **T4:** tumor que envolve qualquer superfície pleural homolateral, com pelo menos uma das seguintes condições: invasão multifocal ou difusa de partes moles da parede torácica, qualquer envolvimento de costela, invasão do peritônio, através do diafragma, invasão de qualquer órgão mediastinal, extensão direta da pleura contralateral, invasão da medula espinhal, extensão a superfície interna do pericárdio, invasão do miocárdio, derrame pericárdico com citologia positiva, invasão do plexo braquial;
- **N0:** linfonodos regionais não invadidos;
- **N1:** metástase para linfonodos broncopulmonares ipsilaterais ou hiliares;
- **N2:** metástase para linfonodos subcarinais ou mediastinais ipsilaterais, incluindo a mama interna e peridiafragmáticos;
- **N3:** metástase para linfonodos mediastinais contralaterais, ou cadeia mamária interna contralateral, ou linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais;
- **M0:** sem metástase à distância;
- **M1:** metástase à distância.

III. Tratamento

Estádios I, II e III

- Pneumectomia extrapleural.
- Não indicamos tratamento adjuvante.

Tratamento neoadjuvante

Pode ser indicado cirurgia no tratamento de doença que se torne operável após início da quimioterapia, que inclui 4 ciclos do regime cisplatina/pemetrexede, conforme descrito a seguir.

Tratamento da doença metastática

Cisplatina + pemetrexede (se disponível)

Pemetrexede	500 mg/m ²	IV 1 hora	DI
Cisplatina	75 mg/m ²	IV 2 horas	DI

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2003;21(14):2636-44

O uso de carboplatina AUC = 5 em vez de cisplatina é alternativa aceitável.

Protocolos alternativos

Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	DI
Cisplatina	60 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

A cada 28 dias.

Cancer. 1991;67:2984

J Clin Oncol. 2000;18:3912

2. MESOTELIOMA PERITONEAL**CID** C45.1**I. Exames de estadiamento**

- Hemograma, DHL, função renal;
- Radiografia de tórax, tomografia computadorizada de abdome/pelve;
- PET-CT, se disponível.

II. Estadiamento

Sem estadiamento padrão.

III. Tratamento

- Peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal para doença localizada;
- Para doença metastática recomendamos os mesmos esquemas usados no tratamento do mesotelioma pleural metastático.

Glândulas Salivares

CID C07.9

CID C08.0

CID C08.1

(e considera-se o CID respectivo para o sítio anatômico primário em tumores de glândulas salivares menores)

I. EXAMES DE ESTADIAMENTO

- Hemograma, DHL, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, bilirrubinas, função renal, cálcio sérico;
- Tomografia computadorizada de face e pescoço e tórax.

II. ESTADIAMENTO (AJCC, 2010)

- **Tx**: tumor primário não avaliável;
- **T0**: sem evidência de tumor primário;
- **T1**: tumor ≤ 2 cm na sua maior dimensão, sem extensão extraparenquimatosa;
- **T2**: tumor >2 cm a ≤ 4 cm, , sem extensão extraparenquimatosa;
- **T3**: tumor com > 4 cm ou com extensão extraparenquimatosa;
- **T4a**: invasão de pele, mandíbula, conduto auditivo e/ou nervo facial;
- **T4b**: invasão de base de crânio, ou placa pterigoide ou envolvimento circumferencial de artéria carótida;
- **Nx**: linfonodos não avaliáveis;
- **N0**: sem metástase em linfonodos regionais;
- **N1**: metástase em único linfonodo ≤ 3 cm;
- **N2**: metástase em único linfonodo ipsilateral > 3 e até ≤ 6 cm (N2a) ou múltiplos linfonodos ipsilaterais linfonodos ≤ 6 cm (N2b) ou linfonodos ≤ 6 cm bilaterais ou contralaterais (N2c);
- **N3**: metástase em linfonodo > 6 cm;

- **M0:** ausência de metástase à distância;
- **M1:** presença de metástase à distância.

Estádio	
I	T1 N0 M0
II	T2N0M0
III	T1-3 N1 M0 T3 N0 M0
IVa	T1-T3 N2 M0 T4a N0-N2 M0
IVB	T4b qqN M0 qqT N3 M0
IVC	qqT qqN M1

Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009;15(1):4-9

III. TRATAMENTO

Carcinomas de baixo grau (adenoide cístico)

Doença localizada: cirurgia seguida ou não de radioterapia adjuvante.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(1):79-85

Doença metastática: observação clínica se doença indolente; no caso de sintomas ou doença rapidamente progressiva, são opções:

Ciclofosfamida	500 mg/m ²	IV	DI
Adramicina	50 mg/m ²	IV	DI
Cisplatina	50 mg/m ²	IV	DI

Ann Oncol. 1996;7:640-642

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
Carboplatina	AUC 5	IV	DI

Anticancer Res. 2000;20:3781-3783

Carcinomas de alto grau (mucoepidermoide, carcinoma de células acinares e outros)

Doença localizada: cirurgia seguida ou não de radioterapia adjuvante.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(1):79-85

Doença metastática: no caso de sintomas ou doença rapidamente progressiva, são opções:

Ciclofosfamida	500 mg/m ²	IV	DI
Adramicina	50 mg/m ²	IV	DI
Cisplatina	50 mg/m ²	IV	DI

Ann Oncol. 1996;7:640-2

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
Carboplatina	AUC 5	IV	DI

Anticancer Res. 2000;20:3781-3

IV. SEGUIMENTO

- Exame físico trimestral nos primeiros 2 anos, semestral do 3º ao 5º ano para pacientes ressecados;
- Tomografia computadorizada de face e pescoço a cada 6 meses até 3 anos do diagnóstico;
- Tomografia computadorizada contrastada do tórax a cada 6 meses até 3 anos do diagnóstico.

Tumores Endócrinos

I. NEOPLASIAS NEUROENDÓCRINAS (NEN)

I. Classificação

Quanto à origem embriológica

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

Quanto à morfologia

- Neoplasia neuroendócrina bem diferenciada:
 - Tumor neuroendócrino Grau 1 (TNE-G1) [Ki67 < 3% e < 2 mitoses/10 campos (HPF)];
 - Tumor neuroendócrino Grau 2 (TNE-G2) [Ki67 3%-20% e 2-20 mitoses/10 campos (HPF)];
 - Tumor neuroendócrino Grau 3 (TNE-G3) [Ki67 > 20% e > 20 mitoses/10 campos (HPF)].
- Neoplasia neuroendócrina pouco diferenciada:
 - Carcinoma neuroendócrino Grau 3 (CNE-G3) [Ki67 > 20% e > 20 mitoses/10 campos (HPF)]:
 - Carcinoma de pequenas células;
 - Carcinoma de grandes células.
- Neoplasia mista neuroendócrina e não neuroendócrina (MiNEN)

WHO. Classification of tumors of endocrine organs. 4. ed. v. 10. Lyon, France: IARC, 2017

Quanto às manifestações clínicas

- Funcionantes: com manifestações clínicas em decorrência da secreção de hormônios polipeptídicos ativos;
- Não funcionantes: sem manifestações clínicas relacionadas com hormônios ou neurotransmissores.

II. Exames de estadiamento e seguimento

- Tomografias de tórax, abdome e pelve;
- Dosagem do ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA), se suspeita clínica de síndrome carcinoide;
- Dosagem de peptídeos específicos, quando clinicamente justificável, se disponível;
- PET-CT-⁶⁸Gálio ou octreoscan: se disponível, indicado para a investigação de TNE bem diferenciados com doença metastática de sítio primário desconhecido, ou na avaliação para potencial de terapia com radionuclídeo (PRRT);
- Ecocardiografia anual é indicada em pacientes com valores de 5HIAA elevados (> 5 vezes o limite superior).

Ecancermedicalscience. 2017;11:716
NANETS Guidelines Pancreas. 2017;46(6)

III. Tratamento

A) Tumores neuroendócrinos bem diferenciados

O tratamento inicial dependerá da viabilidade ou não de ressecção cirúrgica do tumor e do grau de extensão presumido dessa ressecção cirúrgica, independentemente da condição de assintomático ou sintomático. Assim:

Tumores localizados ressecáveis

- Ressecção cirúrgica completa do tumor primário é recomendada para todos as NENs;
- TNE bem diferenciado de pâncreas, especialmente G1, com tamanho < 2 cm pode ser recomendada vigilância, com indicação de cirurgia para os tumores em crescimento.

Tumores metastáticos ressecáveis

- Cirurgia com finalidade de ressecção completa.

Tumores irressecáveis assintomáticos

- Conduta expectante até sinais de progressão de doença.
- Quando caracterizado progressão tumoral, considerar o tratamento com análogos de somatostatina.

Ecancermedicalscience. 2017;11:716
NANETS Guidelines Pancreas. 2017;46(6)

Tumores irressecáveis sintomáticos

- Nos pacientes com tumores funcionantes recomenda-se:
 - Iniciar com análogo de somatostatina (AS) (octreotida LAR, 20 mg, IM, ou lanreotide, 120 mg, ambos a cada 28 dias).

- **Atenção:** Em casos de insulínoma, a avaliação da eficiência dessa terapia deve ser conduzida com análogo de somatostatina de curta ação uma vez que 30-50% dos insulínomas não expressam o receptor de somatostatina SSTR2, e o análogo de somatostatina pode bloquear hormônios pancreáticos hiperglicemiantes piorando a hipoglicemia nesses casos.
- Caso persistam os sintomas ou reapareçam após controle inicial:
 - Realizar o escalonamento de dose com octreotida LAR, IM, para 30 mg ou 40 mg mensal ou reduzir intervalo entre injeções;
 - Interferon-alfa 3 a 5 milhões de UI SC, 3 vezes por semana.

Observação

- Loperamida ou inibidores 5HT3 podem ser utilizados para controle de diarreia em combinação com análogo de somatostatina.
- Uso de doses elevadas de bloqueador de bomba de prótons (omeprazol, 80-120 mg/dia) pode controlar sintomas de síndrome de Zollinger-Ellison.
- Estudos randomizados pequenos demonstraram benefício do uso de interferon no controle tumoral e de sintomas, especialmente de síndrome carcinoide. Apesar da elevada toxicidade, é uma opção em casos sintomáticos mesmo com o uso de análogo de somatostatina em dose plena, ou quando interferon é a única opção disponível.
- Nos pacientes com doença predominantemente hepática e controle subótimo dos sintomas hormonais com uso de AS, considerar como opção a embolização hepática ou citorredução cirúrgica, se possível.

Ecancermedicallscience. 2017;11:716

Acta Oncol. 1991;30:503

Lancet. 1998;352:799

N Engl J Med. 1999;340:858

J Clin Oncol. 2009;27:4656-63

Quimioterapia

TNE bem diferenciados pancreáticos são mais sensíveis à quimioterapia citotóxica, quando comparados a tumores carcinoides. Tumores bem diferenciados de alto grau (TNE-G3) também parecem mais sensíveis à quimioterapia do que tumores de mais baixo grau de proliferação. Apesar disso, quimioterapia pode ser aceitável para TNE bem diferenciados sintomáticos ou que estejam progredindo após se exaurir outras terapêuticas disponíveis.

1ª opção

Capecitabina	1.000 mg/m ² , 12/12 horas, dose total: 2.000 mg/m ² /dia)	VO	DI a DI4
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Caso disponível, considerar esquema com capecitabina e temozolamida como segue:

Capecitabina	750 mg/m ²	VO 12/12 hs	DI a DI4
Temozolamida	200 mg/m ²	VO	DI0 a DI4

A cada 28 dias

Cancer. 2011 Jan 15;117(2):268-75
J Clin Oncol. 2014;32(suppl 3; abstr 179)

2ª opção

Dacarbazina	1.000 mg/m ²	IV	DI
-------------	-------------------------	----	----

A cada 21 dias.

Ann Oncol. 2001;12:1139
Ecancermedalscience. 2017;11:716

Terapia-alvo

Caso disponível, considerar para tumores pancreáticos e não pancreáticos bem diferenciados:

Everolimus	10 mg/dia	VO	Contínuo
------------	-----------	----	----------

N Engl J Med. 2011;364(6):514
Lancet. 2016;387:968-77

Caso disponível, considerar para tumores pancreáticos bem diferenciados:

Sunitinibe	37,5 mg/dia	VO	Contínuo
------------	-------------	----	----------

N Engl J Med. 2011;364(6):501-13

Terapia baseada em radionuclídeo (PRRT)

Caso disponível, considerar o uso de terapia com ¹⁷⁷Lutécio para pacientes com TNE de *midgut* com progressão de doença após terapia com análogo de somatostatina em dose satisfatória. A confirmação de expressão de receptores de somatostatina pelo tumor, com o uso de octreoscan ou PET-CT-⁶⁸Gálio, é necessária nesse caso.

N Engl J Med. 2017;376:125-35

B) Carcinoma neuroendócrino (NEC-G3: pequenas células, grandes células ou anaplásico)

Tumores localizados ressecáveis

- Cirurgia;
- Tratamento adjuvante em pacientes com boas condições clínicas com:

Cisplatina	25 mg/m ²	IV	DI a D3
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	DI a D3

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Ou

Cisplatina	30 mg/m ²	IV	D1 e D8
Irinotecano	60 mg/m ²	IV 90 minutos	D1 e D8

A cada 21 dias por 4 ciclos.

Cancer. 1991;68:227

Digestion. 2000;62:73

Proc ASCO. 2003;22:375a, abstr 1508

Discutir radioterapia adjuvante em pacientes ressecados com doença limitada.

Tumores metastáticos

- Cisplatina (ou carboplatina) associada a etoposídeo ou irinotecano são as drogas de 1ª linha, em esquemas semelhantes aos anteriores.
- Considerar QT baseada em platina associada a radioterapia em tumores localmente avançados ou irressecáveis.

IV. Seguimento

- Para pacientes com ressecção cirúrgica completa do tumor, acompanhamento clínico com exame físico cada 3 a 6 meses. Julgar aumentar o intervalo das avaliações conforme a evolução clínica. A realização de exames de imagem pode ser considerada em casos específicos de tumores com ressecção completa e com fatores de mal prognóstico.
- Dosagem do ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA), em pacientes metastáticos com síndrome carcinoide prévia (em casos com uso de análogo de somatostatina, a dosagem de hormônios deve ser realizada próximo da nova dose). Não há indicação de seguimento com 5HIAA em pacientes com tumores não funcionantes.
- Pacientes metastáticos assintomáticos acompanhados com conduta expectante podem ser avaliados a cada 3 a 6 meses. Pode-se considerar aumentar o intervalo da realização das imagens conforme evolução da doença.

Ecancermedicalscience. 2017;11:716

NANETS Guidelines Pancreas. 2017;46(6)

2. TUMORES DE TIREOIDE

CID C73

Carcinomas de tireoide bem diferenciados

Os carcinomas de tireoide bem diferenciados são originários das células foliculares (papilífero, folicular e células de Hürthle).

I. Exames de estadiamento

- Exames gerais, função tireoidiana;
- Ultrassonografia cervical com pesquisa de linfonodos suspeitos;
- PAAF de linfonodos suspeitos com citologia e dosagem de tireoglobulina no aspirado.
- Tomografia computadorizada ou ressonância magnética do pescoço indicada em casos de doença localmente avançada para definir a extensão cirúrgica. O uso de contraste iodado deve ser limitado aos casos em que este seja imprescindível. Caso o contraste iodado seja utilizado, postergar a iodoterapia (4-8 semanas após contraste);
- Tomografia computadorizada de tórax sem contraste iodado na suspeita de metástases pulmonares;
- A dosagem de tireoglobulina sérica só é útil no seguimento após a tireoidectomia.

II. Estadiamento e estratificação de risco

Classificação AJCC 7th/TMN para carcinomas diferenciados de tireoide

Categorias	Definição
T0	Sem evidência de tumor primário
T1a	Tumor ≤ 1 cm, sem extensão extratireoidiana
T1b	Tumor > 1 cm, mas ≤ 2 cm nas maiores dimensões sem extensão extratireoidiana
T2	Tumor > 2 cm, mas ≤ 4 cm nas maiores dimensões sem extensão extratireoidiana
T3	Tumor > 4 cm nas maiores dimensões limitado à tireoide; ou Tumor de qualquer tamanho com mínima extensão extratireoidiana*
T4a	Tumor de qualquer tamanho com extensão além da cápsula da tireoide para invadir tecidos subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou NLR
T4b	Tumor de qualquer tamanho invadindo a fáscia pré-vertebral ou envolvendo a carótida ou vasos do mediastino
N0	Ausência de metástases em linfonodos
N1a	Metástases linfonodais no nível VI
N1b	Metástases linfonodais cervicais nos níveis I, II, III, IV ou V, ou retrofaringeos ou no mediastino superior (nível VII)
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância

Sistema de estratificação de risco da American Thyroid Association (ATA) – 2009 modificado em 2015

A estratificação de risco inicial deve ser realizada nos pacientes com carcinomas diferenciados de tireoide. Essa etapa é importante para fornecer informa-

ções prognósticas relevantes, para a escolha das estratégias terapêuticas e para o seguimento dos pacientes.

Baixo risco	<p>Carcinoma papilífero de tireoide (com todas as características abaixo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausência de metástases • Ressecção completa • Ausência de invasão local ou vascular • Ausência de histologia agressiva* • PCI pós-tratamento negativa para focos metastáticos fora do leito tireoidiano • Clinicamente N0 ou N1 ≤ 5 linfonodos com micrometástases (< 0,2 cm) N1a <p>Carcinoma folicular bem diferenciado com mínima invasão de cápsula e < 4 focos de invasão vascular</p>
Risco intermediário	<p>Invasão microscópica em tecidos moles peritireoidianos</p> <p>Carcinoma papilífero com invasão vascular</p> <p>N1 (linfonodos comprometidos < 3 cm nos maiores diâmetros)</p> <p>Histologia agressiva*</p> <p>PCI positiva para linfonodos pós-tratamento com RIT</p>
Alto risco	<p>Invasão macroscópica em tecidos moles peritireoidianos</p> <p>Ressecção incompleta</p> <p>Metástases à distância</p> <p>Tireoglobulina sérica pós-operatória sugestiva de metástases à distância</p> <p>N1 com linfonodo ≥ 3 cm ou com extensão extranodal</p> <p>Carcinoma folicular com extensa invasão vascular (> 4 focos)</p>

* Variantes agressivas: células altas, variante *hobnail*, carcinoma de células colunares.

CF = carcinoma folicular; PCI = pesquisa de corpo inteiro, RIT = radioiodoterapia

III. Tratamento

Tratamento cirúrgico dos carcinomas diferenciados de tireoide

	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	Tireoidectomia total		Tireoidectomia total	Tireoidectomia total + Considerar esvaziamento central	Considerar ressecção paliativa
N1a	Tireoidectomia total + Esvaziamento do compartimento central				
N1b	Tireoidectomia total + Esvaziamento dos compartimentos central e lateral				

Ablação com I31I de acordo com a estratificação de risco ATA

Classificação de risco	Indicação	Atividade recomendada
Baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> Desaconselhável se critérios de baixo risco: pT1; pT2; pN0 ou pN1a com ≤ 5 linfonodos com micrometástases (< 0,2 cm em suas maiores dimensões) e sem extravasamento extranodal. Na ausência das medidas da metástase linfonodal considerar como risco intermediário. A ser considerada se Tg > 2 ng/mL em vigência de terapia de supressão do TSH 3 meses pós-cirurgia ou se anti-Tg positiva. 	30
Risco intermediário	<ul style="list-style-type: none"> Recomendada de rotina, com PCI pré e PCI pós, SPECT-CT a critério médico durante execução da PCI pré. Histologia desfavorável. Invasão vascular. pT3, pT4; pN1a > 5 linfonodos acometidos com micrometástase (< 0,2 cm em suas maiores dimensões) ou linfonodos ≥ 0,2 cm e < 3 cm em suas maiores dimensões, sem extravasamento extranodal. pN1b, sem evidencia anatômica de lesão. 	100
Alto risco	<ul style="list-style-type: none"> T3 ou T4 com margem comprometida, N1b esvaziado só de um lado ou presumido como incompleto 	150

Supressão do TSH no primeiro ano de seguimento

- TSH = 0,5 a 2,0 mU/L no baixo risco com tireoglobulina < 0,2 ng/mL;
- TSH = 0,1 a 0,5 mU/L no baixo risco com tireoglobulina ≥ 0,2 ng/mL;
- TSH = 0,1 a 0,5 mU/L no risco intermediário;
- TSH < 0,1 mU/L no alto risco.

Doença metastática

- Considerar cirurgia para tratamento de recidiva local e locorregional;
- Tratamento com radioiodo (¹³¹I), no caso de doença sensível à iodo;
- Metástases ósseas e cerebrais: considerar ressecção cirúrgica ou radioterapia externa;
- Ablação de linfonodos cervicais em casos selecionados, desde que discutidos em reunião multidisciplinar (linfonodos < 2 cm e inoperáveis);
- Ácido zoledrônico a cada 3 meses, se lesão óssea.

Definição da doença refratária à Iodo-131

- Ausência de captação na pesquisa de captação – PCI;

- Progressão de doença com < 12 meses após tratamento com iodoterapia;
- Dose acumulada > 600 mCi.

Tratamento na doença refratária à iodo-131:

- Na doença refratária à iodo e com progressão radiológica significativa (> 20% de aumento da lesão e lesão > 2 cm) no intervalo de 3-6 meses e/ou sintomático e/ou lesão < 2 cm em progressão com potencial de complicação local (p. ex.: ossos de carga, mediastino):
 - Considerar tratamento com inibidor de tirosina-quinase, se PS 0-2, após discussão em reunião multidisciplinar;
 - Manter terapia de supressão do TSH (TSH < 0,1 mUi/mL) e realizar exames radiológicos a cada 3-6 meses;
 - Considerar manter inibidor de tirosina-quinase e discutir em reunião multidisciplinar terapias locorregionais de controle em pacientes com PS 0-2 e oligoprogressão, a saber: resgate cirúrgico cervical, alcoolização de linfonodo cervical, radioterapia externa e radioablação.

IV. Seguimento

- Dosagem sérica de tireoglobulina e anticorpo antitireoglobulina a cada 6 a 12 meses após tratamento cirúrgico com ou sem radioiodoterapia;
- Ultrassonografia de região cervical a cada 6 a 12 meses no primeiro anos após cirurgia, depois anualmente;
- Pesquisa de corpo inteiro (PCI): não é indicada no baixo risco; pré-dose ablativa ou terapêutica no risco intermediário e alto risco; e considerar após 6 a 12 meses do término do tratamento no alto risco.
- TC/RM (sem contraste iodado) na doença metastática sensível à iodo e/ou PET-FDG em paciente selecionados de alto risco. Obs.: em pacientes sob tratamento sistêmico com inibidores de tirosina-quinase, considerar TC a cada 3-4 meses ou sinal clínico de progressão.
- Reavaliação clínica mensal nos pacientes em uso de inibidores de tirosina-quinase.

Nota

A presença de anticorpos antitireoglobulina pode interferir na dosagem da tireoglobulina resultando em níveis falsamente baixos.

Thyroid. 2016;26(1):1-133

Carcinoma medular da tireoide (CMT)

Originário da célula parafolicular produtora de calcitonina.

I. Exames de estadiamento

- Exames gerais, função tireoidiana, dosagem de calcitonina e CEA;
- Ultrassonografia cervical;
- Se calcitonina > 500 pg/mL e/ou doença extensa no pescoço, considerar rastreamento de doença metastática: TC do pescoço e tórax (com contraste); TC (com contraste e fase arterial) ou RM de abdome e cintilografia óssea;
- Metanefrinas e/ou catecolaminas urinárias para excluir feocromocitoma;
- 20 a 30% dos carcinomas medulares são hereditários e associados à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN-2);
- Análise mutacional do gene *RET* no sangue, se disponível.

II. Estadiamento modificado da 7ª edição do AJCC

Aplicar a Classificação AJCC 7th/TMN para carcinomas diferenciados de tireoide

Estádio anatômico/grupos prognósticos	
Estádio I	T1, N0, M0
Estádio II	T2, N0, M0
	T3, N0, M0
Estádio III	T1, N1a, M0
	T2, N1a, M0
	T3, N1a, M0
Estádio IVA	T4a, N0, M0
	T4a, N1a, M0
	T1, N1b, M0
	T2, N1b, M0
	T3, N1b, M0
	T4a, N1b, M0
Estádio IVB	T4b, qualquer N, M0
Estádio IVC	Qualquer T, qualquer N, M1

III. Tratamento

- Cirúrgico: tireoidectomia total + esvaziamento do compartimento nível VI. Esvaziamento cervical lateral, se doença detectada no intraoperatório, por imagem ou biópsia positiva;
- Se doença M1: considerar cirurgia menos agressiva com intuito de controle local com preservação da fala, deglutição, função da paratireoide e mobilidade do ombro;
- Considerar radioterapia externa em pacientes de alto risco não candidatos a cirurgia;

- A supressão do TSH e a iodoterapia não são utilizados no carcinoma medular da tireoide;
- Doença metastática:
 - observação clínica em casos de doença estável;
 - doença progressiva: iniciar tratamento sistêmico após discussão em reunião multidisciplinar (opções abaixo).

Terapia sistêmica com inibidores de tirosina-quinase

- Monoterapia com inibidores de tirosina-quinase, se disponíveis, e obrigatoriamente após discussão em reunião multidisciplinar.

Opção:

Tratamento quimioterápico citotóxico

Dacarbazina	250 mg/m ²	IV	DI a D5
5-FU	450 mg/m ² /dia	IV	DI a D5

A cada 28 dias.

Ann Oncol. 1994;5:763

Nos pacientes com CMT recomenda-se monitoramento com exames de imagem e marcadores tumorais (CEA e calcitonina) a cada 3 a 12 meses de acordo com evolução da doença.

Carcinoma anaplásico da tireoide

- Carcinoma indiferenciado e extremamente agressivo.
- Considerar diagnóstico de carcinoma anaplásico de tireoide na presença de massa cervical de rápido crescimento.
- Considerando a urgência de diagnóstico e tratamento dessa neoplasia altamente agressiva e letal, recomenda-se referenciá-lo com urgência (internação se possível) para definição diagnóstica, estadiamento e início de tratamento, à saber:

I. Exames de estadiamento

- Sempre que possível definir o diagnóstico de carcinoma anaplásico antes da cirurgia (preferencialmente por meio de biópsia por agulha grossa (core) em detrimento ao PAAF), contactar a patologia clínica na suspeita de carcinoma anaplásico.
- Hemograma, função renal, provas hepáticas, função tireoidiana, tireoglobulina, anticorpos antitireoglobulina.
- Tomografia computadorizada de crânio, pescoço, tórax, abdome, cintilografia óssea. Considerar PET/CT em casos selecionados e discutidos em reunião interdisciplinar.
- Laringoscopia para avaliação das pregas vocais e extensão da doença.

II. Estadiamento

- Todos os casos são estadiados como T4;
- T4a – lesão confinada à tireoide e T4b – extensão extratireoidiana;
- TNM (há somente estágio IV);
- IVA – T4a N0 M0; IVB – T4b qqN M0; IVC – qqT qqN M1.

III. Tratamento

- Cirúrgico: tireoidectomia total quando lesão confinada à tireoide;
- Radioterapia com ou sem quimioterapia concomitante: após tratamento cirúrgico ou quando doença irresssecável:

Na concomitância com radioterapia (considerar esquema hiperfracionado)

Carboplatina	AUC 2	IV	Semanal
Paclitaxel	50 mg/m ²	IV	Semanal

Thyroid. 2012;22(11)
American Journal of Clinical Oncology. 2005;28:104

Opção

Doxorrubicina	20 mg/m ²	IV	Semanal
---------------	----------------------	----	---------

Cancer. 1994;74:1348
Br J Cancer. 2002;86:1848

Opção

Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	Semanal
------------	----------------------	----	---------

Thyroid. 2012;22(11)

Na ausência de radioterapia concomitante

Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	DI a cada 21 dias
Cisplatina	40 mg/m ²	IV	DI a cada 21 dias

Cancer. 1985;56:2155-2160

Opção

Carboplatina	AUC 5	IV	DI a cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI a cada 21 dias

Thyroid. 2012;22(11)

Nota

Supressão de TSH ou terapia com Iodo-131 não são indicados em carcinoma anaplásico de tireoide.

3. CARCINOMA DO CÓRTEX DA SUPRARRENAL

I. Exames de estadiamento

- Tomografias de tórax, abdome e pelve;
- Avaliação da produção dos hormônios da suprarrenal deve ser realizada em todos os pacientes com lesão suspeita de carcinoma, antes de qualquer intervenção cirúrgica;
- O uso de PET-CT com FDG pode ser útil para caracterização de lesões suspeitas de metástase à distância, caso disponível.

Avaliação hormonal	
Excesso de glicocorticoides	Teste de supressão com dexametasona 1 mg <i>overnight</i> Cortisol livre urinário 24h Cortisol basal (sérico) ACTH basal (plasmático)
Esteroides sexuais e precursores de esteroides	DHEAS (sérico) 17-OH-progesterona (sérico) Androstenediona (sérico) Testosterona (sérico) 17-beta-estradiol (sérico, apenas em homens ou mulheres na pós-menopausa)
Excesso de mineralocorticoides	Potássio (sérico) Relação aldosterona/renina (apenas em pacientes com HAS e/ou hipocalemia)
Exclusão de feocromocitoma	Metanefrinas plasmáticas Catecolaminas ou metanefrinas urinárias 24h

III. Estadiamento (AJCC, 2017)

- T1: < 5 cm, ausência de invasão extra-adrenal;
- T2: > 5 cm, ausência de invasão extra-adrenal;
- T3: qualquer dimensão, com invasão local; porém, sem acometimento de órgão adjacentes;
- T4: invasão de órgãos ou grandes vasos adjacentes (veia renal ou veia cava);
- N0: linfonodos negativos;
- N1: linfonodo positivo;
- M0: ausência de doença à distância;
- M1: presença de doença à distância;

Estádio	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0
	T3-4, N0-I, M0
IV	T1-4, N0-I, M1

IV.Tratamento

Estádios iniciais

- Ressecção cirúrgica, dando preferência para abordagem cirúrgica aberta sobre a laparoscópica;
- Considerar tratamento adjuvante com mitotano em casos com elevado risco de recorrência (tumores > 8-10 cm, estágio III, ressecção incompleta, ruptura de cápsula, tumores com elevado índice mitótico ou índice de proliferação medido pelo Ki67 >10%).

Observação

- O tratamento com mitotano deve sempre ser acompanhado pela reposição de glucocorticoide em razão do elevado risco de insuficiência adrenal;
- Iniciar mitotano em dose baixa (1,5 g/dia), aumentando progressivamente a dose até 5-6 g/dia de acordo com a tolerância do paciente;
- É recomendada a dosagem sérica do mitotano para ajuste da dose entre 14-20 mcg/mL, sempre que disponível.

Doença metastática

- Mitotano tem ação antineoplásica, quando utilizado isoladamente, devendo ser considerado em pacientes com doença indolente e com baixo volume de doença devido ao longo tempo (2-3 meses) necessário para ser atingida mitotanemia sérica adequada;
- Mitotano é capaz de controlar sintomas em tumores com hiperprodução hormonal, sendo indicado nesses casos;
- Sempre considerar a inclusão em estudos clínicos;
- Pacientes com bom *performance* e reserva orgânica adequada devem receber tratamento com quimioterapia citotóxica.

1ª opção

Doxorrubicina	40 mg/m ²	IV	D1
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D2 a D4
Cisplatina	40 mg/m ²	IV	D3 e D4
Mitotano	Até 6 g/dia ou conforme mitotanemia	VO	Contínuo

A cada 28 dias.

N Engl J Med. 2012;23:2189

2ª opção

Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D3

A cada 21 dias.

Cancer. 2000;5:1159



Melanoma

I. MELANOMA CUTÂNEO

CID C43

I. Exames de estadiamento

Recomendação

Estádios I e II

- Radiografia de tórax e DHL;
- Exame clínico incluindo avaliação cuidadosa de cadeia linfonodal de drenagem;
- Considerar ultrassonografia (US) de cadeia linfonodal de drenagem se estágio II de alto risco (T4 ou presença de ulceração);
- Tomografias e/ou PET-CT não são indicados rotineiramente.

Comprometimento nodal patológico (estádio III patológico)

- Exames laboratoriais, incluindo DHL;
- US de cadeia linfonodal de drenagem;
- Considerar tomografia computadorizada de tórax e abdome (acrescentar pelve, se primário abaixo da cicatriz umbilical; ou pescoço, se primário em cabeça/pescoço), sobretudo se primário ulcerado, T4 ou envolvimento linfonodal microscópico múltiplo;
- Ressonância nuclear magnética de crânio e/ou PET-CT não são indicados rotineiramente.

Comprometimento nodal clínico (estádio III clínico)

- Exames laboratoriais, incluindo DHL;
- Tomografia computadorizada de tórax e abdome (acrescentar pelve, se primário abaixo da cicatriz umbilical; ou pescoço, se primário em cabeça/pescoço);
- Ressonância nuclear magnética de crânio e/ou PET-CT não são indicados rotineiramente.

Doença metastática (estádio IV)

- Exames laboratoriais, incluindo DHL;
- Tomografia computadorizada de tórax e abdome (acrescentar pelve, se primário abaixo da cicatriz umbilical; ou pescoço, se primário em cabeça/pescoço);
- Ressonância nuclear magnética de crânio.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

Classificação TNM para melanoma cutâneo – 7ª edição, 2010

T1: ≤ 1 mm;	a: sem ulceração e mitoses < 1/mm ²	b: com ulceração ou mitoses > 1/mm ²
T2: 1,01 a 2,0 mm	a: sem ulceração	b: com ulceração
T3: 2,01 a 4,0 mm	a: sem ulceração	b: com ulceração
T4: > 4,0 mm	a: sem ulceração	b: com ulceração

- N1: um linfonodo positivo:
 - a – micro;
 - b – macrometástases;
- N2: dois a três linfonodos positivos:
 - a – micro;
 - b – macrometástases;
 - c – metástases em trânsito/satélites e sem metástases linfonodais;
- N3: quatro ou mais linfonodos positivos ou coalescentes, ou metástases em trânsito/satélite com metástases linfonodais.
- M1: metástases à distância para:
 - a – pele, tecido subcutâneo ou linfonodo à distância;
 - b – pulmão;
 - c – sítios viscerais extrapulmonares ou DHL elevado.
- Estádio I: T1-T2aN0M0 (sobrevida em 5 anos = 95%);
- Estádio II: T2b-T4bN0M0 (sobrevida em 5 anos = 70%);
- Estádio III: qqTN1-3M0 (sobrevida em 5 anos = 40%);
- Estádio IV: qqTqqNM1 (sobrevida em 5 anos = 5%).

Modificações AJCC, 2017

- A contagem mitótica foi excluída do presente estadiamento para pacientes com doença T1; novas categorias foram criadas em função da espessura e presença de ulceração;
- Espessura (Breslow) deve ser apresentada com uma única casa decimal;
- A presença de doença locorregional não nodal (microssateliteose/sateliteose/metástases em trânsito) passa a ser discriminada em conjunto com o número de linfonodos envolvidos;
- Criou-se um novo subgrupo para a classificação de pacientes com doença metastática e envolvimento do sistema nervoso central: M1d;
- O nível sérico de DHL passou a representar uma subclassificação dos subgrupos de doença M1 – M1x0 (nível sérico de DHL normal) ou M1x1 (nível sérico de DHL elevado).

III. Tratamento

Nota

Opções de tratamento não contempladas neste manual foram registradas pela ANVISA, porém não se encontram disponíveis através do SUS ou Secretaria de Saúde.

Tratamento adjuvante

Não indicamos tratamento sistêmico adjuvante.

Quimioterapia paliativa

1ª linha

Dacarbazina	1.000 mg/m ²	IV	DI
-------------	-------------------------	----	----

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 1999;17: 2745-2751

Pacientes jovens, bom KPS e doença metastática extensa, com necessidade de resposta CVD

Cisplatina	20 mg/m ²	IV	DI a D4
Vimblastina	2 mg/m ²	IV	DI a D4
Dacarbazina	800 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2002;20:2411

2ª linha

Decisão individualizada diante da apresentação do caso, KPS e evolução.

Sugestões

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

J Natl Cancer Inst Monogr. 1993;15:185-7

Carboplatina	AUC 6	IV	DI
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	DI

A cada 21 dias.

Modificado de: Am J Clin Oncol. 2002;25(3):283-6

IV. Seguimento clínico

Recomendação

Estádio I

- Exame clínico a cada 6 meses, até 5 anos;
- Exame dermatológico a cada 6 a 12 meses, até 5 anos;
- Após 5 anos, avaliação clínica e dermatológica anual;
- Investigação laboratorial e/ou por imagem apenas se presença de sintomas ou suspeita clínica de recidiva.

Estádio II

- Exame clínico a cada 4 a 6 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses, até 5 anos;
- Exame dermatológico a cada 6 a 12 meses, até 5 anos;
- Radiografia de tórax a cada 6 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 a 12 meses, até 5 anos;
- Considerar US da cadeia linfonodal de drenagem nodal a cada retorno, caso a pesquisa do linfonodo sentinela não tenha sido realizada;
- Após 5 anos, avaliação clínica e dermatológica anual;
- Investigação adicional laboratorial e/ou por imagem apenas se presença de sintomas ou suspeita clínica de recidiva.

Estádio III

- Exame clínico e DHL a cada 4 a 6 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos;
- Exame dermatológico a cada 6 a 12 meses até 5 anos;
- Radiografia de tórax a cada 4 a 6 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 a 12 meses até 5 anos;
- Considerar tomografia computadorizada de tórax e abdome (acrescentar pelve, se primário abaixo da cicatriz umbilical; ou pescoço, se primário em cabeça/

pescoço) a cada 4 a 6 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 a 12 meses até 5 anos, se estádio IIIB ou IIIC;

- Considerar US da cadeia linfonodal de drenagem nodal a cada retorno, caso a linfadenectomia não tenha sido realizada;
- Após 5 anos, avaliação clínica e dermatológica anual;
- Investigação adicional laboratorial e/ou por imagem apenas se presença de sintomas ou suspeita clínica de recidiva.

2. MELANOMA DE COROIDE

CID C69

I. Tratamento adjuvante

- Não indicamos tratamento sistêmico adjuvante.

Pacientes com metástases hepáticas exclusivas

- Considerar metastasectomia em pacientes selecionados;
- Quimioembolização com cisplatina.

II. Seguimento

- Exame clínico a cada 6 meses com ultrassonografia de abdome e exames laboratoriais (TGO/TGP/fosfatase alcalina/GGT/bilirrubinas e DHL) e acompanhamento oftalmológico até 5 anos;
- Após 5 anos, avaliação clínica e oftalmológica anual.

Sarcomas

I. SARCOMAS DE PARTES MOLES

CID C47 (nervos periféricos)

CID C48 (retroperitônio)

CID C49 (tecidos conjuntivos, subcutâneos e outras partes moles)

I. Exames de estadiamento

- Tomografia computadorizada de tórax;
- Ressonância magnética da área acometida;
- Em pacientes com sarcoma da região abdominal incluir tomografia computadorizada de abdome e pelve:
 - lipossarcomas de alto grau. Incluir tomografia computadorizada de abdome e pelve;
 - lipossarcoma mixoide T2b. Considerar ressonância nuclear magnética de coluna total.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

- **GX:** não pode ser avaliado;
- **G1:** grau 1;
- **G2:** grau 2;
- **G3:** grau 3;
- **T1:** tumor ≤ 5 cm superficial (a) ou profundo (b);
- **T2:** tumor > 5 cm superficial (a) ou profundo (b);
- **N0:** sem metástase linfonodal;
- **N1:** presença de metástase linfonodal;
- **M0:** sem metástase à distância;
- **M1:** presença de metástase à distância.

Agrupamento (TNM)

- **Estádio IA:** T1a-T1b, N0, M0, G1, GX;
- **Estádio IB:** T2a-T2b, N0, M0, G1, GX;
- **Estádio IIA:** T1a-T1b, N0, M0, G2, G3;
- **Estádio IIB:** T2a-T2b, N0, M0, G2;
- **Estádio III:** T2a-T2b, N0, M0, G3, qualquer T, N1, M0, qualquer G;
- **Estádio IV:** qualquer T, N0, N1, M1, qualquer G.

Modificações AJCC, 2017

- Estadiamento específico para sarcomas de cabeça e pescoço, retroperitônio e vísceras torácicas;
- Subdivisão de tamanhos entre < 5 cm (T1) até > 15 cm (T4);
- N1 permanece como estágio IV.

III. Tratamento

Quimioterapia neoadjuvante

Pacientes com tumores T2, T3 ou T4 de alto grau, com boa *performance status* e histologia favorável à quimioterapia (p. ex.: sarcoma sinovial; lipossarcoma mixoide de alto grau, sarcoma pleomórfico de alto grau), cuja citorredução pré-operatória do tumor possa facilitar a cirurgia. O caso deve ser discutido em reunião multidisciplinar com a equipe de cirurgia e radioterapia.

Ifosfamida	3.000 mg/m ²	IV	D1 a D3
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 a D3

A cada 21 dias por 3 ciclos. Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4 horas). Considerar suporte com filgrastima 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D6.

Observação

Reavaliação com imagem do membro acometido após três ciclos. Em caso de resposta radiológica e possibilidade de cirurgia com margens adequadas interromper quimioterapia e proceder com a cirurgia. Em caso de ausência de resposta à quimioterapia, a radioterapia neoadjuvante deve ser discutida. No caso de progressão de doença em vigência de quimioterapia, proceder com a cirurgia seguida de radioterapia adjuvante.

Quimioterapia adjuvante

Quimioterapia baseada em antracíclicos e ifosfamida para pacientes com doença com histologia favorável (p. ex.: sarcoma sinovial e lipossarcoma mixoide), de alto grau de malignidade, tamanho acima de 5 cm, primária de extremidades em pacientes jovens, até 60 anos de idade, em bom estado geral, sem

comorbidades que impeçam o regime, em especial o uso da doxorubicina em decorrência da cardiotoxicidade.

Pacientes com condições clínicas que não permitam o esquema a seguir, não devem receber adaptações (redução primária de dose ou droga isolada).

Esquemas

Ifosfamida	3.000 g/m ²	IV	D1 a D3
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 a D3

A cada 21 dias por 5 ciclos. Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4 horas). Considerar suporte com filgrastima 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D6.

Modificado de J Clin Oncol. 2001;19:1238-47

Ifosfamida	3.000 g/m ²	IV	D1 a D3
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 a D3

A cada 21 dias por 5 ciclos. Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4 horas). Considerar suporte com filgrastima 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D4

Modificado de: J Clin Oncol. 2001;19:1238-47

Radioterapia adjuvante

Indicada para pacientes com tumores de extremidades de alto grau e maiores de 5 cm, ou se margem comprometida.

Quimioterapia paliativa

Tratamento para 1ª linha: poliquimioterapia

Pacientes jovens, sem limitações clínicas e *performance* preservada (ECOG 0 ou 1), com alto volume de doença. Seguem dois esquemas utilizados no ICESP:

Ifosfamida	2.000 mg/m ²	IV	D1 a D5
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 a D3

A cada 21 dias por 5 ciclos. Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4 horas). Considerar suporte com filgrastima 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D6.

J Clin Oncol. 2001;19:1238-1247

Ifosfamida	3000 g/m ²	IV	D1 a D3
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 a D3

A cada 21 dias por 5 ciclos. Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4 horas). Considerar suporte com filgrastima 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D4.

Modificado de: J Clin Oncol. 2001;19:1238-1247

Tratamento para 1ª linha: monoquimioterapia

- Pacientes jovens com baixo volume de doença.
- Pacientes idosos com função cardíaca normal.

Doxorrubicina	60 a 75 mg/m ²	IV	D1
---------------	---------------------------	----	----

A cada 21 dias (dose acumulativa máxima de 450 mg/m²).

J Clin Oncol. 1987;5(6):840-50

Ifosfamida	3.000 mg/m ²	IV em 3 horas (com mesna)	D1 a D3
------------	-------------------------	------------------------------	---------

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2007;25(21):3144-50

Pacientes com FE < 55% ou ICC

Dacarbazina (DTIC)	1.000 mg/m ²	IV	
--------------------	-------------------------	----	--

A cada 21 dias.

Modificado de: Can Treat Rep. 1976;60(2):199-203

2ª linha paliativa

Pacientes com leiomiossarcoma de alto grau ou sarcoma pleomórfico de alto grau

Gencitabina	900 mg/m ²	IV	D1 a D8
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D8

Suporte com filgrastima 300 mcg/dia D9 a D15.

A cada 21 dias.

Modificado de J Clin Oncol. 2007;25(19):2755-63

Pacientes com outras histologias após falha de doxorrubicina na 1ª linha

Ifosfamida	3.000 mg/m ²	IV em 3 horas (com mesna)	D1 a D3
------------	-------------------------	------------------------------	---------

A cada 21 dias.

J Clin Oncol. 2007;25(21):3144-50

Dacarbazina (DTIC)	1.000 mg/m ²	IV	Isolado
--------------------	-------------------------	----	---------

A cada 21 dias.

Modificado de: Can Treat Rep. 1976;60(2):199-203

Angiossarcoma

Tratamento para 1ª linha: monoquimioterapia

Angiossarcoma cutâneo

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1
------------	-----------------------	----	----

A cada 21 dias.

Modificado de: J Clin Oncol. 2008;26:5274,
Eur J Cancer. 2008;44:2433-2436

Nota

Este esquema pode ser realizado semanalmente na dose de 80 mg/m² D1, D8, D15 a cada 28 dias.

Tratamento para 2ª linha: monoquimioterapia

Doxorrubicina	60 a 75 mg/m ² (dose acumulativa máxima de 450 mg/m ²)	IV	D1
---------------	---	----	----

A cada 21 dias, por até 6 ciclos

J Clin Oncol. 1987;5(6):840-50

Para os angiossarcomas profundos, seguir a conduta geral de sarcomas de partes moles.

IV. Seguimento

- Tomografia de tórax a cada 4 meses nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses do 3º ao 5º ano;
- Imagem do sítio primário, a depender do risco de recidiva;
- Sarcomas de retroperitônio – tomografia computadorizada de abdome e pelve a cada 4 meses nos 2 primeiros anos;
- Sarcomas de extremidades de alto grau – ressonância magnética a cada 6 meses nos 2 primeiros anos; anualmente até o 5º ano;
- Sarcomas de extremidades de baixo grau – ressonância magnética anual até o 5º ano.

2. TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST)

CID C49

I. Exames de estadiamento

- Tomografia computadorizada da região afetada;
- Nos pacientes com doença inicial do esôfago, estômago ou reto realizar endoscopia/colonoscopia com biópsia;
- Ressonância magnética de pelve pode contribuir na avaliação de ressecabilidade em massas pélvicas.

Observação

Evitar biópsia percutânea ou por agulha em lesões abdominais ressecáveis. Nesse caso, encaminhar para ressecção do tumor primário.

II. Estadiamento

AFIP	Gástrico	Não gástrico	SG 5%
Baixo risco	≤ 2 cm e qq mit	≤ 2 cm e ≤ 5 mit	100
Intermediário	> 2 a 5 cm e > 5 mit	> 5 a 10 cm e ≤ 5 mit	88
Alto risco	> 5 a 10 cm e > 5 mit	< 2 cm e > 5 mit	50
Muito alto risco	> 10 cm e > 5 mit	> 10 cm e > 5 mit	19

mit: mitoses por 50 CGA; SG: sobrevida global; AFIP: Armed Forces Institute of Pathology.

Mudanças da AJCC, 2017

- Divisão entre GIST gástrico/omento e intestino delgado, esôfago, colorretal, mesentérico e peritôneo;
- Subdivisão de tamanhos entre < 2 cm (T1) até > 10 cm (T4);
- Subdivisão de número de mitoses entre < 5/50 HPF e > 5/50 HPF.

III. Tratamento adjuvante

Pacientes operados sem doença residual

Considerar imatinibe 400 mg/dia adjuvante por 3 anos, se disponível, nos seguintes pacientes:

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

JAMA. 2012;307(12):1265-72

Pacientes operados com doença residual ou com massas inoperáveis, ou com doença metastática

- Imatinibe: 400 mg/dia até progressão, se disponível.
- Avaliação de resposta com tomografia computadorizada a cada 4 meses.

J Clin Oncol. 2008;26(4):620-5

Após progressão de doença, aumentar dose para 600 mg/dia. Em caso de nova progressão progredir dose para 800 mg/dia.

N Engl J Med. 2002;347:472
J Clin Oncol. 2007;25(9):1107-13

No caso de progressão após 800 mg, preferencialmente, incluir em estudo clínico. Se indisponível, manter em dose máxima tolerável.

IV. Seguimento

Pacientes operados, sem doença residual:

- exame físico trimestral nos 2 primeiros anos, semestral do 3º ao 5º ano;
- para pacientes de risco baixo e intermediário, recomenda-se tomografias semestral nos 2 primeiros anos, anual do 3º ao 5º ano;
- para pacientes de risco alto ou muito alto, recomenda-se tomografias a cada 4 meses nos 2 primeiros anos, semestral do 3º ao 5º ano;
- GIST esôfago ou estômago: seguimento com endoscopia anual.

3. RABDOMIOSARCOMA

CID C49.9

I. Estadiamento

Classificação IRSG pré-cirúrgica

Agrupamento clínico – IRSG

- Grupo I – tumor completamente ressecado:
 - IA: tumor confinado ao sítio de origem;
 - IB: tumor com infiltração de órgãos adjacentes.
- Grupo II – cirurgia comprometida e/ou acometimento de linfonodos:
 - IIA: tumor localizado, com ressecção macroscópica completa, mas resíduo microscópico;
 - IIB: acometimento linfonodal regional completamente ressecado;
 - IIC: acometimento linfonodal regional com ressecção macroscópica, mas resíduo microscópico.
- Grupo III – doença macroscópica residual:
 - IIIA: após biópsia;
 - IIIB: após ressecção de grande porte (> 50% de remoção).
- Grupo IV – comprometimento metastático à distância:

TNM:

 - T1: tumor confinado ao sítio de origem: T1a < 5 cm, T1b > 5 cm;
 - T2: extensão ou fixação a órgãos adjacentes: T2a < 5 cm, T2b > 5 cm;
 - N0: sem acometimento de linfonodos regionais;
 - N1: linfonodos regionais acometidos;
 - M0: sem metástases à distância;
 - M1: metástases à distância.

Agrupamento TNM pré-tratamento (IRSG)

- I: órbita, cabeça/pescoço (exceto parameningeo), geniturinário (exceto bexiga e próstata); T1 ou T2; a ou b; N0, N1 ou Nx; M0 (sobrevida de 90% em 5 anos);
- II: bexiga/próstata, extremidades, cabeça/pescoço parameningeo, outros; T1 ou T2; a (somente); N0 ou Nx; M0 (sobrevida de 73 a 86% em 5 anos);
- III: bexiga/próstata, extremidades, cabeça/pescoço parameningeo, outros; T1 ou T2; b; N0; M0, ou qualquer T, N1, M0 (sobrevida de 52 a 69% em 5 anos);
- IV: qualquer T, qualquer N, M1 (sobrevida de 23 a 30% em 5 anos).

II.Terapia neoadjuvante – pacientes de alto risco (Grupo III) VAC

Vincristina	1,5 mg/m ² (máxima 2 mg)	IV
Actinomicina-D	0,045 mg/kg/dia (máxima 2,5 mg)	IV
Ciclofosfamida	1.200 mg/m ² (com mesna na mesma dose divididos antes e após a ciclofosfamida)	IV

Indução: semanas 0 a 16

- Semanas 0, 3, 6 VAC;
- Semanas 1, 2, 4, 5, 7, 8 V;
- Semanas 9 e 12 V C;
- Radioterapia entre as semanas 9 e 14;
- Semanas 10 e 11 V;
- Semana 16 VAC.

Continuação: semanas 20 a 46

- Semanas: 20, 23, 29, 32, 38, 41 – VAC
- Semanas: 21, 22, 24, 25 – V
30, 31, 33, 34 – V
39, 40, 42, 43 – V

J Clin Oncol. 2011;29:1312

IV. Doença metastática**Quimioterapia paliativa**

Ifosfamida	1.800 mg/m ²	IV	D1 a D5
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5
Filgrastima	300 mcg	SC	Por 10 dias, iniciando no D6

J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23(4):225-33

Pacientes com doença metastática também podem se utilizar do esquema de terapia neoadjuvante; porém, interrompido no momento da melhor resposta.

V. Seguimento

Recomendação

- Exame físico e tomografia computadorizada de tórax a cada 4 meses nos dois primeiros anos, 6 meses do 3º ao 5º ano e, anualmente, após o 5º ano, indefinidamente;
- No casos de tumores abdominais e pélvicos, tomografia computadorizada de abdome e pelve a cada 6 meses nos 2 primeiros anos e, anualmente, a partir do 3º ano, indefinidamente;
- Nos casos de tumores de cabeça e pescoço, tomografia computadorizada de crânio, face ou pescoço 6 meses nos 2 primeiros anos e, anualmente, a partir do 3º ano, indefinidamente.

Nota

Não há diretrizes definidas. Essa é uma adaptação de uma recomendação considerada economicamente razoável, sem prejuízo de seguimento ao paciente.

4. SARCOMAS ÓSSEOS

CID C40

I. Exames de estadiamento

- Ressonância magnética de toda a extensão do osso comprometido;
- Tomografia computadorizada de tórax;
- Cintilografia óssea.

II. Estadiamento (AJCC, 2010)

- **TX:** tumor primário não avaliável;
- **T0:** sem evidência do tumor primário;
- **T1:** tumor ≤ 8 cm; **T2:** tumor > 8 cm;
- **T3:** presença de dois tumores separados no mesmo osso;
- **NX:** linfonodos não avaliáveis;
- **N0:** ausência de metástases em linfonodos;
- **N1:** linfonodos com metástases (equivalente a doença metastática);
- **MX:** metástases distantes não avaliáveis;
- **M0:** ausência de metástases;
- **M1:** metástase à distância;
- **M1a:** apenas pulmão;

- **M1b:** qualquer outro local de metástases, incluindo linfonodos;
- **G1 e G2:** baixo grau;
- **G3 e G4:** alto grau.

- **Estádio IA:** G1-2, T1, N0, M0;
- **Estádio IB:** G1-2, T2-T3, N0, M0;
- **Estádio IIA:** G3-4, T1, N0, M0;
- **Estádio IIB:** G3-4, T2, N0, M0;
- **Estádio III:** G3-4, T3, N0, M0;
- **Estádio IVA:** qualquer G, qualquer T, N0, M1a;
- **Estádio IVB:** qualquer G, qualquer T, N0-1, M1b.

III. Tratamento com intuito curativo

Todos os pacientes com osteossarcoma são candidatos a abordagem multidisciplinar, objetivando cirurgia funcional com preservação de membro, sempre que possível. A quimioterapia envolve a fase neoadjuvante (visando avaliar resposta *in vivo* pelo critério de Huvos e erradicação de micrometástases) e adjuvante.

Pacientes acima de 18 anos

Fase de indução (pré-operatória)

Cisplatina	60 mg/m ²	IV	D1 e D2
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 a D3

A cada 21 dias por 3 ciclos.

Filgrastima	300 mcg	SC	Por 10 dias
-------------	---------	----	-------------

A partir do D3.

Em caso de progressão clínica e/ou radiológica durante o tratamento neoadjuvante, interromper a quimioterapia e encaminhar para cirurgia.

Adaptado de: J Clin Oncol. 1992;10:1579-1591

Fase de manutenção (pós-operatória)

Cisplatina	60 mg/m ²	IV	D1 e D2
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1, D2 e D3

A cada 21 dias por 3 ciclos.

Quimioterapia para pacientes metastáticos ao diagnóstico

Doxorrubicina	37,5 mg/m ²	IV	D1 e D2
Cisplatina	50 mg/m ²	IV	D1 e D2

A cada 21 dias por 6 ciclos, sendo 3 antes e 3 após a cirurgia.

Em caso de bom controle de doença pulmonar após quimioterapia considerar avaliação para metastasectomia pulmonar.

Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Dec;34(6):1240-6

IV. Tratamento paliativo após falha da adjuvância ou recidiva

Ifosfamida	1.800 mg/m ²	IV	D1 a D5
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5

6 ciclos de 21 dias.

J Clin Oncol. 2002;20:426-33

Recomenda-se uso de filgrastima 300 mcg, SC, 1 vez ao dia, por 10 dias, iniciando no D6 de cada ciclo.

5. SARCOMA DE EWING/TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMÁRIO (PNET)

CID C40

I. Terapia neoadjuvante

Vincristina (V)	2 mg (dose total)	IV
Doxorrubicina (D)	75 mg/m ²	IV
Ciclofosfomida (C)	1.200 mg/m ² (com mesna na mesma dose)	IV
Actinomicina-D (A)	1,25 mg/m ²	IV
Ifosfamida (I)	1,8 g/m ² – D1 a D5	IV
Etoposídeo (E)	100 mg/m ² – D1 a D5	IV

VDC nos ciclos: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17. IE nos ciclos: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 cada 3 semanas. D substituído por A ao atingir a dose de 375 mg/m².

N Engl J Med. 2003;348:694

II. Cirurgia

Considerar abordagem cirúrgica na semana 12 do tratamento.

N Engl J Med. 2003;348:694

III. Radioterapia

Considerar avaliação da radioterapia após a cirurgia em tumores com margens positivas ou em tumores considerados irresssecáveis.

N Engl J Med. 2003;348:694

IV. Doença metastática

Vincristina (V)	2 mg (dose total)	IV	DI
Doxorrubicina (D)	75 mg/m ²	IV	DI
Ciclofosfomida (C)	1.200 mg/m ² (com mesna na mesma dose)	IV	DI
Actinomicina-D (A)	1,25 mg/m ² (substituindo D após dose máxima)	IV	DI

J Clin Oncol. 2004;22:2873-6

V. Tratamento de resgate

Topotecano	0,75 mg/m ² /dia	IV	DI a D5
Ciclofosfomida	250 mg/m ² /dia	IV	DI a D5

A cada 28 dias.

Ifosfamida	1,8 g/m ²	IV	DI a D5
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	DI a D5
Filgrastima	300 mcg/dia	IV	D6 a D10

A cada 21 dias.

Conforme a resposta, considerar quimioterapia em alta dose e resgate com transplante de medula óssea.

Pediatr Blood Cancer. 2005;44:338

Pediatr Blood Cancer. 2006;47:795

J Clin Oncol. 2004;22:2873-6

VI. Seguimento clínico

- Tomografia computadorizada de tórax a cada 4 meses nos primeiros 2 anos, 6 meses do 3º ao 5º ano e depois, anualmente;
- Realizar ressonância magnética do sítio primário acometido, anualmente;
- Realizar cintilografia óssea anual.

6. TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES ÓSSEO LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO

CID C40

- Considerar o uso de denosumabe 120 mg via subcutânea por 6 ciclos.
- Fazer indução no ciclo 1 com doses no D1, D8 e D15 e posteriormente a cada 28 dias.

Cancer Res. 2012;18(16):4415-24.

7. TUMORES DESMOIDES

CID C49

I. Exames de estadiamento

- Tomografia computadorizada de abdome e pelve (tumores intra-abdominais);
- Colonoscopia (investigação de síndrome de Gardner);
- Tumores superficiais de partes moles necessitam somente da avaliação local para planejamento cirúrgico.

Tumores raros de crescimento lento sem potencial metastático. Tumores extra-abdominais e de parede abdominal são preferencialmente tratados com cirurgia. Entretanto, os tumores intra-abdominais/mesentéricos recorrentes devem ser tratados com terapia sistêmica em razão do alto índice de recorrência e morbidade cirúrgica.

II. Tratamento

Pacientes oligossintomáticos com tumores irressecáveis

Tamoxifeno	40 mg/dia	VO	Contínuo
Celecoxibe	400 mg/dia	VO	Contínuo

Adaptado de: Cancer. 2004;100:612

Tratamento deve ser mantido por, no mínimo, 6 meses caso não ocorra progressão, toxicidade ou eventos tromboembólicos.

Pacientes sintomáticos com tumores irressecáveis

1ª linha

Doxorrubicina	60 a 75 mg/m ²	IV	DI
---------------	---------------------------	----	----

A cada 21 dias por 6 ciclos.

Cancer. 2010;116(9):2258

2ª linha

Vimblastina	6 mg/m ²	IV	Semanal
Metotrexato	30 mg/m ²	IV	Semanal

Semanalmente, até resposta máxima.

Cancer. 2001;92:1259-64

III. Seguimento

- Exame físico cada 3 meses nos 2 primeiros anos. A cada 6 meses até o 5º ano;
- Tomografia computadorizada de abdome e pelve (tumores intra-abdominais);

- A cada 3 a 6 meses nos 2 primeiros anos, anual até o 5º ano;
- Ressonância magnética (tumores de extremidades) semestral nos 2 primeiros anos, anual até o 5º ano.

Tumor desmoplásico de células pequenas e redondas

Tumor raro, mais comuns em jovens do sexo masculino. A maior parte dos casos se apresenta com doença metastática ou inoperável, desde o diagnóstico. Podem ser tratados de acordo com protocolo descrito para sarcoma de Ewing.

N Engl J Med. 2003;348:694

8. SARCOMA DE KAPOSÍ

CID C46

Sarcoma de Kaposi relacionado com Aids

I. Exames recomendados

- Exames gerais como hemograma e bioquímica do soro (função hepática e renal);
- Contagem de CD4 e carga viral;
- Radiografia de tórax;
- Tomografia computadorizada de tórax;
- Ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome;
- Endoscopia e colonoscopia;
- Broncoscopia.

II. Estadiamento e estratificação de risco

	Baixo risco	Alto risco
	Presença de todos os fatores abaixo	Presença de qualquer um dos fatores abaixo
Tumor (T)	Doença confinada à pele ou linfonodos e/ou mínima doença oral (no caso SK de palato não nodular)	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceração ou edema associados • SK oral extensor • SK gastrointestinal • SK visceral (exceto linfonodal)
Sistema imune (I)	CD4 ≥ 200 céls/mcL	CD4 < 200 céls/mcL
Doença sistêmica (S)	Ausência de histórico de infecções oportunistas ou candidíase oral	História de infecções oportunistas e/ou candidíase oral
	Ausência de sintomas B	Presença de sintomas B
	Karnofsky PS ≥ 70	<ul style="list-style-type: none"> • Karnofsky < 70 • Presença de outra doença relacionada ao HIV (p. ex.: doença neurológica ou linfoma)

SK: sarcoma de Kaposi.

III. Tratamento

Lesões cutâneas solitárias

- Radioterapia com baixa voltagem em campo envolvido ou campo estendido.
- Em pacientes não candidatos à radioterapia a excisão da lesão é a alternativa de escolha.

Doença cutânea disseminada

Quimioterapia sistêmica (com agente único) conforme os esquemas a seguir.

São esquemas possíveis:

Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
------------	----------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

J Clin Oncol. 1999;17:1876-83

Doxorrubicina lipossomal peguilada	20 mg/m ²	IV	
------------------------------------	----------------------	----	--

A cada 21 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1998;16:683-91

J Invest Dermatol. 2008;128(6):1578-80

Vimblastina	0,1 mg/kg	IV	Semanal
-------------	-----------	----	---------

Recomenda-se titular a dose para obter uma contagem de pelo menos 3 mil leucócitos.

Cancer. 1981;47(4):637-9

Arch Dermatol. 1976;112(7):958-61

Cancer. 1966;19(4):557-64

Cancer. 1980;45(3):427-31

Doença com acometimento de órgãos profundos

Recomendamos quimioterapia sistêmica com agente isolado, utilizando um dos mesmos esquemas descritos anteriormente.

Progressão de doença após quimioterapia de 1ª linha

Recomendamos o uso de uma das outras alternativas de quimioterapia como resgate, conforme descrito anteriormente.

IV. Seguimento

- História e exame físico a cada 3 meses (após o controle das lesões, ou resposta máxima, esse acompanhamento pode ser feito pelo infectologista que acompanhará o tratamento antirretroviral);
- Monitoramento de CD4 e carga viral;

- A documentação da resposta das lesões cutâneas é complicada por sua subjetividade. As lesões, ao invés de desaparecerem, tornam-se planas e mudam de cor (deixam de ser violáceas e passam para um tom marrom);
- Exames de imagem e endoscópicos devem ser solicitados a critério do médico, baseados nos sítios de acometimento inicial.

9. SARCOMA DE KAPOSÍ CLÁSSICO

CID C46

I. Exames de estadiamento

Não são necessários. Considerar endoscopia em caso de sintomas gastrintestinais.

II. Estadiamento

Não existe estadiamento formal para o sarcoma de Kaposi clássico.

III. Tratamento

Não existe um consenso sobre a melhor forma de tratamento para cada apresentação da doença.

Doença localizada

Considerar radioterapia ou quimioterapia sistêmica.

Doença avançada

Quimioterapia sistêmica.

Opções

Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
------------	----------------------	----	--------------

A cada 28 dias até máxima resposta ou toxicidade.

J Clin Oncol. 1999;17:1876-83

Doxorrubicina lipossomal peguilada	20 mg/m ²	IV	
------------------------------------	----------------------	----	--

A cada 21 dias por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 1998;16:683-91
J Invest Dermatol. 2008;128(6):1578-80

IV. Seguimento

História e exame físico a cada 3 meses após controle das lesões ou resposta máxima.

Tumores do Sistema Nervoso Central

I. GLIOMAS

CID C71

I. Diagnóstico

A ressonância nuclear magnética (RM) é a modalidade de escolha para o diagnóstico, classificação, definição da melhor estratégia terapêutica e no acompanhamento, mas o padrão-ouro para o diagnóstico permanece a biópsia.

II. Estadiamento

No caso dos tumores do sistema nervoso central (SNC), a classificação com base no TNM não se aplica. A classificação histológica se baseia na última edição da classificação de Tumores do Sistema Nervoso pela Organização Mundial da Saúde, atualizada e publicada em 2016.

III. Tratamento

I. Glioblastoma

Cirurgia

Recomenda-se, sempre que possível, a ressecção máxima, tendo sempre como prioridade a preservação funcional.

Radioterapia

Recomenda-se a irradiação parcial do cérebro compreendendo o volume tumoral (GTV) com margem de 2 cm. Dose total de 60 Gy em 6 semanas. Em pacientes idosos pode-se considerar RT isolada em dose de 40 Gy em 15 dias.

J Clin Oncol. 2004;22:1538

Quimioterapia

- Pacientes com ressecção macroscópica total ou parcial;
- ECOG 0 a 2;

- Idade ≤ 75 anos; sendo que em pacientes acima de 50 anos, apenas os que apresentem *Mini Mental State Examination* (MMSE) score > 27 (em condições para o exercício das atividades profissionais habituais). Pacientes mais idosos podem ser considerados, dependendo do *performance status*, comorbidades associadas e estado clínico;
- Tumores portadores de metilação do promotor do gene que codifica para a enzima MGMT (metil-guanina DNA-metil-transferase), independentemente da extensão da ressecção.

Recomenda-se o esquema a seguir:

Temozolomida	75 mg/m ² /dia	VO	Concomitante à RT
--------------	---------------------------	----	-------------------

E, posteriormente:

Temozolomida	150 a 200 mg/m ² /dia	VO	D1 a D5
--------------	----------------------------------	----	---------

A cada 28 dias, por 6 ciclos.

N Engl J Med. 2005;352:987

Atenção

Recomenda-se profilaxia para *P. jirovecii* com sulfametoxazol 800 mg/trime-toprima 160 mg (TMP-SMZ DS) 1 comprimido ao dia, três vezes por semana, durante a duração da radioterapia, obrigatória nos pacientes em uso de corticoides.

IV. Seguimento

Para pacientes tratados em adjuvância, deve-se fazer RM 6 semanas após a radioterapia e, posteriormente, a cada 3 meses.

V. Tratamento na recorrência

- Considerar citorredução cirúrgica adicional, se a morbidade for baixa.
- Avaliar RT focal.

Tratamento sistêmico – considerar as opções:

Carmustina (BCNU)	200 mg/m ²	IV	D1	ou
Carmustina (BCNU)	80 mg/m ²	IV	D1 a D3	
PCV (procarbazina, lomustina e vincristina)	Conforme esquema descrito a seguir			

A cada 6 a 8 semanas.

Administrar 2 ciclos. Se houver resposta clínica ou radiológica, continuar até progressão da doença ou dose total de 1.000 mg/m², no caso da carmustina.

Lomustina (CCNU)	130 mg/m ²	VO
------------------	-----------------------	----

A cada 6 a 8 semanas.

Br J Cancer. 2000;83:588-93

Irinotecano	125 mg/m ²	D1, D8, D15 e D22
-------------	-----------------------	-------------------

A cada 6 semanas (em pacientes que não tomam anticonvulsivantes indutores enzimáticos).

Irinotecano	350 mg/m ²	D1, D8, D15 e D22
-------------	-----------------------	-------------------

A cada 6 semanas (em pacientes que tomam anticonvulsivantes enzima indutores: difenil-hidantoína, fenobarbital e carbamazepina).

Neuro Oncol. 2002;56:183

Neuro Oncol. 2006;8:189

Irinotecano	350 ou 125 mg/m ²	D1 e D15
Bevacizumabe	10 mg/kg	

Em casos selecionados, dependendo da disponibilidade.

Observação

Esses pacientes serão considerados para inclusão em estudo clínico sempre que possível.

2. ASTROCITOMAS ANAPLÁSICOS

Recomendamos a ressecção cirúrgica sempre que possível. Após o tratamento cirúrgico indicamos a radioterapia nos mesmos moldes dos glioblastomas. Considerando a incidência de mutação de IDH nessa população e a boa resposta à quimioterapia nesse subgrupo, recomendamos radioterapia seguida por 6 ciclos de PCV.

Procarbazina	60 mg/m ² /dia	VO	D8 a D21
Lomustina (CCNU)	110 mg/m ²	VO	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	D8 e D29

A cada 8 semanas por 6 ciclos.

Lancet. 2002;359:1011

NEJM. 2016;374:1344-55

3. OLIGODENDROGLIOMAS ANAPLÁSICOS (OU OLIGOASTROCITOMAS)

A ressecção cirúrgica é recomendada sempre que possível, do mesmo modo dos astrocitomas anapláscos. Indicamos após o tratamento cirúrgico:

Radioterapia isolada (60 Gy/30 frações) seguida de quimioterapia com PCV:

Procarbazina	60 mg/m ² /dia	VO	D8 a D21
Lomustina (CCNU)	110 mg/m ²	VO	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	D8 e D29

A cada 6 semanas por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2013;31:337-43

J Clin Oncol. 2013;31:344-50

4. GLIOMAS DE BAIXO GRAU (GLIOMAS GRAU II OMS)

Inclui:

- astrocitomas;
- oligodendrogliomas.

I. Tratamento

Cirurgia

Sempre que possível indicamos a ressecção cirúrgica. Há dados retrospectivos e mais recentemente o estudo RTOG 9802 demonstrou a importância da extensão da ressecção como fator prognóstico.

Tratamento pós-operatório

Para efeito de indicação de terapia pós-operatória, dividimos os pacientes em dois grupos de risco, de acordo com a extensão da ressecção e a idade:

- baixo risco: ressecção macroscópica completa e idade < 40 anos (ambos);
- alto risco: ressecção subtotal/biópsia e/ou idade > 40 anos.

Baixo risco

Para esse grupo recomendamos observação vigilante, indicando tratamento na progressão.

Alto risco

Uma de duas opções, dependendo de fatores prognósticos: idade, extensão da ressecção e histologia predominante (oligodendro *versus* astrocitoma):

- idade < *versus* > 40 anos;
- ressecção macrototal ou subtotal *versus* biópsia;
- em tumores mistos, componente oligodendroglial *versus* astrocítico predominante.

Radioterapia seguida de quimioterapia (PCV):

Procarbazina	60 mg/m ² /dia	VO	D8 a D21
Lomustina (CCNU)	110 mg/m ²	VO	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	D8 e D29

A cada 6 semanas por 6 ciclos.

J Clin Oncol. 2012;30(25):3065-70

Recidiva tumoral

Carmustina (BCNU)	200 mg/m ²	IV	D1	ou
Carmustina (BCNU)	80 mg/m ²	IV	D1 a D3	

A cada 6 a 8 semanas.

II. Seguimento

Para pacientes submetidos a tratamento adjuvante, o seguimento deve ser feito com ressonância magnética a cada 3 a 6 meses por 5 anos. Após esse período, a frequência dos exames diminui.

5. MEDULOBLASTOMA/PINEALOBLASTOMAS

Os casos em adultos são muito raros.

I. Estadiamento

Ressonância magnética de crânio e neuroeixo e análise do liquor (avaliação de disseminação tumoral) são mandatórias.

II. Tratamento**Cirurgia**

Ressecção macrototal, quando possível.

Radioterapia

Cranioespinhal, com reforço na fossa posterior.

Quimioterapia

De acordo com os resultados favoráveis da metanálise que avaliou o papel da quimioterapia adjuvante em adultos, indicando quimioterapia para todos os pacientes.

Neuro-Oncology. 2016;18:408-16

Nesses casos, indicamos:

Cirurgia seguida de radioterapia associada à:

Vincristina	1,5 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	Semanal
-------------	--	----	---------

Ao término da radioterapia, após intervalo de 6 semanas, iniciamos a quimioterapia adjuvante:

Lomustina (CCNU)	75 mg/m ²	VO	D1
Cisplatina	75 mg/m ²	IV	D2
Vincristina	1,5 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	D1, D8 e D15

A cada 6 semanas por 8 ciclos.

J Neurosur. 1994;81:690-8
J Clin Oncol. 2006;24:4202-4208

Observação

A vincristina será administrada por no máximo 8 doses na adjuvância.

J Neurosur. 1994;81:690-8
J Clin Oncol. 2006;24:4202-8

Recidiva tumoral

Quimioterapia paliativa

Lomustina/cisplatina/vincristina, nitrosureias, cisplatina ou carboplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, etoposídeo, vincristina. Pacientes com bom *performance status*, indicado poliquimioterapia com esquema ICE modificado:

Ifosfamida	1.500 mg/m ²	IV	D1, D2, D3
Carboplatina	AUC 5	IV	D1
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1, D2, D3

Childs Nerv Syst. 2011;27(9)
Childs Nerv Syst. 2007 Apr;23(4):407-13

6. TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Responsáveis por menos de 1% dos tumores acometendo o SNC em adultos. Localizados, preferencialmente, na pineal e na região supraselar, podem eventualmente acometer o tronco cerebral. Disseminação meníngea pode ocorrer.

I. Estadiamento

- Ressonância magnética cerebral e de neuroeixo com contraste;
- Exame citológico do liquor cefalorraquidiano;

- Determinação de níveis de alfafetoproteína e gonadotrofina betacoriônica no soro e no LCR.

II. Tratamento

Em razão da raridade desses tumores não há consenso sobre a melhor combinação de tratamentos, mas, em geral, observa-se uma tendência a se combinar quimio e radioterapia.

Cirurgia

Pela localização, em geral, são pouco acessíveis à ressecção. Além disso, por serem tumores quimio e radiosensíveis, a ressecção cirúrgica não é necessária, exceção feita aos teratomas. Em geral, a cirurgia tem papel diagnóstico (biópsia aberta ou estereotáxica).

Radioterapia

- Tumores localizados: radioterapia local (volume tumoral).
- Tumores com disseminação pelo neuroeixo: adiciona-se a irradiação cranioespinal.

Quimioterapia

Embora sejam tumores extremamente quimiossensíveis, não há consenso sobre a melhor combinação de drogas. Optamos pelo esquema a seguir por ser a maior série reportada com resultados interessantes, quando associado sequencialmente à radioterapia. São quatro ciclos alternados de dois regimes diferentes, precedendo a radioterapia (para pacientes com menos de 22 anos):

Esquema 1 (ciclos 1 e 3)

Carboplatina	600 mg/m ²	IV	D1
Etoposídeo	150 mg/m ²	IV	D1 a D3

Esquema 2 (ciclos 2 e 4)

Ifosfamida	1.800 mg/m ²	IV	D1 a D5
Etoposídeo	150 mg/m ²	IV	D1 a D3

Alternativamente, a esse esquema, mais apropriado para a faixa etária pediátrica, ou para pacientes com mais de 22 anos, consideraremos tratar esses pacientes com 3 a 4 ciclos de BEP (*vide* tumores de células germinativas urológicas) precedendo o tratamento radioterápico.

Br J Cancer. 1999;79(7-8):1199-204

7. MENINGIOMAS

- Considerar protocolo clínico, se disponível;
- O uso de hidroxiureia tem sido uma alternativa para casos inoperáveis ou para recidivas irresssecáveis; porém, com duração de respostas pouco animadoras;
- Antiestrogênicos e antiprogéstógenos, como o tamoxifeno, são de uso questionável.

8. EPENDIMOMAS

- Considerar protocolo clínico, se disponível;
- Em doenças recidivantes, carmustina pode ser utilizada.

Carmustina (BCNU)	150 a 200 mg/m ²	IV	D1
-------------------	-----------------------------	----	----

A cada 6 a 8 semanas.

Alternativa

Cisplatina	45 a 50 mg/m ²	IV	D2 e D3
Etoposídeo	60 a 100 mg/m ²	IV	D1 a D3

Câncer de Sítio Primário Desconhecido

CID C71

I. DEFINIÇÕES

O câncer de sítio primário desconhecido representa cerca de 3 a 5% de todos os cânceres em ambos sexos. Essa entidade é definida como a presença de câncer metastático com sítio primário não detectado no momento da apresentação (após investigação inicial mínima que inclui anamnese detalhada, exame físico completo – incluindo avaliação da pele, exame pélvico, toque retal e vaginal/exame especular em mulheres e avaliação da próstata e testículos nos homens, estudos laboratoriais e exames de imagem, conforme citado a seguir).

Faz parte da avaliação desses pacientes um exame anatomopatológico que deve incluir um exame de imuno-histoquímica com amplo painel, de preferência com patologistas mais experientes. O patologista deve receber o máximo de informações clínicas disponíveis (dados de história clínica, antecedentes pessoais e familiares e resultados de exames laboratoriais e de imagem) para auxiliar na análise e interpretação.

II. EXAMES DE INVESTIGAÇÃO E ESTADIAMENTO

Recomenda-se para a investigação do sítio os seguintes exames:

- Tomografia computadorizada de tórax (com contraste);
- Tomografia computadorizada (com contraste) ou ressonância magnética de abdome total e pelve;
- Mamografia (mulheres);
- Ressonância magnética de mama: apenas se linfonodomegalia axilar isolada e ausência alterações em mamografia;

N Eng J Med. 2014;371:757

- PET-TC: o exame não adiciona informações na maioria dos pacientes que realizam tomografias de tórax, abdome e pelve com contraste. Entretanto,

pode ser útil em algumas situações específicas, como nos casos de carcinoma em região cervical e em casos selecionados com metástase única em que se pretende tratamento locorregional.

Cancer. 2004;101:2641

- Marcadores tumorais: apenas as dosagens de PSA (homens, exceto se metástase exclusiva em SNC ou hepática), beta-HCG e alfafetoproteína tem valor no diagnóstico. Outros marcadores (como CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 15-3) não são úteis para o diagnóstico, pois frequentemente estão alterados e acabam levando a exames desnecessários ou interpretações errôneas.

Eur J Cancer. 2003;39:1990

Outros exames que podem ser solicitados a depender dos dados de história clínica, imuno-histoquímica ou de acordo com os achados dos exames iniciais:

- Colonoscopia (em casos de metástase abdominal, melena e CK20+/CK7- ou CDX-2+);
- Endoscopia;
- Broncoscopia;
- Nasofibrolaringoscopia;
- Ultrassonografia de testículos;
- Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de crânio.

III. HISTOLOGIAS

Para fins didáticos os tumores de sítio primário desconhecido podem ser divididos em cinco categorias, baseado no exame anatomopatológico (microscopia ótica):

Categorias	%
Neoplasia pouco diferenciada	5
Carcinoma pouco diferenciado (com ou sem características de adenocarcinoma)	29
Carcinoma neuroendócrino	1
Adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado	60
Carcinoma de células escamosas	5

IV. TRATAMENTO

Neoplasia pouco diferenciada

A avaliação imuno-histoquímica é fundamental, dada a possibilidade de se tratar de patologias altamente sensíveis aos tratamentos disponíveis como no caso dos linfomas e tumores germinativos. A maioria dos casos, no entanto, se

trata de carcinomas pouco diferenciados (20-50%) ou linfomas (35-65%), seguido por casos de sarcoma ou melanoma (15% dos casos).

Para casos de linfoma, melanoma e sarcoma o tratamento deve seguir as diretrizes de tratamento dessas neoplasias (*vide* capítulos específicos).

No caso de carcinoma, caso se identifique o sítio primário, as diretrizes de tratamento também devem ser direcionadas de acordo com a neoplasia (*vide* capítulos específicos).

A seguir citaremos as opções de tratamento empírico dos carcinomas quando a identificação do primário não acontece.

Deve-se ter atenção à possibilidade de tumor germinativo, especialmente no caso de pacientes jovens, do sexo masculino, com tumor de localização retroperitoneal ou mediastinal (em linha média). Nesses casos as diretrizes de tratamento envolvem o uso de quimioterapia baseada em platina (*vide* capítulo de neoplasias germinativas de testículo).

Carcinoma pouco diferenciado

A avaliação imuno-histoquímica também é fundamental; porém, a possibilidade de se tratar de linfoma é menor. Um terço dos casos apresentam diferenciação para adenocarcinoma.

O tratamento envolve, em geral, esquema baseado em platina, com uso de cisplatina e etoposídeo, com ou sem a associação de bleomicina (*vide* capítulo de neoplasias germinativas de testículo).

J Clin Oncol. 1992;10:912

Carcinoma neuroendócrino

Seguir diretrizes do tratamento das neoplasias neuroendócrinas (*vide* capítulo específico).

Carcinoma epidermoide

Em geral, são classificados em três grupos, de acordo com a área predominante de metástase:

- Acometimento de linfonodos cervicais e supraclaviculares;
- Acometimento de linfonodos inguinais;
- Linfonodomegalias em outras regiões.

Deve-se atentar a possibilidade de bom controle da doença e até cura, como nos casos de acometimento linfonodal cervical exclusivo (primário provável em região de cabeça e pescoço) ou inguinal (primário em região de cérvix uterino ou canal anal). Seguir diretrizes do tratamento das neoplasias específicas nesses casos (*vide* capítulo específico).

Adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado

Representa a categoria mais prevalente dos tumores de sítio primário desconhecido (cerca de 50 a 70% dos casos). Em sua maioria são pacientes mais idosos, com múltiplos sítios de metástases e, em geral, acabam se revelando neoplasias originárias em pulmão (27% dos casos) ou pâncreas (24% dos casos).

Eur J Cancer. 2007;43:2026

Deve-se observar que existem subtipos de melhor prognóstico, que merecem uma avaliação detalhada e tratamento conforme a origem mais provável (p. ex.: ovário, mama, próstata, cólon), dada a possibilidade de cura.

Subgrupos favoráveis

- Mulheres com adenocarcinoma papilar na cavidade peritoneal;
- Mulheres com adenocarcinoma em linfonodos axilares;
- Adenocarcinoma sugerindo primário de cólon (CK7-, CK 20+, CDX-2+);
- Homens com metástases ósseas blásticas e PSA elevado;
- Tumor único, potencialmente ressecável.

Subgrupos desfavoráveis

- Adenocarcinoma metastático para fígado ou outros órgãos;
- Ascites não sugestivas de tumor papilar;
- Múltiplas metástases cerebrais;
- Múltiplas lesões ósseas metastáticas líticas;
- Carcinoma epidermoide metastático para a cavidade abdominal.

Lancet. 2012;379:1428

Nos casos de sítio primário não determinado, verificar esquemas de tratamento empírico a seguir.

V. QUIMIOTERAPIA EMPÍRICA

1ª linha

Paclitaxel	175 mg/m ²	IV em 3 horas	D1
Carboplatina	AUC 6	IV em 1 hora	D1

A cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.

The Oncologist. 2009;14:1889

2ª linha

Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15
-------------	-------------------------	----	--------------

A cada 28 dias.

Cancer Invest. 2001;19:335

Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	DI
Capecitabina	2.000 mg/m ² /dia (1.000 mg/m ² 12/12 horas)	VO	DI a DI4

A cada 21 dias.

Cancer. 2010;116:2448

VI. SEGUIMENTO

Recomenda-se para pacientes tratados com intuito curativo:

- História e exame físico a cada 3 meses nos primeiros 3 anos e a cada 6 meses do 4º ao 5º ano;
- Exames de imagem devem ser solicitados apenas baseados em sintomas;
- Para pacientes com neoplasias determinadas (p. ex.: mama e cólon) seguir as recomendações específicas.

Complicações Relacionadas com Câncer e/ou Tratamento

I. NÁUSEAS E VÔMITOS RELACIONADOS COM QUIMIOTERAPIA: PROFILAXIA E TRATAMENTO

A classificação do potencial emetogênico dos esquemas de quimioterapia é o parâmetro que permite definir qual será a profilaxia prescrita para o paciente.

Potencial emetogênico dos quimioterápicos

Potencial emetogênico	Drogas
Alto (> 90%)	Carmustina Ciclofosfamida > 1,5 g/m ² Cisplatina Dacarbazina Estreptozotocina Lomustina Procarbazina Combinações de antraciclinas e ciclofosfamida (p. ex.: esquema AC)
Moderado (> 30 a 90%)	Carboplatina Ciclofosfamida < 1,5 g/m ² Doxorrubicina Epirrubicina Ifosfamida Irinotecano Oxaliplatina Ciclofosfamida Imatinibe Temozolomida

(continua)

(continuação)

Potencial emetogênico	Drogas
Baixo (10 a 30%)	Capecitabina Cetuximabe Docetaxel Doxorubicina lipossomal peguilada Etoposídeo 5-fluorouracil Gemcitabina Metotrexato Mitomicina Mitoxantrona Paclitaxel Panitumumabe Pazopanibe Pemetrexed Pertuzumabe Sunitinibe Topotecano Talidomida
Mínimo (0 a < 10%)	Bevacizumabe Bleomicina Erlotinibe Fludarabina Gefitinibe Hidroxiuréia Melfalano Sorafenibe Trastuzumabe Vimblastina Vincristina Vinorelbine

Annals of Oncology. 2016;27:v119
 J Clin Oncol. 2011;29:4189

A classificação é realizada conforme o momento de surgimento de sintomas:

- Aguda: até 24h a partir da quimioterapia;
- Tardia: a partir de 24h da quimioterapia até o 5º dia;
- Antecipatória: antes da infusão das drogas (componente psíquico associado a sintomas não controlados em tratamentos prévios);
- Refratária: ocorre em ciclos repetidos, excluindo-se êmese antecipatória.

N Engl J Med. 2016;374:1356

Graduação de náusea e vômitos

Outra forma de classificação é em relação à gravidade (conforme CTCAE):

Vômito	
Grau 1	Até 2 episódios (intervalo de 5 min.) em 24h
Grau 2	3 a 5 episódios em 24h
Grau 3	6 episódios ou complicações associadas; dieta enteral, nutrição parenteral ou internação hospitalar
Grau 4	Ameaça à vida em razão das complicações; intervenção urgente
Grau 5	Morte

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

Protocolos para profilaxia de náusea e vômito

A profilaxia adequada baseia-se no potencial emetogênico das drogas prescritas e está descrita a seguir. Nos casos de náuseas antecipatórias, usualmente são associados benzodiazepínicos de curta a moderada meia-vida.

Potencial emetogênico	Pré-medicação	Uso domiciliar
Mínimo	Não indicada	Ondansetrona 8 mg de resgate
Baixo	Dexametasona 8 mg ou metoclopramida 10 mg	Ondansetrona 8 mg de resgate
Moderado	Ondansetrona 8 mg + dexametasona 8 mg	dexametasona 4 mg 12/12h (D2-3) + ondansetrona 8 mg de resgate
Alto	Ondansetrona 8 mg + dexametasona 20 mg	dexametasona 8 mg 12/12h (D2-4) + metoclopramida 20 mg 6/6h (D2-4) + ondansetrona 8 mg de resgate

N Engl J Med. 2016;374:1356
Annals of Oncology. 2016; 27:v119
Annals of Oncology. 2015;26:1248

Diagnóstico diferencial do paciente oncológico com náusea e vômito

É essencial descartar diagnósticos diferenciais antes da confirmação de toxicidade à quimioterapia, tais como:

- constipação ou obstrução intestinal maligna;
- gastroparesia;
- hipertensão intracraniana;
- alterações vestibulares;
- hipercalcemia;
- disfunção renal ou hepática;
- uso de outras drogas emetogênicas (p. ex.: opiáceos);
- medo/ansiedade.

Procedimentos diagnósticos e terapêuticos no pronto atendimento

É indicada a avaliação clínica e laboratorial para identificação de possíveis complicações que exijam internação do paciente. A abordagem compreende:

- afastar sinais de alerta: desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, incapacidade de ingesta oral;
- avaliar uso adequado da profilaxia, conforme o risco intrínseco do tratamento: corrigir se necessário;
- considerar diagnóstico diferencial (*vide* item “diagnóstico diferencial”);
- escalonar medicamentos até controle de sintomas.

Avaliar, também, se há prescrição e aderência adequadas para o potencial emetogênico do tratamento (*vide* item “potencial emetogênico”) e, se necessário, acrescentar outras drogas (conforme tabela a seguir) e considerar associação com acupuntura. Considerar que a falta de aderência ao tratamento pode ser decorrente de efeitos colaterais indesejáveis, como sonolência (secundária ao dimenidrinato), epigastralgia (dexametasona), constipação intestinal e cefaleia (ondansetrona).

Principais antieméticos disponíveis no SUS e sua posologia

Dexametasona	4 mg	Manhã e tarde
Metoclopramida	20 mg	6/6h (aumentar ou diminuir dose)
Ondansetrona	8 mg	8/8h
Dimenidrinato	100 mg	8/8h
Haloperidol	2 mg	8/8h
Lorazepam	0,5-1 mg	(Primeira opção, se náusea antecipatória)

2. NÁUSEAS E VÔMITOS RELACIONADOS COM RADIOTERAPIA

O principal fator de risco para toxicidade gastrointestinal à radioterapia também se refere ao potencial emetogênico inerente ao tratamento, relacionado com dose, fracionamento e sítio de irradiação.

Potencial emetogênico e profilaxia indicada para náusea relacionada com radioterapia

Potencial emetogênico	Área irradiada	Profilaxia
Alto	Irradiação de corpo total (TBI) Irradiação nodal total (TNI)	Ondansetrona 8 mg (antes de cada fração) + dexametasona 4 mg (antes das frações 1 a 5)

(continua)

(Continuação)

Potencial emetogênico	Área irradiada	Profilaxia
Moderado	Abdome superior Irradiação de hemicorpo superior Irradiação de hemicorpo inferior	Ondansetrona 8 mg (antes da cada fração) + dexametasona 4 mg (antes das frações 1 a 5)
Baixo	Crânio Cranioespinal Cabeça e pescoço Tórax Pelve	Ondansetrona 8 mg de resgate
Mínimo	Mama Extremidades	Ondansetrona 8 mg de resgate

J Clin Oncol. 2011;29:4189

Em caso de náuseas refratárias, após afastar diagnósticos diferenciais, pode-se escalar medicamentos, conforme sugerido para náusea relacionada com a quimioterapia.

3. USO DOS FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICOS RECOMBINANTES EM PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS

I. Definições

Os fatores de crescimento hematopoiéticos desempenham um papel importante na proliferação, diferenciação e sobrevivência de células da linhagem sanguínea em todas as fases de sua diferenciação. São eles:

- fator de crescimento de células-tronco;
- eritropoietina;
- fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF);
- fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF);
- trombopoietina.

O desenvolvimento de fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes foi de importante utilidade na prática clínica, em especial para pacientes em tratamento oncológico com toxicidade medular associada.

II. Indicações clínicas

As indicações mais comuns em oncologia são:

- falência medular transitória após quimioterapia;
- mobilização de células-tronco e progenitoras;
- recuperação após transplante de medula óssea;
- síndromes hematológicas e imunológicas (p. ex.: síndrome mielodisplásica).

Como o enfoque deste capítulo é o uso dos fatores recombinantes de crescimento associados a pacientes portadores de tumores sólidos, abordaremos o uso do G-CSF em pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia e uso de eritropoietina em pacientes com anemia relacionada com o câncer.

III. Uso dos fatores recombinantes de crescimento hematopoiéticos

Uso da eritropoietina em anemia associada ao câncer

Sempre se deve avaliar a existência de causas alternativas e potencialmente reversíveis de anemias e corrigi-las (p. ex.: carências nutricionais).

O uso de eritropoietina está associado a complicações como hipertensão e tromboembolismo, além de aumento de risco de morte se hemoglobina-alvo entre 12 e 14 g/dL; questões adversas que devem ser sempre consideradas antes de sua prescrição.

Não se deve utilizar eritropoietina em pacientes portadores de tumores sólidos que não estão em tratamento sistêmico oncológico.

Seu uso pode ser considerado, apesar de ainda controverso, caso haja a intenção de aumento discreto do nível de hemoglobina ou prevenção de quedas futuras em pacientes recebendo quimioterapia. É possível utilizar eritropoietina em pacientes em tratamento com intenção curativa; porém, deve haver muita cautela em sua indicação.

Epoetina e darbapoetina se mostraram semelhantes em eficácia e segurança nos estudos realizados até o momento.

J Clin Oncol. 2010;33:4996

Ann Oncol. 2010;21:v244

Uso de fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) recombinante em pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia

Neutropenia febril é uma das complicações mais graves e frequentes associada a quimioterapia sistêmica, apesar dos avanços em prevenção e tratamento, inclusive da incorporação do uso G-CSF nesse contexto.

Profilaxia primária é o uso de G-CSF no primeiro ciclo de quimioterapia sistêmica, no intuito de prevenir neutropenia febril e suas complicações. Ela é recomendada rotineiramente apenas quando a incidência de neutropenia febril é maior que 20%, considerando todos os ciclos do esquema proposto. Essa medida provou ser custo-efetiva, com redução da frequência de hospitalizações.

A profilaxia secundária é a administração de G-CSF nos demais ciclos de quimioterapia, após incidência de complicação da neutropenia relacionada com ciclo prévio sem profilaxia. Seu uso é recomendado quando redução de dose ou atraso de aplicação podem comprometer o resultado do tratamento. Em muitas situações clínicas, a redução da dose ou atraso da aplicação devem ser a conduta de escolha.

Não está recomendado o uso de G-CSF para tratamento de neutropenia afebril.

Em casos de neutropenia febril, os estudos não demonstram redução da mortalidade geral ou mortalidade relacionada com infecção, quando comparado ao uso isolado de antimicrobianos. O uso desse medicamento pode ser considerado para pacientes de alto risco para complicações infecciosas ou se presença de fatores preditivos de pior desfecho clínico.

Não houve superioridade demonstrada entre agentes de curta ou longa duração. A escolha do agente depende do custo e da conveniência de administração. Seu uso não deve ser iniciado antes de 24 horas após aplicação de quimioterapia.

Existem poucas complicações associadas à administração de G-CSF. O efeito adverso mais comum é a dor óssea de intensidade leve a moderada, que geralmente é bem manejada com uso de analgésicos simples e anti-inflamatórios.

J Clin Oncol. 2015;33:3199
Ann Oncol. 2016;27:v111

4. SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

I. Definição

Conjunto de sinais e sintomas decorrentes da obstrução ao fluxo de sangue através da veia cava superior em função de invasão direta, compressão extrínseca ou trombose intraluminal.

II. Etiologia

Neoplasias malignas (60 a 85%)	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de pulmão e LNH, que em conjunto são responsáveis por 95% dos casos • Causas menos frequentes: timoma, tumor de células germinativas (primário de mediastino ou metastático) e tumores metastáticos para linfonodos mediastinais ou pulmão (p. ex.: mama)
Causas não neoplásicas (15 a 40%)	<ul style="list-style-type: none"> • Mediastinite fibrosante • Fibrose vascular pós-radioterapia • Trombose (relacionada com a presença de dispositivos endovasculares para procedimentos como quimioterapia, hemodiálise, nutrição parenteral ou marca-passo)

III. Diagnóstico

Clínico

A intensidade das manifestações clínicas varia em função do grau de obstrução, da velocidade de sua instalação e do nível (acima ou abaixo da emergência da veia ázigos, principal colateral).

Dispneia é o sintoma mais comum. Outras queixas frequentes são tosse, cefaleia, edema facial, cervical e de membros superiores, dor torácica, disfagia e rouquidão.

Os achados do exame físico incluem: distensão das veias do pescoço e da parede torácica, edema de membro superior, pletora e edema facial. Nos casos mais graves, pode-se evoluir com alteração do *status* mental, cefaleia intensa e papiledema (sinais de edema cerebral) ou rouquidão, estridor e insuficiência respiratória (sinais de edema de laringe).

Imagem

O principal exame diagnóstico é a tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste. Define o nível e a extensão do bloqueio venoso com exatidão, investiga a presença de colaterais venosas e permite identificar o mecanismo (invasão direta, compressão extrínseca ou trombose) e sugerir a causa da síndrome da veia cava superior (SVCS). Outros métodos menos empregados na prática incluem ressonância magnética (útil para pacientes com história de alergia ao contraste iodado e/ou com comprometimento da função renal) e venografia (raramente utilizada).

Anatomopatológico

O diagnóstico anatomopatológico é fundamental uma vez que o tratamento específico depende do sítio primário.

IV. Tratamento

O tratamento se divide basicamente em medidas gerais para controle de sintomas e medidas específicas para tratar a causa da SVCS.

Medidas gerais

Internação em ambiente hospitalar; cabeceira elevada; adequado balanço hídrico, evitando sobrecarga de volume; oxigênio suplementar em casos de hipoxemia; heparinização profilática; evitar venóclise nos membros superiores. O uso de corticoides, apesar de não encontrar suporte em estudos controlados, deve ser considerado nos pacientes portadores de neoplasias responsivas ao seu uso, como os linfomas. Apesar de não existirem evidências para o uso de diuréticos, muitos centros admitem o uso de furosemda em casos mais graves.

Em casos de piora aguda dos sintomas, deve-se excluir trombose venosa associada.

Tratamento específico

O tratamento específico é guiado, inicialmente, pela gravidade do quadro clínico. Os pacientes que apresentam alteração do *status* mental em decorrência de edema cerebral e aqueles com comprometimento da permeabilidade de vias aéreas por edema de laringe são candidatos ao tratamento intervencionista (*stent* endovascular), modalidade terapêutica que proporciona alívio rápido dos sintomas, usualmente dentro de 48 horas, servindo de ponte até o tratamento definitivo. A necessidade de anticoagulação após o implante de um *stent* é controversa. Alguns autores preconizam a terapia por no mínimo 3 meses, com heparina de baixo peso molecular ou cumarínicos.

No caso dos pacientes que apresentam o quadro compensado, não há urgência e a programação terapêutica deve seguir os princípios do manejo da causa subjacente. A presença da SVCS, como fator isolado, raramente coloca em risco a vida desses pacientes.

A quimioterapia é o tratamento inicial de escolha nos casos de tumores sensíveis, como por exemplo tumores germinativos, pequenas células de pulmão (CPPC) ou linfomas. Normalmente, a resposta sintomática acontece em 1 a 2 semanas.

Em pacientes com tumores menos sensíveis, como por exemplo câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ou mama, pode-se indicar inicialmente radioterapia (RT) num intuito paliativo. A RT pode oferecer alívio rápido de sintomas, mas, frequentemente, a resposta clínica é mais aparente que a resposta radiológica e o benefício é apenas temporário.

IV. Prognóstico

Em pacientes com linfoma ou CPPC, a presença de SVCS não implica um pior prognóstico em relação aos pacientes sem a síndrome. O tratamento ainda pode ser curativo nesse cenário.

Com relação ao CPNPC, a presença da SVCS impõe um pior prognóstico, com uma sobrevida média de apenas 5 meses. A terapia frequentemente é empregada com o intuito de palição dos sintomas, mais do que com o objetivo de curar ou atingir remissão prolongada. Em uma revisão sistemática, a mais importante para SVCS por carcinoma broncogênico, 60% dos pacientes com CPNPC obtiveram alívio dos sintomas com radioterapia e quimioterapia e a taxa de recorrência foi da ordem de 19%. Frequentemente, esses pacientes necessitam de uma modalidade alternativa de intervenção ou terapia de resgate, como o emprego de métodos endovasculares. Em uma série, os pacientes que receberam tratamento intervencionista precocemente obtiveram alívio dos sintomas em 95% dos casos,

com taxa de recorrência de 11%. Esses dados, apesar de não avaliados de maneira prospectiva, sugerem que o tratamento intervencionista precoce deve ser considerado nesse grupo de pacientes.

N Engl J Med. 2007;356:1862.
Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007;14:338
Lung Cancer. 2004;43:209

5. CARCINOMATOSE MENÍNGEA

A carcinomatose meníngea (CM), apesar de rara, é uma das complicações mais sérias do paciente com câncer, cursando com grande morbimortalidade. Possui sobrevida mediana estimada em poucas semanas, alcançando alguns meses em casos selecionados com melhor prognóstico e boa resposta ao tratamento. Ocorre em, aproximadamente, 5% dos portadores de câncer metastático, sendo mama (12 a 35%), pulmão (10 a 26%) e melanoma (5 a 25%) os tumores sólidos mais comumente relacionados.

I. Diagnóstico

Clínico

Metástases leptomeníngeas ocorrem com a propagação de células neoplásicas para leptomeninges e espaço subaracnoide. Esse envolvimento multifocal do (SNC) central pode se apresentar com sinais e sintomas topografados em pares cranianos (75%), medula espinhal (60%) e córtex cerebral (50%).

Ressonância magnética (RM) de crânio com gadolínio

Deve ser o primeiro exame a ser solicitado. Recomenda-se atenção especial à base do crânio e tronco cerebral. Se possível com pesquisa de fluxo liquorico. Considerar realizar RM de neuroeixo em caso de sintoma topografado em medula espinhal.

Os sinais radiológicos mais característicos são:

- espessamento meníngeo focal (principalmente em fossa posterior e folias cerebelares);
- realces difusos (lineares ou nodulares) das leptomeninges;
- realce subependimário com ou sem hidrocefalia.

Em um paciente oncológico com sinais clínicos suspeitos de CM, os achados característicos na RM confirmam o diagnóstico.

Cancer Treat Rev. 2016;43:83

Punção liquórica lombar

Sempre após a RM. Para aumentar a sensibilidade, preconiza-se pelo menos 3 punções, totalizando pelo menos 30 mL de líquido cefalorraquidiano para análise. Pesquisa de células neoplásicas, pressão de abertura, proteínas, glicose e contagem total de células devem ser avaliadas em cada amostra. Caso a citologia oncológica seja negativa, o quadro clínico sugestivo e os achados radiológicos típicos são suficientes para estabelecer o diagnóstico de CM.

Cancer Treat Rev. 2016;43:83

II. Tratamento

Avaliação prognóstica

Os fatores prognósticos de todos os pacientes com diagnóstico de CM devem ser avaliados. Caso o paciente apresente um ou mais fatores de mau prognóstico, ele não é candidato a tratamento oncológico específico, devendo ser priorizadas medidas de suporte.

Mau prognóstico	Bom prognóstico
KPS < 60	KPS ≥ 60
Deficit neurológicos múltiplos e fixos	Deficit neurológicos mínimos ou não fixos
Doença sistêmica extensa e/ou sem opções de tratamento sistêmico	Possibilidade de tratamento sistêmico do tumor
Encefalopatia ou doença extensa em SNC	

Cancer Treat Rev. 2016;43:83

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:
Central Nervous System Cancers, Version 1. 2017

Radioterapia

O tratamento inicial do paciente com bom prognóstico visa restabelecer o fluxo liquórico. Nesse sentido, deve ser submetido à radioterapia de crânio total ou radioterapia focal em lesões sintomáticas de grande volume ou com obstrução ao fluxo liquórico.

Neurology. 1996;46:1674

Cancer Treat Rev. 2016;43:83

Quimioterapia intratecal

Depois de restabelecido o fluxo liquórico, considerar tratamento com metotrexato (MTX) e dexametasona por via intratecal com o seguinte esquema:

Esquema de administração do metotrexato
Fase de indução
MTX 12 mg + dexametasona 4 mg = 2 x/semana por 4 semanas

(continua)

(continuação)

Esquema de administração do metotrexato
Fase de consolidação
MTX 12 mg + dexametasona 4 mg = 1 ×/semana por 4 semanas
Fase de manutenção
MTX 12 mg + dexametasona 4 mg = 1 ×/mês – até 6 meses

Ann Oncol. 2004;15 Suppl 4:iv285

Oncologist. 2008;13:967

J Neurooncol. 2011;104:565

Arq Neuropsiquiatr. 2011;69:973

Lancet Oncol. 2010;11:871

Tratamento sistêmico

Sempre que possível realizar tratamento oncológico sistêmico específico para doença de base, principalmente se forma nodular de doença leptomeníngea e presença de doença sistêmica.

III. Seguimento

- Avaliação de resposta: parâmetros clínicos e no líquido cefalorraquidiano, após 4 semanas de tratamento, com redução do número absoluto de células neoplásicas.
- Se recaída ou piora clínica: considerar parada de tratamento ou inserção de paciente em estudo clínico.

IV. Considerações finais

Utilizar dexametasona (16 mg/dia) no manejo inicial do paciente com sintomatologia de hipertensão intracraniana; reduzir a dose o mais rápido possível até a dose mínima eficaz.

Utilizar ácido folínico 15 mg, via oral, 12/12 horas, por 3 dias após MTX intratecal em caso de disfunção renal ou incidência de mucosite.

Não é necessário utilizar anticonvulsivantes de forma profilática.

6. SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR

I. Definição e epidemiologia

A síndrome de compressão medular (SCM) é uma complicação neurológica grave que pode ocasionar sequelas significativas para os pacientes oncológicos, chegando a acometer entre 2,5 e 5,0% dos pacientes nos 2 anos que antecedem o óbito. É definida pela evidência radiológica de compressão do saco medular ou de seus componentes (medula espinal e/ou cauda equina) por lesão neoplásica que se estende ao espaço epidural. A dor é a manifestação mais precoce do quadro, o qual pode evoluir com *deficit* neurológicos irreversíveis se não tratado adequadamente.

A incidência da SCM maligna varia de acordo com a neoplasia primária envolvida, variando de 0,22% em neoplasia de pâncreas até 7,91% em casos de mieloma. Embora qualquer neoplasia possa causar a SCM, as mais frequentemente relacionadas em adultos são as neoplasias de próstata, mama e pulmão (cada uma representando 15 a 20% dos casos), seguidas por linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, carcinoma renal, câncer colorretal e sarcoma. A maioria dos casos de SCM ocorre em pacientes com mais de 50 anos, todavia, a incidência cumulativa tende a reduzir com a idade.

Lancet Oncol. 2005;6:15

J Clin Oncol. 2005;23:2028

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80:824

II. Quadro clínico

O intervalo médio entre o diagnóstico de câncer e a ocorrência de SCM varia entre 6 e 12,5 meses, no entanto, até 20% dos casos de SCM não possuem diagnóstico prévio de malignidade. A dor é usualmente a primeira manifestação da síndrome, estando presente em 83 a 95% dos pacientes ao diagnóstico e precedendo, em média, as outras manifestações neurológicas em até 7 semanas. Os pacientes afetados costumam referir dor inicialmente localizada (torácica 60 a 80%; lombossacra 15 a 30%; cervical 10%), que piora com o repouso e apresenta caráter progressivo. *Deficit* motor é encontrado em 60 a 85% dos casos ao diagnóstico, variando desde discreta redução na força e alterações da marcha até paraplegia completa. As manifestações sensitivas, por sua vez, são muito menos frequentes que as motoras. A presença de disfunção vesical e intestinal, em geral, é um evento mais tardio, presente em até 50% dos pacientes.

Support Care Cancer. 1999;7:31

Cancer. 2001;92:303

Lancet Oncol. 2005;6:15

J Clin Oncol. 2005;23:2028

III. Diagnóstico

O diagnóstico de SCM se baseia na demonstração radiológica de compressão do saco tecal por lesão neoplásica. Idealmente, deve-se avaliar toda a extensão da coluna, visto que até 1/3 dos pacientes pode ter múltiplas lesões epidurais. O método de escolha para o diagnóstico é a ressonância nuclear magnética (sensibilidade de 93% e especificidade de 97%). A tomografia computadorizada de coluna pode ser utilizada quando não há disponibilidade ou há contraindicação à ressonância e pode ser útil para o planejamento cirúrgico ou radioterápico. Radiografias simples de coluna, quando normais, não excluem o diagnóstico, uma vez que a incidência de falsos-negativos chega a 17%.

BMJ. 1998;317:18

Lancet Oncol. 2005;6:15

J Clin Oncol. 2005;23:2028

Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24:537

IV. Tratamento

A definição do melhor esquema de tratamento deve considerar o volume de doença e a expectativa de vida do paciente, além da presença de instabilidade espinhal e a radiosensibilidade do tumor. Os objetivos do tratamento para pacientes com SCM incluem o controle da dor, a prevenção de complicações e a preservação ou melhora da função neurológica.

Tratamento medicamentoso

Apesar do número limitado de estudos clínicos, a corticoterapia é considerada um dos pilares do tratamento padrão da SCM. Os corticoides reduzem o edema e a resposta inflamatória desencadeados pela isquemia, levando à estabilização das membranas vasculares e, por conseguinte, melhorando o controle algico e retardando os *deficit* neurológicos.

Estudo que avaliou o uso de dexametasona em altas doses em pacientes submetidos a radioterapia (RT) demonstrou melhores taxas de deambulação no grupo tratado com RT e dexametasona *versus* RT isolada (81% *versus* 63%). Outros estudos compararam o uso de dexametasona em altas doses (96 mg/dia) *versus* baixas doses (16 mg/dia com ou sem *bolus*); porém, não foram encontradas diferenças entre os grupos no que diz respeito a dor ou capacidade de deambulação, com maior incidência de eventos adversos no grupo de pacientes que recebeu dexametasona em altas doses. De acordo com a literatura, a corticoterapia é mais efetiva quando iniciada no momento da confirmação do diagnóstico e idealmente até 12 horas do início dos sintomas. Não há um esquema padrão estabelecido; porém, considerando os riscos e benefícios de cada esquema, favorecemos:

Dexametasona 10 mg EV em bolus, seguida de 4 mg EV ou VO 6/6 horas*

*Deve-se monitorar a glicemia dos pacientes em razão da alta dose de corticoide e atentar para o risco de hemorragia ou perfuração gastrointestinal.

Neurology. 1989;39:1255
Eur J Cancer. 1994;30A:22
Am J Clin Oncol. 1996;19:179
Clin Oncol. 2006;18:70
Clin Spine Surg. 2017;30:156

Lembramos que não há indicação de corticoterapia na ausência de disfunção neurológica.

Am J Clin Oncol. 1996;19:179

Tratamento radioterápico

Radioterapia (RT) definitiva é considerada apropriada para pacientes que não são candidatos à cirurgia e que têm tumores relativamente radiosensíveis, sendo também indicada após descompressão cirúrgica.

Os esquemas mais utilizados de RT são: 30 Gy divididos em 10 frações e 8 Gy em dose única. Uma metanálise que comparou RT em dose única com RT fracionada mostrou que não houve diferenças com relação ao controle de dor entre as duas abordagens (controle de cerca de 60%), no entanto, RT em dose única esteve associada a maiores taxas de retratamento (21,5% *versus* 7,4%) e fratura patológica (3% *versus* 1,6%). Com base nesses resultados, recomenda-se que a RT em fração única seja reservada apenas para pacientes com baixa expectativa de vida.

A RT deve incluir uma e, possivelmente, duas vértebras abaixo e acima da lesão, pois até 64% dos pacientes podem ter recorrência precoce entre as duas vértebras mais próximas.

A radiocirurgia estereotáxica tem sido estudada como tratamento definitivo ou pós-operatório, principalmente em tumores mais radorresistentes, como sarcoma e células renais. Existe risco de fratura compressiva de 10 a 15% após o tratamento, o qual é maior quando é utilizada dose única maior que 20 Gy ou quando há fratura ou deformidade prévias e lesões ósseas líticas. A radiocirurgia deve ser evitada em pacientes com alto grau de compressão, a não ser que o paciente já tenha sido submetido a descompressão cirúrgica.

Os fatores prognósticos mais importantes para a recuperação da capacidade de deambulação com a RT são o *status* neurológico pré-tratamento e a velocidade de instalação do *deficit* – pacientes com tempo de instalação do *deficit* superior a 14 dias tiveram melhores resultados funcionais do que aqueles de rápida evolução.

Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24:537

Lancet Oncol. 2005;6:15

Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15:345

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53:975

J Clin Oncol. 2013;31:3426

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico possibilita alívio imediato e estabilização mecânica direta. É indicado em casos em que há a presença de fragmentos ósseos no canal medular, coluna instável, tumores radorresistentes, ausência de resposta a tratamento radioterápico prévio ou impossibilidade de dose adicional de radioterapia. Recomenda-se sempre a avaliação de um cirurgião com experiência em casos de SCM.

Um estudo que comparou cirurgia seguida de RT *versus* RT isolada, observou que os pacientes tratados cirurgicamente tiveram taxa de deambulação muito superior aos pacientes tratados com RT (84% *versus* 57%, $p = 0,001$); porém, sem benefício em sobrevida. Embora questões tenham sido levantadas acerca do benefício da cirurgia em função de falhas nesse estudo (p. ex.: grupo RT com resultados inferiores aos reportados na literatura), até que mais informações estejam disponíveis a partir de estudos randomizados, deve ser oferecida a opção de ressecção cirúrgica aos pacientes cuidadosamente selecionados. A RT deve ser

sempre utilizada como adjuvante ao tratamento cirúrgico, pois conduz a melhores resultados quando comparada com a cirurgia isolada.

Lancet Oncol. 2005;6:15

Lancet. 2005;366:643

Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24:537

Tratamento sistêmico

O tratamento sistêmico pode ser considerado principalmente em pacientes com tumores quimiossensíveis como linfoma não Hodgkin, neuroblastoma, tumores germinativos e de mama. Em pacientes com tumores de próstata ou de mama com expressão de receptores hormonais, o início da manipulação hormonal também pode ser benéfico.

Cancer. 2011;117:1911

Int Urol Nephrol. 1991;23:351

Tratamento profilático

Apesar do pouco número de pacientes nos trabalhos, alguns autores recomendam o tratamento radioterápico para pacientes com SCM subclínica. Tal indicação deve ser sempre discutida com o radioterapeuta.

Tratamento da recidiva após a radioterapia

Em estudo prospectivo com 103 pacientes, 20% dos pacientes apresentaram recorrência de metástases espinais epidurais, com intervalo mediano de 7 meses, e 11% desenvolveu uma segunda recorrência, sendo 55% dos casos no mesmo nível inicial. Após um tratamento inicial com radioterapia, considerar tratamento cirúrgico ou reirradiação, que pode ser efetiva, com baixa incidência de mielopatia secundária a radioterapia. Se a falha ocorrer durante a radioterapia, considerar o resgate com cirurgia imediata, que pode levar a taxas de deambulação de até 30%. A radiocirurgia estereotáxica pode ser utilizada como terapia de resgate em doentes previamente submetidos a RT convencional.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66:623

Ann Neurol. 1995;37:583

J Clin Oncol. 2005;23:2028

Lancet. 2005;366:643

7. SÍNDROME DE LISE TUMORAL

I. Definição e epidemiologia

A síndrome de lise tumoral é uma emergência oncológica secundária à destruição maciça de células tumorais, causando a liberação de altas taxas de eletrólitos intracelulares (como potássio, fósforo) e ácidos nucleicos na circulação sistêmica. O catabolismo dos ácidos nucleicos em ácido úrico leva a hiperuricemia, que pode resultar em lesão renal aguda por diversos mecanismos. A hiperfosfate-

mia também pode gerar lesão renal, através da formação de depósitos de fosfato de cálcio nos túbulos renais.

Essa destruição celular pode ocorrer de maneira espontânea, em tumores com alta taxa de proliferação, ou induzida por tratamento citotóxico, terapia-alvo ou radioterapia. Essa complicação é mais frequente em tumores hematológicos, mas pode ser encontrada em tumores sólidos, principalmente quando se utiliza terapias com maiores taxas de resposta.

N Engl J Med. 2011;364:1844

II. Classificação de Cairo-Bishop

Síndrome de lise tumoral laboratorial

Presença de duas ou mais das seguintes alterações laboratoriais entre 3 dias antes e 7 dias após a terapia citotóxica:

Hiperuricemia	≥ 8 mg/dL ou aumento em 25% do valor de base
Hipercalcemia	≥ 6 mg/L ou aumento em 25% do valor de base
Hiperfosfatemia	≥ 4,5 mg/dL ou aumento em 25% do valor de base
Hipocalcemia	≤ 7 mg/dL ou redução em 25% do valor de base

Síndrome de lise tumoral clínica

Presença de síndrome de lise tumoral laboratorial associada a uma ou mais das seguintes complicações clínicas: insuficiência renal aguda, arritmia cardíaca, morte súbita e convulsões.

Gradação						
	0	1	2	3	4	5
Creatinina	≤ 1,5 × LSN	1,5 × LSN	> 1,5 a 3,0 × LSN	> 3,0 a 6,0 × LSN	> 6,0 × LSN	Óbito
Arritmia cardíaca	Nenhuma	Sem necessidade de intervenção	Necessidade de intervenção não urgente	Sintomática e parcialmente controlada com fármacos ou controlada com dispositivos	Ameaça à vida (arritmia associada a IC, hipotensão, síncope ou choque)	Óbito
Convulsão	Nenhuma		Um episódio breve de convulsão generalizada, convulsões bem controladas com anticonvulsivantes ou convulsões motoras focais que não interferem com as AVD	Convulsão com alteração do nível de consciência, de difícil controle, associada a crises episódicas apesar da intervenção medicamentosa	Convulsão de qualquer natureza, de padrão prolongado ou reentrante (<i>status epilepticus</i> ou epilepsia intratável)	Óbito

LSN: limite superior da normalidade; AVD: atividades de vida diária; IC: insuficiência cardíaca.

Br J Haematol. 2011;127:3

III. Fatores de risco

As seguintes características clínicas estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de síndrome de lise tumoral, seja ela espontânea ou induzida pelo tratamento citotóxico:

- neoplasias hematológicas (alto risco);
- neoplasias sólidas quimiossensíveis (risco intermediário);
- elevada carga tumoral;
- DHL elevado ($> 2 \times \text{LSN}$);
- hiperuricemia ou hiperfosfatemia pré-tratamento citotóxico;
- desidratação;
- nefropatia preexistente ou exposição a nefrotoxinas;
- infiltração tumoral renal.

Br J Haematol. 2004;127:3
J Clin Oncol. 2008;26:2767

IV. Profilaxia

A seleção da estratégia de profilaxia é baseada no risco de síndrome de lise tumoral, que é estimado a partir da neoplasia, volume de doença e tipo de tratamento. Em pacientes de alto risco para desenvolvimento da síndrome, devem ser avaliados os parâmetros laboratoriais e clínicos após 4 a 6 horas do início da terapia e, em seguida, a cada 4 a 8 horas. Nesses casos, considerar monitorização em unidade de terapia intensiva. Nos pacientes de risco intermediário, monitorar por 24 horas após o término da terapia.

Hidratação

Recomendada a infusão venosa de 2 a 3 L/m²/dia de salina isotônica para todos os pacientes de risco moderado ou alto, associado à monitorização do débito urinário, que deve ser mantido entre 80 e 100 mL/m²/hora. Hidratar com cautela os pacientes com risco de sobrecarga volêmica, como idosos ou portadores de insuficiência cardíaca ou renal manifesta (se reversível, deve ser corrigida antes do início da terapia). Se necessário, podem ser administrados diuréticos para manutenção do débito urinário – preferência por furosemida, pois estimula a diurese e a excreção de potássio.

Alcalinização da urina

Não é recomendado de rotina.

Agentes hipouricêmicos

Alopurinol

Uso recomendado para pacientes de risco moderado ou alto nas doses de 100 mg/m², via oral, a cada 8 horas (máximo de 800 mg/dia). Redução de 50%

da dose se faz necessária em caso de insuficiência renal (doses diárias de 200 mg, se ClCr 10-20 mL/minuto, ≤ 100 mg se ClCr 3-10 mL/minuto, e ≤ 100 mg/dose em intervalos maiores, se ClCr < 3 mL/minuto). Na vigência de hemodiálise, a dose de alopurinol deve ser administrada após o procedimento, caso contrário, administrar uma dose suplementar de 50%.

Deve ser iniciado entre 1 e 2 dias antes do início da quimioterapia e mantido entre 3 e 7 dias depois, conforme normalização dos parâmetros séricos de lise tumoral.

Rasburicase

Considerar uso da droga, caso disponível.

Droga preferencial em pacientes de alto risco para síndrome de lise tumoral, com hiperuricemia preexistente (ácido úrico sérico $\geq 7,5$ mg/dL) ou síndrome de lise tumoral clínica. Tem efeito mais rápido e menor potencial de nefrotoxicidade que o alopurinol. Contraindicada se deficiência de G6PD.

V. Tratamento

Na síndrome de lise tumoral instalada deve-se manter hidratação e controle da diurese, uso de agentes hipouricêmicos, monitorização cardíaca contínua, dosagem seriada de creatinina, ácido úrico, eletrólitos e correção de distúrbios hidroeletrólíticos. É aconselhado, também, avaliação por nefrologista para suporte dialítico, quando necessário.

J Clin Oncol. 2008;26:2767
N Engl J Med. 2011;364:1844

8. HIPERCALCEMIA

I. Introdução

Hipercalcemia ocorre em cerca de 20 a 30% dos pacientes com câncer durante a evolução da doença, sendo considerado um marcador de mau prognóstico.

Pode ser classificada em:

	Leve	Moderada	Grave
Ca total (mg/dL)	< 12	12 a 14	≥ 14
Ca iônico (mmol/L)	< 3	3 a 3,5	$> 3,5$

II. Fisiopatologia

- Hipercalcemia humoral: secreção tumoral da proteína relacionada com o hormônio da paratireoide (PTHrp). Causa mais comum (80%) nos pacientes com tumores sólidos não metastáticos (CEC de pulmão, cabeça e pescoço, rim, bexiga, ovário e mama).

- Metástases osteolíticas: estímulo de osteoclastos por fatores locais produzidos pelas células tumorais. Responsável em 20% dos casos, usualmente em razão de câncer de mama, não pequenas células de pulmão e mieloma múltiplo.
- Calcitriol: causa rara (menos que 1% casos), em decorrência da secreção de vitamina D ativa pelas células neoplásicas, usualmente relacionada aos linfomas.

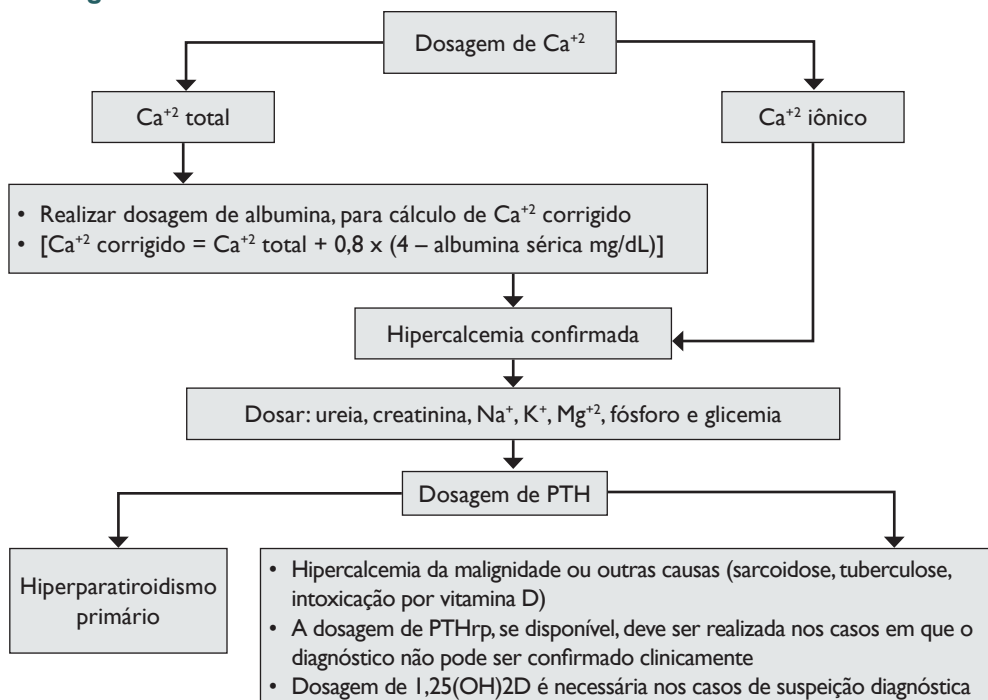
III. Quadro clínico

Os sintomas são inespecíficos, afetando vários sistemas orgânicos e com severidade variável de acordo com grau de hipercalcemia e a velocidade de instalação:

- Hipercalcemia leve: constipação, intestinal, fadiga, alteração comportamental, depressão;
- Hipercalcemia moderada: poliúria, polidipsia, desidratação, anorexia, náusea, fraqueza muscular, alteração do nível de consciência;
- Hipercalcemia grave: piora dos sintomas supracitados. Pode ocorrer estupor e coma.

Diagnósticos diferenciais: hiperparatiroidismo, hipertireoidismo, imobilização, excesso de vitaminas A e D, uso de diuréticos tiazídicos e lítio, doença de Paget do osso e doenças granulomatosas.

IV. Diagnóstico



V. Tratamento

- O pilar do tratamento é o adequado manejo da doença de base.
- O tratamento pode ser feito por meio de três mecanismos: inibição da reabsorção óssea, aumento da excreção urinária do cálcio e diminuição da absorção intestinal do cálcio.
- Medidas gerais: retirar cálcio das soluções parenterais e suplementos orais, suspender medicações hipercalcêmicas (lítio, calcitriol, vitamina D e tiazídicos), estimular deambulação e, caso possível, descontinuar ou reduzir o uso de sedativos.
- Reposição de fosfato via oral se fósforo < 3 mg/dL (manter entre 2,5 e 3 mg/dL).
- Expansão volêmica com solução salina isotônica 200 a 300 mL/h, monitorando sobrecarga hídrica e almejando débito urinário de 100 a 150 mL/hora.
- Diuréticos de alça: furosemida 20 a 40 mg, IV, a cada 2 a 4 horas, iniciando após atingida a hidratação para promover calciurese.
- Bifosfonato: interferem na reabsorção óssea mediada por osteoclastos. São agentes mais efetivos, com pico de ação em 2 a 4 dias. Pamidronato e ácido zoledrônico são os bifosfonados de escolha.

Pamidronato

- 60 a 90 mg, IV, em 2 a 4 horas.
- Cai ou corrigido 12 a 13,5 mg/dL: 60 a 90 mg, IV, em 2 a 24 horas.
- Cai ou corrigido $> 13,5$: 90 mg, IV, dose única, de 2 a 24 horas.
- Não repetir dose antes de 7 dias.
- Ajuste para função renal: uso não recomendado em pacientes com insuficiência renal crônica grave ($Cr > 3$ mg/dL ou $CrCl < 30$ mL/min). Em pacientes com insuficiência renal aguda, deve-se esperar que haja recuperação de, pelo menos, 10% da função renal para que o uso seja feito com segurança.

Ácido zoledrônico

- 4 mg, IV, em 15 minutos a cada 3 a 4 semanas. Aguardar, no mínimo, 7 dias para readministrar a medicação, caso necessário.
- Mais potente e efetivo que pamidronato.
- Repetir dose após 7 dias.
- Insuficiência renal leve a moderada: não é necessário ajuste da dose.
- Insuficiência renal grave ou $Cr > 4,5$ mg/dL: sem dados de segurança, avaliar risco-benefício.
- Mieloma múltiplo e metástase ósseas, iniciar de acordo com o *clearance* de creatinina, administrando a cada 3 a 4 semanas, como na tabela a seguir.

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose total recomendada (mg)
> 60	4
60 a 50	3,5
49 a 40	3,3
39 a 30	3,0
< 30	Não recomendado

Se houver albuminúria > 500 mg/24 horas, não aplicar a medicação e reiniciar após 3 a 4 semanas até retornar ao valor normal, e considerar reiniciar infusão durante pelo menos 30 minutos.

VI. Outras recomendações

- Glicocorticoides: em linfomas com níveis elevados de 1,25(OH)2D, pode-se usar prednisona 20 a 40 mg/dia.
- Calcitonina: reservada para casos graves e sintomáticos em razão do pico de ação precoce. Ação limitada a 48 horas. Atentar para taquiflaxia. Dose recomendada: 4 UI/kg, IM/SC, a cada 12 horas. A dose pode ser elevada para 6 a 8 UI/kg a cada 6 horas. A administração intranasal não é efetiva.
- Diálise: em casos graves sintomáticos em que hidratação adequada não possa ser realizada.
- Denosumabe (se disponível): reservado para pacientes refratários aos bifosfonatos, na dose de 120 mg/semanal (SC), por 4 semanas e depois avaliar o uso mensalmente.

J Natl Cancer Inst. 2013;105:1417

9. MUCOSITE

I. Introdução

É uma inflamação da mucosa da cavidade oral e orofaringe caracterizada por edema, eritema, atrofia e progressiva ulceração. O processo envolve lesão de DNA gerando inflamação e liberação de citocinas com agressão da mucosa, sendo autolimitado. Pode ocorrer infecção secundária.

Aproximadamente 30% dos pacientes em quimioterapia desenvolvem mucosite, sendo que, em 50% deles, há necessidade de modificações no tratamento ou de analgesia parenteral.

Agentes citotóxicos causadores mais frequentes são: citarabina, doxorrubicina, etoposídeo, melfalan, 5FU em *bolus* e metotrexato. Pode ocorrer com terapia-alvo (sunitinibe, sorafenibe, lenvatinibe, regorafenibe, cetuximabe e erlotinibe), inibidores de mTOR (temsirolimo e everolimo), bem como outros agentes.

II. Classificação

Grau	Exame clínico	Sintomas/função
1	Eritema	Sintomas mínimos/dieta normal
2	Ulcerações/pseudomembranas/dor moderada	Sintomático, mas pode beber/comer dieta modificada
3	Ulcerações/pseudomembranas confluentes ou sangramento ao menor trauma/dor importante	Sintomático e incapaz de receber dieta ou hidratação adequadamente
4	Necrose/sangramento espontâneo/risco de morte	Sintomas associados com risco de morte
5	Morte	Morte

III. Medidas gerais

- Exame oral completo antes do início do tratamento.
- Tratamento de doenças dentárias graves.
- Evitar alimentos salgados, ácidos, secos ou duros.
- A ingesta hídrica deve ser enfatizada, mas em graus avançados de acometimento pode ser necessário aporte por via parenteral.
- Higienização oral atraumática preferencialmente com escova macia sempre após refeições.
- Manter dentaduras sempre higienizadas e adaptadas para minimizar lesões traumáticas à mucosa.
- Bochechos com água bicarbonatada podem ajudar a manter a higiene oral.
- A quebra de barreira mucosa pode favorecer infecção secundária bacteriana, fúngica ou viral. Atenção especial deve ser dada aos pacientes neutropênicos.
- Se mucosite já instalada, é possível o uso de agentes de revestimento de mucosa para redução de desconforto.
- Não existe suporte para uso de clorexidina profilática.
- Em pacientes candidatos a transplante de células-tronco expostos a quimioterapia em altas doses e sob alto risco de mucosite, há evidências para uso de palifermina profilática.

N Engl J Med. 2004;351:2590

IV. Analgesia

É possível o uso de lidocaína tópica, especialmente se combinada a agentes de cobertura ou limpeza, exemplo de *miracle mouthwash* é exposto a seguir (outras opções são possíveis):

Miracle mouthwash: bochechar e cuspir a cada 4-6 horas

- 250 mL de soro fisiológico (NaCl 0,9%);
- 100 mL de bicarbonato de sódio – 1 mEq/mL (8,4%);
- 50 mg de difenidramina – 50 mg/mL;
- 30 g de lidocaína geleia 2%.

Outras alternativas de uso tópico são a morfina a 0,2% ou soluções de doxepina.

Analgesia sistêmica pode ser necessária e em casos de dor intensa, opioides podem ser usados por via enteral, preferencialmente. Fentanil transdérmico é uma alternativa nos pacientes que não conseguem deglutir. Em alguns casos, pode ser necessária analgesia em bomba com resgates (PCA) para controle da dor.

V. Mucosite na radioterapia

Ocorre por lesão de células-tronco na camada basal, manifestando-se entre a segunda e a terceira semana de tratamento. Depende de volume irradiado, fracionamento e concomitância ou não com quimioterapia.

Medidas de prevenção são importantes, incluindo avaliação odontológica. No tratamento pode-se utilizar *miracle mouthwash* com lidocaína ou enxaguante de doxepina, que tem maior evidência em literatura, e pode-se considerar uso de benzydramida em pacientes submetidos a radioterapia de dose moderada para câncer de cabeça e pescoço, que não teve comprovação em estudo randomizado.

Sucralfato não é recomendado para tratamento de mucosite após radioterapia.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96:938

J Clin Oncol. 2014;32:1571

VI. Mucosite na quimioterapia

Nos pacientes submetidos a quimioterapia com 5-fluorouracil em *bolus* pode ser feita prevenção de mucosite oral por meio da crioterapia (deixar derreter pedaços de gelo em cavidade oral por 30 minutos).

Cancer. 2004;100:2026

VII. Infecções secundárias

Monilíase

O tratamento deve ser realizado com nistatina ou clotrimazol tópicos. O tratamento sistêmico (fluconazol, anfotericina) é uma alternativa em caso de intolerância ou infecção refratária.

Apesar do risco de infecção por *Candida albicans*, não há benefício na administração profilática de solução de nistatina.

Herpes simplex

Pode se manifestar com vesículas, comprovada por *swab* e cultura viral, tratamento com aciclovir ou valaciclovir. A profilaxia com aciclovir está indicada em pacientes candidatos a transplante de células-tronco.

Cancer. 1982;50:2780

VIII. Laserterapia

A terapia com *laser* de baixa dose, quando disponível, deve ser incorporada à prática clínica para tratamento de mucosite relacionada com a quimiorradioterapia para câncer de cabeça e pescoço, já que está associada a menor interrupção do tratamento e a melhor dose-eficácia da radioterapia. No contexto profilático, associa-se a menor incidência de mucosite graus 3 e 4.

Radiother Oncol. 2012;104(3):349

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:270

IX. Outras complicações

Em caso de xerostomia, o uso de saliva artificial e lubrificantes labiais pode aliviar os sintomas.

O sangramento gengival pode acontecer em pacientes trombocitopênicos após trauma oral, mas geralmente não é grave e pode ser tratado com ácido aminocaproico tópico, em casos não autolimitados.

10. DIARREIA

I. Introdução

A diarreia associada ao tratamento oncológico pode ocorrer em decorrência da quimioterapia utilizada (citotóxica ou terapia-alvo), estar relacionada a um determinado procedimento cirúrgico, ou, ainda, ser decorrente da irradiação pélvica e abdominal. Abordaremos, neste tópico, a diarreia induzida pela quimioterapia.

II. Principais agentes

Fluoropirimidinas

Especialmente nos esquemas em *bolus* e na associação ao ácido folínico. Deve-se considerar a possibilidade de deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase (DPD), enzima envolvida no metabolismo das fluoropirimidinas, em casos de diarreia, mucosite e pancitopenia severas e de difícil manejo.

Cancer. 1991;68:499

Irinotecano

Pode causar diarreia de início precoce ou tardio.

- Diarreia precoce: durante a infusão ou algumas horas depois, associada a sintomas colinérgicos como cólicas, hipersalivação, rinite e lacrimejamento e com duração de cerca de 30 minutos. Deve ser manejada com atropina.

Oncology. 1998;12:72

- Diarreia tardia: início cerca de 6 a 11 dias após a administração. É dose-independente e multifatorial (dismotilidade, secretória e por efeitos tóxicos diretos).

J Clin Oncol. 1998;16:2745

Inibidores de tirosina-quinases

Erlotinibe, sorafenibe, sunitinibe, imatinibe.

Anticorpos monoclonais

Cetuximabe.

III. Classificação

A diarreia pode ser graduada conforme os critérios do National Cancer Institute (NCICTC – *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

Critérios de toxicidade para diarreia					
Grau					
	0	1	2	3	4
Pacientes sem colostomia	Ausente	Aumento < 4 evacuações por dia	Aumento 4 a 6 evacuações por dia; evacuações noturnas	Aumento ≥ 7 evacuações/ dia ou incontinência; necessidade de hidratação IV	Choque hipovolêmico; necessidade de cuidados intensivos
Pacientes com colostomia	Ausente	Aumento leve de débito aquoso por colostomia	Aumento moderado de débito aquoso por colostomia	Aumento importante de débito aquoso por colostomia, com comprometimento de atividades de rotina	Choque hipovolêmico; necessidade de cuidados intensivos

Adaptado de: NCI CTCAE v 4.03

IV. Avaliação inicial

- Determinar início e duração da diarreia.
- Quantificar número de episódios.
- Caracterizar aspecto das fezes (produtos patológicos?).
- Definir grau de toxicidade segundo o NCICTC – *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*.

- Identificar medicações em uso que causam diarreia.
- Identificar alimentos na dieta que causam diarreia.
- Identificar diarreia complicada, pela presença de um dos seguintes itens:
 - diarreia Grau III ou IV;
 - diarreia Grau I ou II acompanhada de um dos sintomas a seguir:
 - cólicas moderadas a severas;
 - náuseas/vômitos Grau ≥ 2 ;
 - *performance status* comprometido;
 - febre;
 - sepse;
 - neutropenia;
 - sangramento;
 - desidratação.

V. Tratamento

Diarreia não complicada

Primeiras 24 horas

- Modificações dietéticas:
 - ingestão hídrica;
 - refeições fracionadas;
 - suspensão de produtos hiperosmolares, com lactose, cafeína e álcool.
- Loperamida:
 - dose de ataque: 4 mg, VO;
 - manutenção: 2 mg, VO, 4/4 horas ou após cada evacuação;
 - dose máxima: 16 mg/dia;
 - suspensão se 12 horas sem diarreia.
- Se em uso de irinotecano, considerar doses altas de loperamida:
 - dose de ataque: 4 mg, VO;
 - manutenção: 2 mg, VO, 2/2 horas ou 4 mg, VO, 4/4 horas;
 - suspensão se 12 horas sem diarreia.

J Natl Cancer Inst. 1994;86:446

Persistência de diarreia > 24 horas

- Loperamida 2 mg, VO, 2/2 horas por até mais 24 horas.
- Antibioticoterapia (fluoroquinolonas: ciprofloxacino 500 mg, VO, 12/12 horas).

Persistência de diarreia > 48 horas

- Avaliação médica para exame clínico.
- Exames laboratoriais: HMG, eletrólitos, pesquisa de sangue e leucócitos nas fezes; pesquisas específicas para *C. difficile*, *Salmonella*, *E. coli* e *Campylobacter* nas fezes.
- Reposição de fluidos e eletrólitos.
- Suspende loperamida.
- Iniciar octreotida: 100 a 150 mcg, SC, 8/8 horas (até 500 mcg, 8/8 horas).
- Considerar a necessidade de admissão hospitalar.

J Clin Oncol. 2004;22: 2918

Diarreia complicada

- Admissão hospitalar.
- Ressucitação volêmica.
- Octreotida:
 - 100 a 150 mcg, SC, 8/8h até 500 mcg, SC, 8/8 horas;
 - 20 a 50 mcg/h (máximo 500 mcg/h), EV em BIC até controle dos sintomas;
- Antibioticoterapia (fluoroquinolonas: ciprofloxacino 500 mg, VO, 12/12 horas).
- Exames laboratoriais: HMG, eletrólitos, pesquisa de sangue e leucócitos nas fezes. pesquisas específicas para *C. difficile*, *Salmonella*, *E. coli* e *Campylobacter* nas fezes.
- Suspende quimioterapia até resolução completa dos sintomas.

II. NEUTROPENIA FEBRIL

I. Introdução

O sintoma de febre durante período de neutropenia induzida por quimioterapia pode ser a única manifestação de uma infecção grave subjacente, uma vez que os sinais e sintomas de inflamação normalmente estão atenuados nesses pacientes. A neutropenia febril (NF) é uma complicação decorrente do tratamento oncológico que pode cursar com altas taxas de mortalidade, até 36% nos pacientes de maior risco de desenvolver complicações graves durante o episódio mesmo com tratamento adequado. No entanto, podemos identificar grupos de menor risco de complicações que podem ser tratados com segurança sem internação hospitalar, com antibioticoterapia intravenosa ou oral.

O adequado manejo do paciente com diagnóstico de NF depende de uma avaliação clínica e laboratorial inicial e de sua classificação quanto ao risco de complicações graves durante o episódio, bem como da monitorização do paciente com ou sem indicação de internação hospitalar até a resolução da neutropenia.

Adota-se o índice de gravidade MASCC (*Multinational Association of Supportive Care Cancer*) para classificação de risco de complicações graves durante o episódio de NF. Pelo índice MASCC o escore máximo é de 26, e a pontuação menor que 21 define o paciente como de alto risco, isto é, com chance maior que 5% de complicações graves. O paciente de baixo risco é definido por um índice MASCC igual ou maior a 21 e com a presença de outras condições clínicas favoráveis, como previsão de neutropenia de curta duração, doença oncológica e comorbidades controladas, além de ausência de disfunções hepática e renal significativas.

II. Definições

Neutropenia

- ≤ 500 neutrófilos/mm³ ou expectativa de queda para < 500 /mm³ nas 48 horas seguintes.
- Severa se ≤ 100 neutrófilos/mm³.

Episódio febril

- Qualquer medida de temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ sustentada por 1 hora.

Neutropenia funcional

Pacientes com neoplasia hematológica que resultam em defeitos qualitativos (comprometimento da fagocitose e morte dos patógenos) nos neutrófilos circulantes, independente da contagem total de neutrófilos circulantes. Pacientes com neutropenia febril funcional (NFF) devem ser considerados de risco aumentado para infecções e complicações, e devem ser conduzidos de maneira semelhante aos pacientes neutropênicos de alto risco.

III. Classificação de risco

Baixo risco

- Escore MASCC ≥ 21 .
- Previsão de duração de neutropenia de < 7 dias.
- Doença oncológica controlada (que não esteja em progressão).
- Ausência de comorbidades significativas.
- Bom *performance status*.
- Ausência de critérios de alto risco.

Alto risco

- Escore MASCC < 21 ou qualquer dos itens a seguir:
 - neutropenia grave ou prolongada (neutrófilos < 100 células/mm³ ou duração > 7 dias);

- comorbidades significativas;
- instabilidade hemodinâmica;
- insuficiência hepática ou renal;
- alteração de nível de consciência;
- pneumonia;
- presença de mucosite grau ≥ 2 .

N. Escore de MASCC

Características		Pontuação
Intensidade dos sintomas	Sintomas leves ou ausentes	5
	Sintomas moderados	3
	Sintomas graves	0
Ausência de hipotensão		5
Ausência de DPOC		4
Tumor sólido ou hematológico na ausência de infecção fúngica		4
Ausência de desidratação		3
Paciente ambulatorial (não hospitalizado no início da febre)		3
Idade < 60 anos		2

V. Avaliação diagnóstica inicial

Os objetivos da avaliação inicial do paciente com NF são:

- definir o risco desse paciente evoluir com infecção grave;
- eleger pacientes candidatos a tratamento sem hospitalização;
- identificar possível foco e agente infeccioso.

A avaliação diagnóstica inicial do paciente com NF suspeita ou confirmada deve incluir:

- história médica e exame físico completo objetivando identificar o possível foco infeccioso;
 - principais focos infecciosos: respiratório (mais comum), urinário, cateter, pele, mucosas; até 50% dos casos não será possível identificar o foco.
- história oncológica e tratamento quimioterápico prévio e atual;
- uso de antibioticoterapia profilática, principalmente quinolonas;
- uso de dispositivos invasivos como cateteres e sondas;
- diagnósticos infecciosos prévios;
- alergias medicamentosas;
- coleta de exames inicialmente: hemograma, bioquímica, função renal e hepática, PCR, urina I + urocultura e radiografia de tórax PA e perfil;

- hemoculturas (HMC) – coletar antes do início do antibiótico: periférica (pelo menos um par) e via cateter, se houver (um par); caso haja mais de 1 cateter ou via, coletar de todos os dispositivos.
 - infecção relacionada a cateter: HMC do cateter positiva mais de 2 horas antes da HMC periférica.
- avaliar TC de tórax: até 40% de infiltrados apesar de RX de tórax inocente;
- se diarreia: coprocultura, pesquisa toxina de *Clostridium difficile* e PPF;
- exames para investigação diagnóstica complementar direcionada, se houver sinais e sintomas específicos:
 - alteração abdominal ou diarreia importante: USG abdominal, TC de abdome;
 - alteração neurológica: TC crânio, LCR, RM de crânio;
 - lesões cutaneomucosas: raspado com pesquisas e culturas.

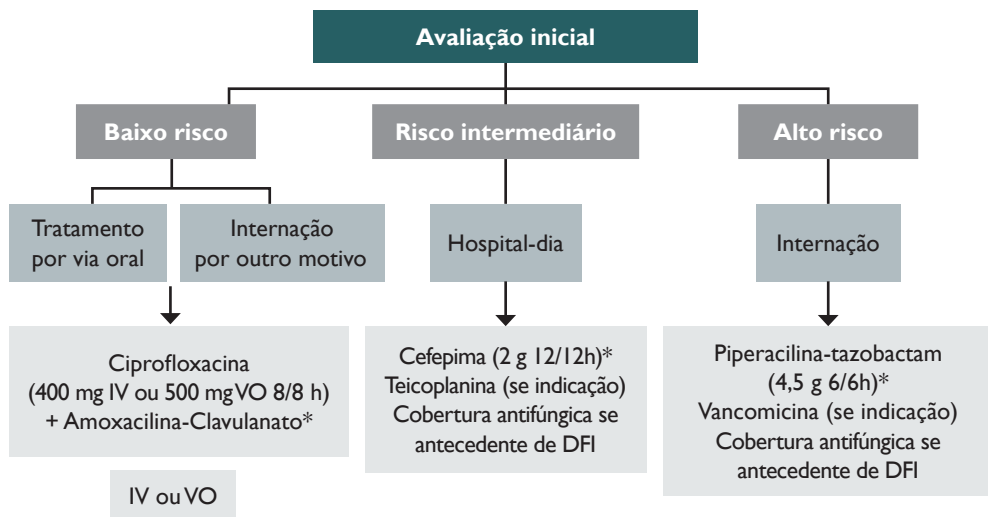
Importante

Pacientes com febre e entre o 10º e o 20º dia após a aplicação da QT, **não** aguardar resultado de hemograma para início do tratamento. Iniciar ATB empírico idealmente em até 30 minutos da entrada no hospital.

No Icesp, a avaliação diagnóstica inicial do paciente com NF suspeita ou confirmada deverá ser **sempre** realizada no Centro de Atendimento de Intercorrências Oncológicas (CAIO) – exceto pacientes internados.

VI. Escolha de local de tratamento e antibioticoterapia empírica inicial

Avaliação clínica inicial



* Ajustar dose dos ATB pelo *clearance* de creatinina.

Pacientes de baixo risco e alérgicos à penicilina poderão ser tratados com clindamicina + ciprofloxacino.

VII. Indicação de cobertura para Gram-positivo

Vancomicina ou teicoplanina

Não deve ser utilizada de rotina em todos os casos de NF e deve ser iniciada em pacientes com risco de infecções por bacilos Gram-positivos de alto risco:

- suspeita clínica de infecção relacionada ao cateter;
- HMC com resultados parciais com Gram-positivo, antes da identificação final do agente;
- colonização por MRSA (*S. aureus* resistente à oxacilina);
- instabilidade hemodinâmica ou sinais de sepse enquanto aguarda o resultado das culturas;
- pneumonia radiologicamente documentada;
- infecção de pele ou partes moles;
- mucosite Grau > 1 em paciente que faz uso de fluorquinolona profilática.

Caso inicie-se o uso de vancomicina, o quadro deve ser reavaliado em 2 a 3 dias, sendo o uso descalonado se necessário.

Linezolid

- Uso direcionado para tratamento de infecção confirmada por *Enterococcus faecium* ou *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina (VRE).
- Uso empírico se presença de **todos** os seguintes critérios:
 - paciente com tumor hematológico;
 - paciente colonizado por VRE (confirmado por cultura);
 - presença de uma das seguintes condições clínicas:
 - paciente clinicamente estável com persistência da febre e neutropenia, em uso de carbapenêmico ≥ 72 horas;
 - paciente clinicamente instável em uso de vancomicina ≥ 24 horas.

Observação

Se indicação de vancomicina ou outra cobertura empírica para bactérias Gram-positivas, a terapêutica deverá ser suspensa após 48 a 72 horas, se não houver evidência de infecção por bactéria Gram-positiva.

VIII. Definição de doença fúngica invasiva (DFI)

- De acordo com os critérios revisados do EORTC/MSG de doença fúngica invasiva.
- Considerar apenas os diagnósticos provável e provado de DFI baseados em achados histopatológico ou microbiológicos.
- Geralmente não é a causa inicial de febre em pacientes com NF.
- *Candida* sp. e *Aspergillus* sp. são os principais microrganismos responsáveis por infecções fúngicas invasivas, sendo a *Candida albicans* a principal causa de candidemia.

Clin Infect Dis. 2008;46:1813

IX. Indicações de terapia antifúngica empírica

- No início do diagnóstico da NF, se antecedentes de doença fúngica invasiva.
- Após 4 ou mais dias de persistência ou recrudescência de febre, se padrão radiológico pulmonar sugestivo de doença fúngica invasiva.
- Neutropenia febril por mais de 7 dias.

Escolha de antifúngicos

Anfotericina B deoxicolato

- Se *clearance* > 50 mL/min.
- Dose: 0,5 a 1 mg/kg/dia.
- Administração: pré-medicação, hidratação e infusão em pelo menos 6 horas.

Anfotericina B complexo lipídico

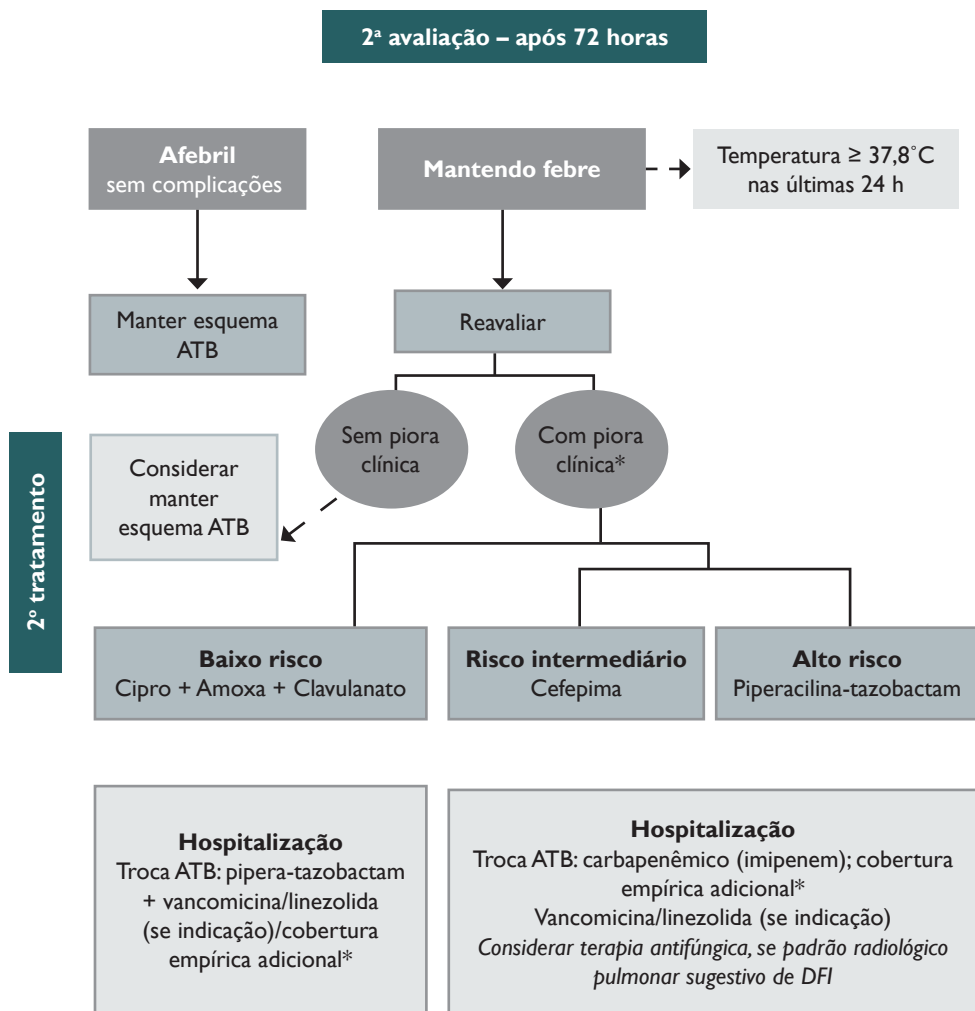
- Se *clearance* < 50 mL/min; ou
- Se reação infusional à anfotericina B deoxicolato de difícil controle.
- Dose: 5 mg/kg/dia.
- Administração: pré-medicação se necessário e infusão em pelo menos 4 horas.

Anfotericina B liposomal

- Se diminuição do *clearance* \geq 15 mL/min em relação ao *clearance* que indicou o uso da Anfot B complexo lipídico; ou
- Se reação infusional à Anfot B complexo lipídico de difícil controle.
- Dose: 3 a 5 mg/kg/dia.
- Administração: pré-medicação se necessário e infusão em pelo menos 4 horas.
- Pré-medicação: difenidramina 50 mg ou hidrocortisona 50 mg, IV, pré-infusão da anfotericina.
- Hidratação: a critério médico; sugestão: 500 a 1.000 mL de SF 0,9% concomitante à administração da anfotericina.

X. Reavaliações periódicas do tratamento da NF

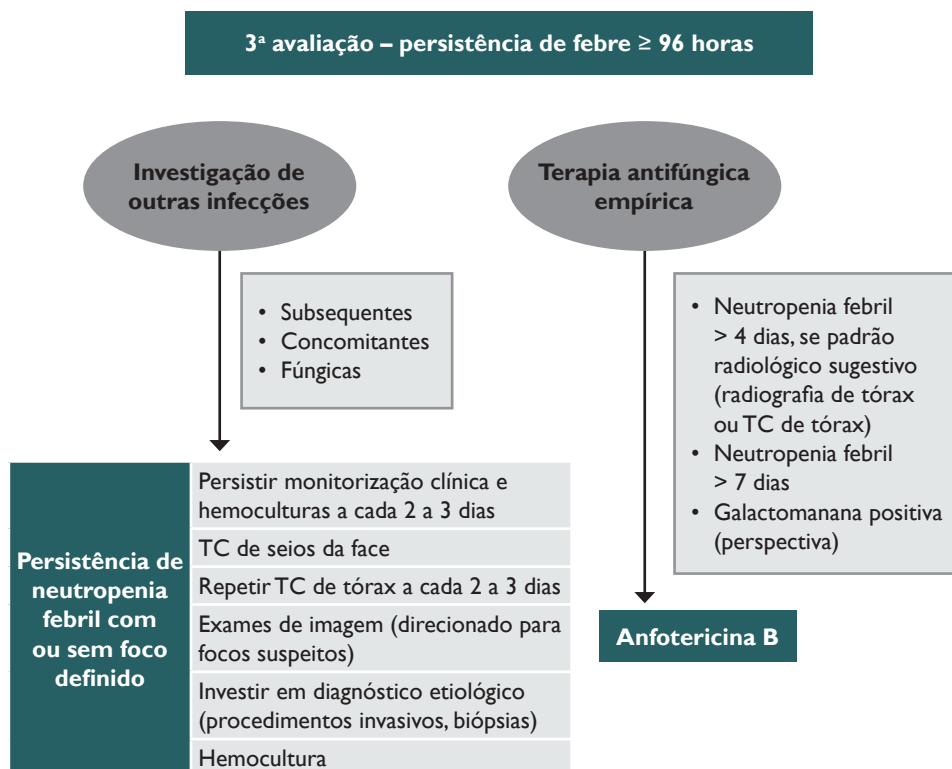
O paciente com NF, independentemente do risco ou do local de tratamento inicial (hospital/domicílio), deverá ser reavaliado diariamente, sobretudo após 72 horas do início do tratamento, ou a qualquer momento se piora clínica, conforme mostra a figura a seguir.



* Conforme dados de vigilância no período referido.

Pacientes em melhora e estáveis

- Manter terapia instituída.
- Se confirmado infecção por Gram-positivo, manter terapia; se não confirmado, desescalonar antibioticoterapia.
- Suspensão de toda antibioticoterapia, se afebril por mais do que 24 horas e neutrófilos > 500/mcL.
- Se paciente afebril, mas com neutrófilos < 500/mcL, manter antibioticoterapia.

Pacientes com febre persistente após 96 horas**Pacientes com estabilidade hemodinâmica**

- Esses pacientes devem ser avaliados para troca de antibioticoterapia ou associação com antifúngico.
- Se confirmada estabilidade hemodinâmica, manter antibioticoterapia vigente.
- Se febre por 4 a 7 dias, associar terapia antifúngica.

Pacientes instabilidade hemodinâmica

- Esses pacientes apresentam-se em elevado risco para desfecho desfavorável, com alta morbimortalidade.

Monitorização em ambiente de UTI e avaliação de piora clínica

- Hipotensão ou necessidade de droga vasoativa.
- Insuficiência respiratória ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ em ar ambiente ou necessidade de intubação orotraqueal).
- Admissão em UTI.
- Coagulação intravascular disseminada.
- Alteração do nível de consciência.
- ICC com alteração no radiografia de tórax e indicação terapêutica.
- Sangramento com indicação de transfusão.
- Arritmia ou alterações no ECG com indicação de tratamento.
- Insuficiência renal com indicação de investigação e tratamento (reposição de fluídos, diálise, outros).
- Outras complicações interpretadas como clinicamente significativas.
- Esses pacientes devem receber antibioticoterapia de amplo espectro, com cobertura para Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios, além de avaliação quanto à terapia antifúngica.

Nota

A utilização de fatores estimuladores de colônia nesse cenário é categoria 2B.

XI. Tempo de tratamento

Situação	Tempo de tratamento
Afebril sem foco definido (FOI) com resposta ao primeiro esquema ATB	48 horas afebril se $N > 500 \text{ cél/mm}^3$ 7 dias afebril se $N < 500 \text{ cél/mm}^3$ e
Afebril sem foco definido (FOI) com resposta ao tratamento modificado	Individualizar decisão Considerar $N > 500 \text{ cél/mm}^3$
Afebril e com foco definido	Tempo de tratamento sugerido para o sítio da infecção
Infecção pele e partes moles	ATB por 7 a 14 dias
Infecção corrente sanguínea	Gram-negativos: 10 a 14 dias Gram-positivos: 7 dias <i>S. aureus</i> : 14 dias + ETE <i>Candida</i> sp.: 2 semanas após 1ª HMC negativa + ETE

Situação	Tempo de tratamento
Infecção relacionada a cateter	Retirar cateter se infecção por <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> sp., infecção túnel
Pneumonia bacteriana	ATB por 10 a 21 dias
Diarreia por toxina <i>Clostridium difficile</i>	ATB por 10 dias

ATB: antibiótico, N: neutrófilos.

XII. Uso de filgrastima

Filgrastima 300 mcg, SC, 1 vez ao dia.

Indicações

- Profilaxia primária em esquemas quimioterápicos com alto risco de neutropenia febril (> 20%).
- Profilaxia secundária após 1 episódio de neutropenia febril em adjuvância.

Durante episódio de neutropenia febril apenas em pacientes que não estão respondendo ao antibiótico na vigência de sepse grave ou choque séptico (categoria 2B).

Eur J Cancer. 2011;47:8

- Evitar o uso de filgrastima nas seguintes situações:
 - doença metastática: sempre considerar possibilidade de redução de dose;
 - neutropenia G3/4 assintomática;
 - neutropenia febril com estabilidade hemodinâmica;
 - para corrigir a neutropenia e permitir a administração de quimioterapia.

Avaliação do Paciente Oncológico com Dor

I. INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência com uma dimensão discriminativa (localização, temporalidade, intensidade e qualidade do estímulo nocivo), afetiva e cognitiva/avaliativa. Dor crônica ocorre em 28% da população geral e é observada em 20 a 50% dos doentes com câncer ao diagnóstico, podendo atingir prevalência de 70 a 90% em casos de doença avançada.

J Pain Symptom Manage. 2008 Jun;35(6):604-16

É um sintoma complexo no doente com câncer, porque causa impacto sobre a qualidade de vida, diminui a funcionalidade do doente, prejudica as interações sociais, afeta a imunidade, o estado nutricional e o estado emocional.

Quando o doente oncológico apresenta dor, o primeiro passo é caracterizar a síndrome dolorosa, que é estabelecida por meio da anamnese e exame físico. Síndromes são conjuntos de sinais e sintomas que, quando presentes, permitem particularizar um grupo de doentes que tenha um mecanismo fisiopatológico e resposta ao tratamento em comum. Assim, a importância de se realizar o diagnóstico sindrômico é, de um lado, pensar em termos de diagnósticos diferenciais, e, por outro lado, propor um tratamento sintomático específico, levando em conta os mecanismos geradores de dor.

O controle da dor oncológica exige equipe multidisciplinar, composta por médicos oncologistas, anestesiistas, cirurgiões, fisiatras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e equipe de enfermagem que esteja familiarizada com esse tipo de doente.

As medidas fisiátricas visam ao alívio da dor, à melhora do desempenho físico, à prevenção, ao tratamento e à minimização das repercussões negativas geradas pela dor e pelo imobilismo. As intervenções psicocomportamentais buscam a eliminação dos comportamentos doentios e de evitação, a melhor aceitação da doença, a melhora da funcionalidade e o uso de estratégias de enfrentamento mais adequadas. Os bloqueios anestésicos e os procedimentos neurocirúrgicos funcionais são indicados em casos refratários às medidas convencionais.

É importante ressaltar que o doente oncológico com dor pode ter quadro doloroso relacionado ou não com essa doença e tratá-lo exige um conhecimento global no tratamento das síndromes dolorosas. O controle medicamentoso da dor tem resposta adequada na maioria dos casos, reservando os procedimentos invasivos para os doentes refratários.

II. CLASSIFICAÇÃO

As síndromes dolorosas podem ser classificadas de acordo com sua duração em aguda (duração de poucas horas a semanas) ou crônica (duração igual ou superior a 3 meses) e de acordo ao mecanismo principal de ocorrência (nociceptiva, inflamatória, visceral, musculoesquelética, neuropática, disfuncional). O tratamento e o prognóstico de cada síndrome dolorosa baseiam-se na duração e na classificação sindrômica, pois há fármacos, meios físicos e procedimentos terapêuticos mais adequados para o tratamento de cada uma delas.

III. AVALIAÇÃO DA DOR

Deve-se questionar todos os aspectos relacionados a dor do doente. Dentre eles, o início, duração, fatores desencadeantes, fatores de alívio e intensidade. Durante o questionamento das características da dor é interessante que se façam perguntas direcionadas, tais como: se a dor é em queimação, se há sensação de choques, agulhadas, se tem caráter contínuo. Deve-se perguntar se o doente já fez algum tratamento e qual foi seu efeito. Utiliza-se escala verbal de dor como parâmetro de intensidade, sendo 0 nenhuma dor e 10 dor insuportável, a nota é usada como comparação em consultas subsequentes. Além disso, o questionamento ativo sobre transtornos do humor e do sono deve ser realizado e, na presença destes, devem ser sempre tratados, pois causam impacto no tratamento do doente com dor.

Dor neuropática

Quando a dor exibe características de dor neuropática é interessante que seja aplicado o questionário DN-4 (*douleur neuropathique*), um instrumento de rastreio para esse tipo de dor com sensibilidade próximo de 90%. Após a caracterização da dor como neuropática, o exame físico da região dolorosa deve apresentar sinais de alteração somatossensitiva com alterações de sensibilidade mecânica, algica e/ou térmica. Havendo essas alterações, o início de medicação para controle da dor neuropática está indicado. O seu início depende do perfil do doente e os potenciais efeitos colaterais. As medicações mais usadas são os gabapentinóides (gabapentina e pregabalina), antidepressivos (tricíclicos e duais), anticonvulsivantes (lamotrigina) e, em alguns casos, opioides, principalmente tramadol e metadona.

J Pain. 2010 May;11(5):484-90

Entrevista com o paciente		
Questão 1 – A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?		
1 – Queimação	() Sim	() Não
2 – Sensação de frio dolorosa	() Sim	() Não
3 – Choque elétrico	() Sim	() Não
Questão 2 – Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?		
4 – Formigamento	() Sim	() Não
5 – Alfinetada e agulhada	() Sim	() Não
6 – Adormecimento	() Sim	() Não
7 – Coceira	() Sim	() Não
Exame do paciente		
Questão 3 – A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?		
8 – Hipoestesia ao toque	() Sim	() Não
9 – Hipoestesia à picada de agulha	() Sim	() Não
Questão 4 – Na área dolorosa, a dor pode ser causada ou aumentada por:		
10 – Escovação	() Sim	() Não
Escore	Dor nociceptiva (< 4) ()	Dor neuropática (≥ 4) ()

Dor visceral

A dor visceral é geralmente profunda, difícil de localizar e pode gerar dor em regiões superficiais do corpo, causando a dor referida. Geralmente é tratada farmacologicamente com analgésicos simples e opioides. No caso de refratariedade pode-se recorrer a tratamentos anestésicos, ablativos e neurocirúrgicos.

Dor musculoesquelética

A dor óssea responde particularmente bem a anti-inflamatórios, devendo-se ter cuidado com o perfil de efeitos colaterais. Também é tratada com analgésicos e opioides, podendo ser realizado procedimentos neurocirúrgicos na refratariedade.

A invasão tumoral óssea é a causa mais comum de dor, principalmente nas neoplasias de pulmão, mama, próstata e no mieloma. É habitualmente uma dor nociceptiva somática, a não ser quando ocorre invasão de estruturas nervosas em que a dor passa a ter também um componente neuropático. O tumor ativa os nociceptores por pressão, isquemia e secreção de substâncias algícas como prostaglandinas e fator de ativação de osteoclastos.

A invasão tumoral visceral é causa comum de dor e ocorre por estiramento de cápsula, obstrução de vísceras ocas, carcinomatose peritoneal e neoplasia de pâncreas. A invasão tumoral de estruturas nervosas é responsável por um quadro de dor neuropática sendo mais comum no tumor de Pancoast.

A dor pós-operatória ocorre principalmente nas cirurgias abdominais, torácicas e mastectomias com esvaziamento axilar.

A dor miofascial pode surgir secundariamente a outros processos nociceptivos e neuropáticos; porém, deve ser tratada como síndrome. Seu diagnóstico é provável quando existe dor em território muscular que pode gerar redução da amplitude de movimentos e quando, ao exame físico, exhibe reprodução da dor durante a palpação muscular. Nesse caso, tratamentos com meios físicos, como acupuntura, fisioterapia, exercícios físicos, além de analgésicos e miorrelaxantes, e antidepressivos tricíclicos são os mais indicados.

IV. CONTROLE DA DOR

As medidas antálgicas devem ser instituídas imediatamente após as primeiras manifestações da condição dolorosa, pois não comprometem o resultado da semiologia clínica ou armada, minimizam a sensibilização das vias nociceptivas e reduzem a expressão do comportamento doloroso. A dor intensa tratada inadequadamente resulta em modificações anatomofuncionais no sistema nervoso que induzem à cronificação.

A prescrição de medicamentos é a primeira atitude analgésica a ser adotada.

O sucesso do controle da dor é alcançado quando avaliações repetidas permitem a escolha da terapêutica mais apropriada para cada doente, alcançando um efeito favorável entre o alívio da dor e efeitos adversos.

Escada analgésica

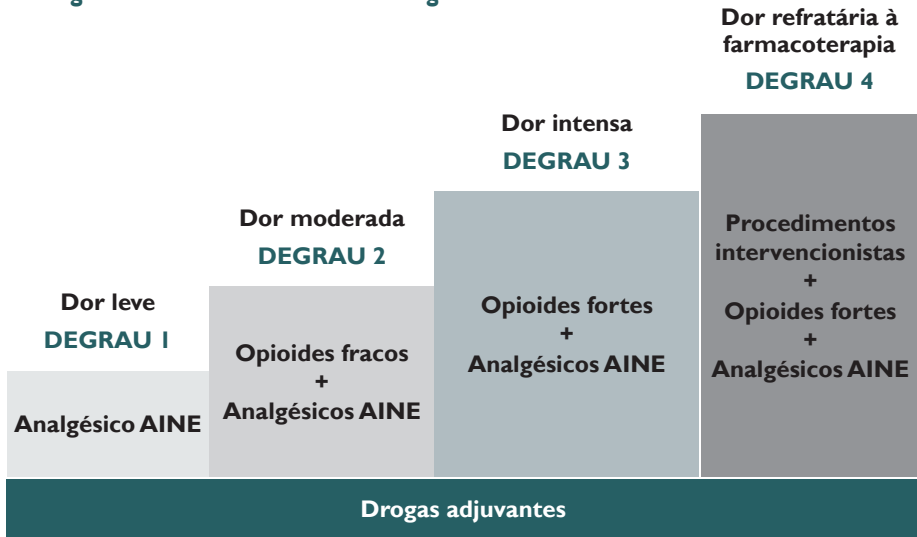
Em 1986, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um guia para tratamento da dor oncológica desenvolvendo a Escada Analgésica da OMS. Estudos de validação dessa escada sugerem que mais de 80% dos doentes com dor oncológica têm sua dor controlada por esse método; porém, ela tem sido criticada por especialistas por sua pobre evidência, em razão dos poucos estudos randomizados. Apesar disso, a escada é utilizada como padrão no mundo inteiro. É opinião universal que a analgesia farmacológica é o principal pilar no tratamento da dor oncológica.

Os cinco princípios básicos da escada analgésica são:

1. Pela boca, a medicação deve ser preferencialmente dada pela boca;
2. Pelo relógio, é fundamental respeitar os intervalos da administração da medicação de acordo com a meia vida de cada droga;
3. Individualizado para cada doente, uma avaliação contínua deve ser empregada durante todo tratamento antecipando os efeitos colaterais e ajustando doses sempre que necessário. A troca de opioides deve ser feita em caso de falha de analgesia;

4. Pela escada analgésica (ver figura);
5. Reavaliações frequentes, permitem reajuste de doses de maneira mais eficiente assim como diagnósticos mais precisos em relação ao quadro algico.

Escada analgésica da OMS adicionada o degrau 4



V. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Analgesicos simples. A dipirona, a acetaminofeno são indicados para tratar a dor nociceptiva em crianças e adultos. Não comprometem as funções renais e plaquetárias e não causam lesão gástrica. Em doses elevadas, o acetaminofeno é hepatotóxico.

Analgesicos anti-inflamatórios não hormonais (AAINHs)

São indicados para tratar as dores nociceptivas fracas ou moderadas, especialmente as viscerais e ósseas (metástases), a febre e a inflamação. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas que devem ser elevadas de acordo com as necessidades, até ser alcançado o teto de dose ou a analgesia. Cuidados especiais devem ser adotados em hepatopatas, nefropatas, hipertensos arteriais, e em doentes com doença péptica, discrasias sanguíneas, insuficiência cardíaca congestiva e devem ser associados a inibidores de bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol) especialmente em idosos.

Opioides fracos

Os opioides fracos são úteis no tratamento da dor moderada ou fraca.

O fosfato de codeína apresenta efeito obstipante intenso e moderado efeito emetizante. Não apresenta atividade analgésica em 4 a 12% dos seres humanos com pouca capacidade de metabolizá-la.

O tramadol atua nos receptores opioides, inibe a recaptura de serotonina e antagoniza os receptores NMDA. Possui potência analgésica semelhante à codeína. Apresenta efeitos colaterais como náuseas, vômitos, obstipação e têm sua meia vida de eliminação aumentada em doentes com insuficiência hepática.

Opioides fortes

O tratamento com opioides alivia a dor em mais de três quartos dos doentes com câncer e dor moderada ou intensa. As doses iniciais variam conforme a intensidade da dor, exposição prévia a opioides e condições clínicas do doente. A dose inicial geralmente equivale a 5 a 10 mg de morfina por via parenteral a cada quatro horas e a dose de resgate varia de 5 a 15% da dose diária total ou 50% da dose de cada administração. O intervalo mínimo entre as doses de resgate por VO é de 1 h 30 min a 2 h; esse período permite que o efeito máximo seja obtido antes da próxima administração. O intervalo mínimo, quando da via IV, varia de 15 a 20 min. Não há dose máxima ou mínima. Na ausência do controle, as doses deverão ser acrescidas até que ocorra o alívio da dor ou de seus efeitos colaterais. O incremento diário de dose normalmente é equivalente a soma das doses de resgate consumidas em 24 h ou a 30 a 50% da dose diária. Os efeitos colaterais tornam-se mais frequentes e mais intensos para acréscimos acima de 50% da dose diária. Quando há troca de um opioide por outro, a dose da nova droga deve obedecer as tabelas de equivalência e deve ser reduzida de 30 a 50%. A morfina é metabolizada a substâncias ativas no fígado e podem acumular em casos de insuficiência renal levando a eventos adversos e intoxicação. Não há teto de dose e seu emprego deve ser limitado pelo efeito analgésico e eventuais efeitos colaterais.

A oxycodona apresenta alta biodisponibilidade oral-parenteral (duas vezes maior que a morfina) (equivalência de dose de oxycodona:morfina = 3:4 a 1:2).

A metadona é opioide sintético que também apresenta ação antagonista nos receptores NMDA envolvidos nos processos de sensibilização central e tolerância. Sua meia-vida é curta (3-6 horas), mas é seguida por fase de eliminação estendida (12-60 horas). É eficaz também no tratamento da dor neuropática

Fentanil transdérmico é indicados em dores fortes e pode ser usado em caso de incapacidade de deglutição e quando são necessárias doses altas de morfina para atingir analgesia, os adesivos são trocados a cada 3 dias.

A buprenorfina disponível em adesivo transdérmico é trocado a cada 7 dias. Há adesivos de 5, 10 e 20 mg, sendo uma droga que exerce efeitos não somente sobre receptores *mu*-opíoides, mas também *kappa*. Apresenta maior duração da analgesia e menor incidência de eventos adversos. É indicada em dores moderadas.

VI. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO DA DOR

Medicina física e reabilitação

A medicina física proporciona conforto, corrige as disfunções físicas, normaliza as propriedades fisiológicas e reduz a evitação associada à mobilização ou à imobilização dos segmentos do corpo. Dentre procedimentos fisiatrícos, destacam-se os meios físicos (termoterapia, massoterapia), os exercícios, a imobilização, a eletroanalgesia e a acupuntura. Os exercícios passivos, ativos assistidos e ativos resistidos melhoram a força e o trofismo. O massageamento e os exercícios são utilizados para aliviar a dor e alongar e resgatar o comprimento muscular e tendíneo. O frio é indicado para reduzir a resposta tecidual aguda traumática. O calor superficial é contraindicado na fase aguda de processos inflamatórios, traumáticos ou hemorrágicos, discrasias sanguíneas, isquemias teciduais e em doentes com hipoestesia regional e com anormalidades cognitivas que dificultem o relato da ocorrência de queimaduras. O ultrassom é eficaz no tratamento da dor após procedimentos cirúrgicos e reabilitacionais, especialmente os ortopédicos; seu uso é controverso no doente com câncer. Acupuntura e eletroacupuntura proporcionam analgesia durante o período pós-operatório e no tratamento da dor decorrente de afecções musculoesqueléticas, da dor causada por traumatismos das partes moles e da síndrome complexa de dor regional. As infiltrações dos pontos-gatilhos e o alongamento são úteis para o tratamento da síndrome dolorosa miofascial, frequentes em doentes com dor relacionada ao câncer.

Procedimentos psicossociais

A prevenção da ansiedade, e adoção de atitudes encorajadoras e a exposição clara, mas polida, das situações clínicas, propostas terapêuticas reduzem as incertezas e permitem melhor aderência ao tratamento e maior confiança nas atitudes terapêuticas. A orientação sobre as estratégias físicas e o encorajamento reduzem a ansiedade, o consumo de analgésicos e o período de tratamento e melhoram a capacidade de o doente enfrentar a dor. A psicoterapia de apoio individual ou em grupo, técnicas de relaxamento, *bio-feedback*, hipnose e estratégias cognitivas são também eficazes no tratamento da dor.

Procedimentos radioterápicos e de medicina nuclear

O uso terapêutico de radioisótopos proporciona melhora em cerca de 60% dos doentes, com dor metastática óssea a resposta é radiologicamente completa em 33% dos casos. O samário⁸⁹ e samário¹⁵³ são os mais utilizados e indicados em casos de acometimento ósseo difuso, situação em que radioterapia e bisfosfonados são também eficazes. Radioterapia analgésica em dose única pode ser utilizada para tratar metástases ósseas, fraturas patológicas e acometimento medular.

Procedimentos anestésicos

Anestesias regionais. Os bloqueios anestésicos apresentam propriedades analgésicas, prognósticas e diagnósticas e podem prevenir a cronificação da dor. São realizados com anestésicos locais e associados ou não a agentes opioides. São úteis em casos de dor intensa enquanto outras medidas são instituídas para analgesia, durante a execução de procedimentos operatórios ou manipulações e para melhorar a perfusão tecidual em casos de isquemia. O bloqueio troncular das vias simpáticas e o regional intravenoso com guanetidina são úteis para o tratamento da síndrome complexa de dor regional. Como complicações dos bloqueios anestésicos, citam-se: alergia aos agentes anestésicos, pneumotórax (bloqueios intercostais, do plexo braquial ou dos gânglios simpáticos paravertebrais torácicos), neuropatia tóxica ou traumática (agulhas), retenção urinária, prurido, hipotensão arterial, sedação, confusão mental, sonolência, depressão respiratória ou raquianestesia rostral ou total.

Procedimentos neurocirúrgicos funcionais

Os procedimentos neurocirúrgicos antiálgicos estão indicados em casos em que os procedimentos não invasivos não proporcionaram melhora sintomática satisfatória ou causam adversidades. A interrupção dos aferentes primários deve ser prescrita para o tratamento da dor por nocicepção, as intervenções neurocirúrgica psiquiátricas, quando há anormalidades psíquicas (depressão, ansiedade), a estimulação elétrica do sistema supressor em casos de dor neuropática e o implante de dispositivos para infusão de opioides com adjuvantes no compartimento liquorico quando ocorrem efeitos colaterais com a terapia sistêmica.

Procedimentos neuroablativos

A neurotomia do nervo pudendo é eficaz para o tratamento da dor perineal, a neurotomia dos nervos occipitais é útil para a dor na região occipital, a do nervo genitofemoral está indicada em casos de neuralgia do nervo genitofemoral, a do femorocutâneo em casos de meralgia parestésica, a do nervo ciático menor em casos de neuralgia dessa estrutura e a dos nervos recorrentes posteriores para tratamento da lombalgia, cervicalgia e dorsalgia.

Sympatectomias

Estão indicadas para o tratamento da dor visceral da cavidade abdominal, pélvica ou torácica. A neurectomia do nervo hipogástrico inferior visa ao tratamento da dor visceral pélvica, a neurólise do plexo celíaco é eficaz para o tratamento da dor visceral do abdome rostral (pancreática, gástrica, hepática, esofágica caudal, duodenal, e pelve renal, glândula suprarrenal, estruturas retroperitoniais).

Rizotomias

São indicadas para casos de dor em áreas restritas, especialmente as localizadas na face, crânio, região cervical, torácica e perineal. A rizotomia percutânea por radiofrequência do nervo trigêmeo ou do glossofaríngeo é eficaz para o tratamento respectivamente da dor na face, faringe, loja amigdaliana, base da língua e orelha externa. A rizotomia cervical, torácica ou sacral são indicadas para dores restritas às regiões superficiais do corpo e a poucos dermatômeros.

Lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da medula espinal

É indicada no tratamento das síndromes álgicas neuropáticas (dor no membro fantasma, a dor resultante de neuropatias plexulares actínicas, oncológicas ou traumáticas, neuropatias por herpes-zóster, dor mielopática).

Nucleotratomia trigeminal caudal estereotáctica

É eficaz em casos de dor oncológica, neuralgia pós-herpética, dor neuropática facial.

Cordotomias

Indicados para o tratamento da dor oncológica que acomete unilateralmente os membros inferiores, hemiperíneo, hemiabdomen, hemitórax e membros superiores. A cordotomia cervical deve ser evitada em doentes com insuficiência respiratória. É recomendado quando há indicação de cordotomia bilateral, intervalo de, pelo menos, três semanas, entre ambos os procedimentos.

Mielotomia extraleminiscal cervical

É indicada em casos de dor refratária pelviperineal bilateral ou em membros inferiores.

Tálamo-mesencefalotomia

É eficaz em casos de dor neuropática e nociceptiva em amplas regiões do corpo, especialmente a localizada no segmento craniocervical e braquial e quando há contra-indicação para a realização da cordotomia.

Hipofisectomia

Proporciona alívio da dor de doentes com dor causada por neoplasias dependentes de hormônio (mama, próstata, endométrio), como também em casos de neoplasias não dependentes da atividade hormonal ou neuropática.

Estimulação elétrica do sistema nervoso

Estimulação elétrica do sistema nervoso periférico e central com eletródios, visa à ativação das vias supressoras da dor e ao bloqueio eletrofisiológico das unidades

nociceptivas. A estimulação do sistema nervoso periférico é indicada para tratar dor neuropática periférica e da medula espinal e das estruturas encefálicas profundas da dor neuropática da corrente de neuropatia periférica, mielopatia ou encefalopatia.

Dispositivos para a administração de fármacos analgésicos no SNC

O implante de câmaras carregáveis com agentes analgésicos e conectados por cateteres ao compartimento peridural ou subaracnóideo espinal ou ventricular encefálico é indicada quando a dor torna-se refratária à administração sistêmica de opioides, resultou em desenvolvimento de tolerância, perda de eficácia ou na ocorrência de efeitos colaterais incontroláveis. O sulfato ou cloridrato de morfina, o tramadol, a fentanila, a buprenorfina, a clonidina, a somatostatina, a calcitonina, o baclofeno e a ziconotida são os agentes mais utilizados. A infusão espinal é ideal para o tratamento da dor no tronco, membros inferiores e períneo e a intraventricular quando a dor localiza-se nos segmento craniano, cervical ou braquial.

VII. FARMACOTERAPIA PARA CONTROLE DA DOR

Classe	Medicamentos/ posologia/ administração	Indicações	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais principais
Analgésicos simples	Dipirona sódica (500 mg): VO, 2-4 g/dia (4 x/dia) Paracetamol (750 mg): VO, até 4 g/dia (4 x/dia)	Dor nociceptiva	Os seus mecanismo de ação não se encontram completamente investigados	Dipirona: reações alérgicas, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, hipotensão Paracetamol: hepatotoxicidade, sangramento TGI, insuficiência renal e hepática
	Antidepressivos tricíclicos	Dor neuropática	Estimuladores do sistema supressor da dor por sua ação serotoninérgica e noradrenérgica, anti-histaminérgica, anticolinérgica, miorrelaxante e bloqueadora de canal de sódio	Boca seca, tontura, visão borrada, palpitações, taquicardia, diminuição do apetite, náusea/ vômito, fraqueza, confusão, desorientação, ganho de peso, diminuição da libido, transtornos ejaculatórios, disfunção erétil, obstipação intestinal e retenção urinária, devido, portanto, ser usados com cuidado em idosos
		Síndromes dolorosas disfuncionais (síndrome fibromiálgica, enxaqueca, cefaleia do tipo tensional)	Efeito terapêutico ocorre 7 a 15 dias após o início do tratamento	Constipação, diarreia, boca seca, náusea, fadiga, tontura, insônia, vômitos, espasmo muscular, anorexia, letargia, sonolência, sudorese, turvação visual, diminuição da libido, transtornos ejaculatórios, disfunção erétil, aumento discreto e transitório de enzimas hepáticas e CPK
Antidepressivos duais	Venlafaxina: VO, 37,5-225 mg/dia (1 x/dia)	Dor neuropática Síndromes dolorosas disfuncionais (síndrome fibromiálgica, enxaqueca, cefaleia do tipo tensional) Dores nociceptivas	Atuam tanto na recaptação de noradrenalina e serotonina, de forma relativamente balanceada	Venlafaxina: hipertensão, ideação suicida, depressão

(continua)

VII. FARMACOTERAPIA PARA CONTROLE DA DOR
(continuação)

Classe	Medicamentos/ posologia/ administração	Indicações	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais principais
Anticonvulsivantes	Gabapentina: VO, 900-3.600 mg/dia (3-4 ×/dia)	Dor neuropática Síndromes dolorosas disfuncionais (síndrome fibromiálgica, enxaqueca, cefaleia do tipo tensional)	Gabapentinóides abligantes subunidade alfa-2-delta de canais de cálcio	Sonolência, tontura, alterações do apetite, desorientação, ataxia, alterações do humor, insônia, diminuição da libido, turvação visual, disfunção erétil, aumento de peso, vômitos, secura oral, constipação, arritmias cardíacas, insuficiência renal, reações alérgicas, angioedema, retenção urinária
	Lamotrigina: VO, 25-400 mg/dia (2 ×/dia)	Dor neuropática	Bloqueio de canais iônicos em concentrações terapêuticas	Rash severo, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, angioedema, reações de hipersensibilidade, falência múltipla dos órgãos, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica e hemolítica, status epilepticus, pancreatite, depressão, suicídio
	Carbamazepina: VO, 200-1.200mg/dia (3 ×/dia) Fenitoína: VO, 150-400 mg/dia (2-3 ×/dia)	Dor neuropática paroxística	Bloqueio de canais iônicos em concentrações terapêuticas	Tontura, sonolência, inapetência, alterações cognitivas, parestesias Vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia; distúrbios gastrointestinais (náusea e vômito), assim como, reações alérgicas na pele, diminuição do nível sérico de contraceptivo oral

(continua)

VII. FARMACOTERAPIA PARA CONTROLE DA DOR
(continuação)

Classe	Medicamentos/ posologia/ administração	Indicações	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais principais
Opioides	Tramadol: VO, IM, IV, 50-400 mg/dia (4 x/dia, 2 x/dia para formulação de liberação prolongada)			
	Codeína: VO, 15-360 mg/dia (4 x/dia)	Dor nociceptiva		
	Morfina: VO, IM, IV e SC, 2-100 mg/dia (até 6 x/dia)	Dor neuropática (segunda linha)	Propriedades tranquilizantes (sedativa-hipnótica) e analgésica, ação nos receptores do tipo μ , δ e κ	Lentidão, torpor, sonolência, constipação, depressão respiratória, broncoespasmo, edema, efeitos cardiovasculares (hipotensão, arritmia, parada cardíaca)
	Morfina: VO, 30-300 mg Metadona: VO, IM, IV e SC, 2,5-60 mg/dia (2-3 x/dia) Oxicodona: VO, 10-80 mg/dia (2-3 x/dia) Fentanila transdérmico: uso tópico, 25 a 100 mcg a cada 72 h	Dores viscerais		
Neurolépticos				
	Clorpromazina: 3 gotas VO, 4 x/dia, aumentando para até 15 gotas 4 x/dia, conforme a tolerância do doente	Dor neuropática em crises de dor Dor nociceptiva ou visceral como adjuvantes	Antagonistas do receptor D2, diminuindo a ativação pela dopamina endógena. Atualmente, certos neurolépticos têm a capacidade de atuar nos receptores serotoninérgicos, acetilcolinérgicos, histamínicos e noradrenérgicos	Sonolência, convulsão, leucopenia, agranulocitose, anemia aplásica, trombocitopenia, síndrome maligna neuroléptica, hipotensão, agitação, insônia e fotossensibilidade

(continua)

Classe	Medicamentos/ posologia/ administração	Indicações	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais principais
Miorrelaxantes	Ciclobenzaprina: 20-40 mg Baclofeno: VO, 10-80 mg Intratecal: <ul style="list-style-type: none">• Bolo: 25-75 mcg• Infusão: 3-8 mcg/h	Indicados para o tratamento sintomático da espasticidade decorrente da lesão do SNC e como adjuvantes no tratamento da dor decorrente dos espasmos musculares	Relaxante muscular	Cansaço, sonolência, vertigens, náuseas, vômitos, constipação, insônia, xerostomia, hipotensão arterial, aumento de transaminases, cefaleia, vertigens, alterações visuais, epigastralgia

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

- Ahles TA, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Cancer-related pain. Prevalence in an outpatient setting as a function of stage of disease and type of cancer. *J Psychosom Res.* 1984;28:115-119.
- Corssen G, Holcomb MC, Moustapha I.. Alcohol-induced adenolysis of the pituitary gland: a new approach to control of intractable cancer pain. *Anesth Analg.* 1977;56:414.
- Fonoff ET, de Oliveira YS. Endoscopic-guided percutaneous radiofrequency cordotomy. *J Neurosurg.* 2010;113:524.
- Fuller R, Galhardoni R, Andrade D. Fármacos utilizados no tratamento da dor. *Reumamecum.* 2016-2017. p.191-236.
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA.* 1995;274(23):1870-3.
- Kanpolat Y, Savas A, Caglar S, Akyar S. Computerized tomography-guided percutaneous extralemniscal myelotomy. *Neurosurg Focus.* 1997;2:5.
- Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:473.
- Leão Ferreira KA, et al. Prevalence of chronic pain in a metropolitan area of a developing country: a population-based study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(12):990-8.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice.* 2008;8:287.
- Rangel O, Telles C. Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos. *Rev Hospital Universitario Pedro Ernesto.* 2012;11:32-37.
- Rudich Z, Peng P, Dunn E, McCartney C. Stability of clonidine in clonidine-hydromorphone mixture from implanted intrathecal infusion pumps in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:599.
- Santos JG, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *Journal of Pain.* 2010;11(5):484-490.
- Teixeira MJ. *Dor Manual para o Clínico.* São Paulo: Atheneu; 2009.
- Teixeira, MJ, Yeng LT, Kaziya H. *Dor: Síndrome Dolorosa Miofascial e Dor Músculo-Esquelética.* São Paulo: Roca; 2008.
- Wiechman SA. Psychosocial recovery, pain, and itch after burn injuries. *Phys Med Rehabil Clin N AM.* 2011;22(2):327-45.
- Wiermann EG, Diz MPE, Camponero R. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor relacionada ao Câncer. *Rev Bras de Oncologia Clínica.* 2014;10(38).
- Wilkinson HA. Bilateral anterior cingulotomy for chronic noncancer pain. *Neurosurgery.* 2000;46:1535.
- Wong GY, Schroeder DR, Carns PE. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1092.
- Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004;140(6):441-51.

Lista de Siglas e Abreviações

5-FU	5-fluorouracil
beta-HCG	Fração beta do HCG
AFP	Alfafetoproteína
AINE	Anti-inflamatório não esteroideal
AJCC	American Joint Committee on Cancer
aLHRH	Análogo de LHRH
AP	Anatomopatológico
ATB	Antibiótico
ATMO	Transplante de medula óssea autólogo
AUC	Área sobre a curva (do inglês, <i>area under the curve</i>)
AZT	Zidovudina (azidotimidina)
BCNU	Bis-2-cloroetil-1-nitrosureia (carmustina)
BT	Bilirrubinas totais
CCNU	Cloroetil-N-ciclohexil-nitrosureia (lomustina)
CDDP	Cisplatina (Cis-diamino-dicloro-platina)
CEA	Antígeno carcinoembrionário (do inglês, <i>carcinoembryonic antigen</i>)
CEC	Carcinoma espinocelular
CID	Classificação Internacional de Doenças
ClCr	<i>Clearance</i> de creatinina
CPT-11	Irinotecano (camptotecina-11)
Cr	Creatinina
DES	Dietilestilbestrol
DHL	Desidrogenase lática
DPD	Di-hidropirimidina desidrogenase
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EBV	Epstein-Barr vírus

EC	Estádio clínico
ECG	Eletrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDA	Endoscopia digestiva alta
EGFR	Receptor de fator de crescimento epidermal (do inglês, <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FA	Fosfatase alcalina
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GCSF	Fator estimulante de colônia de granulócitos (do inglês, <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GH	Grau histológico
HCG	Gonadotropina coriônica humana (do inglês <i>human chorionic gonadotropin</i>)
HER-2	Receptor do fator de crescimento epidermal humano – tipo 2 (do inglês: <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês: <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	Antígeno leucocitário humano (do inglês: <i>human leukocyte antigen</i>)
HMC	Hemocultura
HT	Hormonioterapia
HTLV	Vírus linfotrópico T humano (do inglês: <i>human T lymphotropic virus</i>)
IA	Inibidor de aromatase
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IFN	Interferon
IM	Via intramuscular
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
IT	Via intratecal
IV	Via intravenosa
IVL	Invasão vasculolinfática
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LFN	Linfonodo
LHRH	Hormônio liberador de hormônio luteinizante (do inglês: <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>)
LNH	Linfoma não Hodgkin

MO	Medula óssea
MTX	Metotrexato
MUGA	<i>Multi gated acquisition scan</i> , teste de medicina nuclear, também conhecido como “ <i>gated blood pool imaging</i> ” para avaliar função cardíaca
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTA	Necrose tubular aguda
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Posteroanterior
PS	<i>Performance status</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada (do inglês: <i>positron emission tomography – computed tomography</i>)
PPF	Protoparasitológico de fezes
PSA	Antígeno prostático específico (do inglês, <i>prostate specific antigen</i>)
PUVA	Psoraleno + UVA
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrogênio
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RM	Ressonância magnética
RPg	Receptor de progesterona
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTU	Ressecção transuretral
RX	Radiografia
SC	Via subcutânea
SMZ+TMP	Sulfametoxazol 800 mg + trimetoprima 160 mg
SNC	Sistema nervoso central
TAM	Tamoxifeno
TC	Tomografia computadorizada
TD	Via transdérmica
TEG	Transição esofagogástrica
TMO	Transplante de medula óssea

TNM	Sistema de estadiamento: T (tumor), N (node – linfonodo), M (metástase)
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VO	Via oral

Índice Remissivo

A

Ácido zolendrônico, 195
Adenocarcinoma, 48
 bem ou moderadamente diferenciado, 172
 de vagina (Bulky), 50
 endometriode, 57
 gástrico, 15
Adenoide cístico, 120
Alopurinol, 192
Analgésicos
 anti-inflamatórios não hormonais
 (AAINHs), 217
 simples, 223
Androblastomas, 67
Anestesias regionais, 220
Anfotericina B
 complexo lipídico, 207
 deoxicolato, 207
 liposomal, 207
Angiossarcoma, 148
Anticonvulsivantes, 224
Anticorpos monoclonais, 200
Antidepressivos
 duais, 223
 tricíclicos, 223
Antifúngicos, 207
Astrocitomas anaplásicos, 163

B

Bexiga, câncer de, 89
 câncer urotelial
 metastático, 92
 músculo-invasivo localizado, 91
 carcinoma urotelial músculo-invasivo, 91
 doença localizada em paciente com baixo
 status funcional e comorbidades, 92
 estadiamento, 89

 exames de estadiamento, 89
 seguimento, 92
Bisfosfonatos, 80
Bloqueios anestésicos, 220

C

Cabeça e pescoço, câncer de, 97
 câncer da nasofaringe, 103
 estadiamento, 97
 exames necessários para o tratamento, 97
 preservação da laringe, 102
 seguimento, 104
 tratamento
 adjuvante da doença de alto risco, 101
 da doença metastática ou recidivada, 101
 definitivo, 100
Calcitonina, 196
Canal anal, câncer do, 8
 após falha ao tratamento inicial, 10
 estadiamento, 8
 exames de estadiamento, 8
 quimioterapia concomitante à
 radioterapia, 10
 seguimento, 10
Câncer
 colorretal, 1
 estadiamento, 1
 exames de estadiamento, 1
 quimioterapia
 adjuvante, 3, 7
 neoadjuvante, 7
 paliativa, 4
 seguimento, 7
 de bexiga, 89
 câncer urotelial
 metastático, 92
 músculo-invasivo localizado, 91

- carcinoma urotelial músculo-invasivo, 91
- doença localizada em paciente
 - com baixo status funcional e comorbidades, 92
- estadiamento, 89
- exames de estadiamento, 89
- seguimento, 92
- de cabeça e pescoço, 97
 - câncer da nasofaringe, 103
 - estadiamento, 97
 - exames necessários para o tratamento, 97
 - preservação da laringe, 102
 - seguimento, 104
 - tratamento
 - adjuvante da doença de alto risco, 101
 - da doença metastática ou recidivada, 101
 - definitivo, 100
- de colo uterino, 43
 - estadiamento, 43
 - exames para estadiamento, 43
 - histologias menos frequentes, 48
 - seguimento, 48
 - tratamento, histologia de células escamosas, 45
- de esôfago, 15
 - exames de estadiamento, 15
 - quimioterapia paliativa, 18
 - seguimento, 18
 - tratamento, 17
- de estômago, 11
 - doença localmente avançada, 12
 - estadiamento, 11
 - exames de estadiamento, 11
 - quimioterapia paliativa, 14
 - seguimento, 15
- de glândulas salivares, 119
 - estadiamento, 119
 - exames de estadiamento, 119
 - seguimento, 121
 - tratamento, 120
- de intestino delgado, 18
 - estadiamento, 19
 - exames para estadiamento, 18
 - tratamento
 - adjuvante, 19
 - de doença metastática, 20
- de mama, 27
 - estadiamento, 27
 - exames de estadiamento, 27
- indicações de exames especiais, 41
- seguimento, 40
- tratamento
 - adjuvante, 29
 - da doença metastática, 35
 - neoadjuvante, 35
- de ovário, 61
 - epitelial, 61
 - classificação, 61
 - exames de estadiamento, 61
 - seguimento, 65
 - tratamento, 63
 - tumores do cordão sexual, 65
 - classificação, 65
 - exames de estadiamento, 66
 - histologia, 65
 - seguimento, 68
 - tratamento, 66
- de próstata, 73
 - doença localizada, 73
 - estadiamento, 73
 - exames de estadiamento, 73
 - seguimento, 78
 - tratamento
 - da doença localizada, 75
 - pós-prostatectomia radical, 77
 - doença metastática, 78
 - exames de estadiamento, 78
 - resistente à castração, 79
 - seguimento, 80
 - sensível à castração, 78
- de pulmão, 105
 - neoplasia de pulmão de pequenas células, 110
 - estadiamento VALG (*Veterans Administration Lung Cancer Study Group*), 110
 - exames de estadiamento, 110
 - seguimento, 112
 - tratamento, 110
 - neoplasia de pulmão não pequenas células, 105
 - estadiamento, 105
 - exames de estadiamento, 105
 - seguimento, 109
 - situações especiais, 109
 - tratamento, 107
- de testículo, 80
 - conduta em doença estágio clínico I, 83

- II ou III, 84
- estadiamento, 81
- exames de estadiamento, 80
- opções de tratamento paliativo, 85
- progressão de doença após
 - quimioterapia de 1ª linha, 85
- protocolos de quimioterapia, 86
- seguimento, 87
- de vagina, 48
 - adenocarcinoma de vagina (Bulky), 50
 - estadiamento, 48
 - exames de estadiamento, 48
 - seguimento, 50
 - tratamento, 49
- de vulva, 50
 - estadiamento, 51
 - exames de estadiamento, 50
 - seguimento, 53
 - tratamento, 52
- do canal anal, 8
 - após falha ao tratamento inicial, 10
 - estadiamento, 8
 - exames de estadiamento, 8
 - quimioterapia concomitante à
 - radioterapia, 10
 - seguimento, 10
- do endométrio, 56
 - estadiamento, 57
 - exames de estadiamento, 56
 - seguimento, 60
 - tratamento, 57
- do sítio primário desconhecido, 169
 - definições, 169
 - exames de investigação e
 - estadiamento, 169
 - histologias, 170
 - quimioterapia empírica, 172
 - seguimento, 173
 - tratamento, 170
- gastrointestinal, 1
- geniturinário, 73
 - bexiga, 89
 - câncer urotelial
 - carcinoma urotelial músculo-invasivo, 91
 - doença localizada em paciente
 - com baixo status funcional e comorbidades, 92
 - estadiamento, 89
 - exames de estadiamento, 89
 - metastático, 92
 - músculo-invasivo localizado, 91
 - seguimento, 92
 - carcinoma de células renais, 87
 - variante de células claras, 87
 - carcinoma epidermoide do pênis, 93, 95
 - estadiamento, 93
 - exames de estadiamento, 93
 - localmente avançado, 95
 - metastático ou recidivado, 95
 - progressão após 1ª linha com
 - cisplatina + uoruracil, 96
 - seguimento, 96
- próstata, 73
 - doença localizada, 73
 - estadiamento, 73
 - exames de estadiamento, 73
 - seguimento, 78
 - tratamento da doença
 - localizada, 75
 - tratamento pós-prostatectomia radical, 77
 - doença metastática, 78
 - exames de estadiamento, 78
 - resistente à castração, 79
 - seguimento, 80
 - sensível à castração, 78
- testículo, 80
 - conduta em doença, estágio clínico
 - I, 83
 - II ou III, 84
 - estadiamento, 81
 - exames de estadiamento, 80
 - opções de tratamento paliativo, 85
 - progressão de doença após
 - quimioterapia de 1ª linha, 85
 - protocolos de quimioterapia, 86
 - seguimento, 87
- ginecológico, 43
 - colo uterino, 43
 - estadiamento, 43
 - exames para estadiamento, 43
 - histologias menos frequentes, 48
 - seguimento, 48
 - tratamento, histologia de células escamosas, 45
 - endométrio, 56
 - exames de estadiamento, 56
 - estadiamento, 57
 - tratamento, 57

- seguimento, 60
 - neoplasia trofoblástica gestacional, 69
 - estadiamento feto, 69
 - seguimento, 72
 - ovário, 61
 - câncer epitelial de ovário, 61
 - classificação, 61
 - exames de estadiamento, 61
 - seguimento, 65
 - tratamento, 63
 - tumores do cordão sexual, 65
 - classificação, 65
 - exames de estadiamento, 66
 - histologia, 65
 - seguimento, 68
 - tratamento, 66
 - tumores de células germinativas, 68, 166
 - classificação, 68
 - estadiamento, 69
 - histologia, 68
 - quimioterapia sistêmica adjuvante, 69
 - recidiva, 69
 - seguimento, 69
 - vagina, 48
 - adenocarcinoma de vagina (Bulky), 50
 - estadiamento, 48
 - exames de estadiamento, 48
 - tratamento, 49
 - vulva, 50
 - estadiamento, 51
 - exames de estadiamento, 50
 - seguimento, 53
 - tratamento, 52
 - Carcinoma
 - anaplásico da tireoide, 133
 - de células
 - acinares, 120
 - renais, 87
 - variante de células claras, 87
 - de tireoide bem diferenciados, 127
 - de vesícula biliar, 21
 - do córtex da suprarrenal, 135
 - estadiamento, 135
 - exames de estadiamento, 135
 - tratamento, 136
 - do pâncreas exócrino, 23
 - estadiamento, 24
 - exames para estadiamento, 23
 - seguimento, 26
 - tratamento, 25
 - epidermoide do pênis, 93, 95
 - estadiamento, 93
 - exames de estadiamento, 93
 - localmente avançado, 95
 - metastático ou recidivado, 95
 - progressão após 1ª linha com cisplatina + uoruracil, 96
 - seguimento, 96
 - hepatocelular, 20
 - estadiamento, 20
 - exames de estadiamento, 20
 - seguimento, 21
 - tratamento em estádios
 - avançados, 21
 - iniciais, 20
 - intermediários, 20
 - medular da tireoide (CMT), 131
 - neuroendócrino, 48, 126, 171
 - pouco diferenciado, 171
 - tímico, 113
 - estadiamento, 113
 - tratamento
 - adjuvante, 113
 - da doença metastática, 113
 - neoadjuvante, 113
 - Carcinomatose meníngea, 184
 - diagnóstico, 184
 - seguimento, 186
 - tratamento, 185
 - Carcinossarcoma, 60
 - Colangiocarcinoma, 21
 - estadiamento, 22
 - exames para estadiamento, 21
 - seguimento, 23
 - tratamento, 23
 - Colo uterino, câncer de, 43
 - estadiamento, 43
 - exames para estadiamento, 43
 - histologias menos frequentes, 48
 - seguimento, 48
 - tratamento, histologia de células escamosas, 45
 - Complicações relacionadas com câncer e/ou tratamento, 175
 - Cordotomias, 221
- D**
- Denosumabe, 196
 - Densitometria óssea, 41

Diagnóstico diferencial do paciente oncológico com náusea e vômito, 177

Díálise, 196

Diarreia, 199

- avaliação inicial, 200
- classificação, 200
- principais agentes, 199
- tratamento, 201

Dispositivos para a administração de fármacos analgésicos no SNC, 222

Doença fúngica invasiva (DFI), 207

Dor, 213

- avaliação da dor, 214
- classificação, 214
- controle da dor, 216
- musculoesquelética, 215
- neuropática, 214
- tratamento
 - farmacológico, 217
 - não medicamentoso da dor, 219
- visceral, 215

E

Ecocardiograma transtorácico, 41

Endométrio, câncer do, 56

- estadiamento, 57
- exames de estadiamento, 56
- seguimento, 60
- tratamento, 57

Ependimomas, 168

Episódio febril, 203

Eritropoietina, 179

- em anemia associada ao câncer, 180

Escada analgésica, 216

Esôfago, câncer de, 15

- exames de estadiamento, 15
- quimioterapia paliativa, 18
- seguimento, 18
- tratamento, 17

Estimulação elétrica do sistema nervoso, 221

Estômago, câncer de, 11

- doença localmente avançada, 12
- estadiamento, 11
- exames de estadiamento, 11
- quimioterapia paliativa, 14
- seguimento, 15

F

Fator(es)

- de crescimento
 - de células-tronco, 179
 - hematopoiéticos recombinantes, 179
- de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), 179, 180
- de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), 179
- recombinantes de crescimento
 - hematopoiéticos, 180

Fibromas do ovário, 67

Filgrastima, 211

Fluoropirimidinas, 199

G

Glândulas salivares, câncer de, 119

- estadiamento, 119
- exames de estadiamento, 119
- seguimento, 121
- tratamento, 120

Glicocorticoides, 196

Glioblastoma, 161

Gliomas, 161

- de baixo grau, 164
- grau II OMS, 164

Graduação de náusea e vômitos, 177

H

Herpes *simplex*, 199

Hipercalcemia, 193

- diagnóstico, 194
- fisiopatologia, 193
- quadro clínico, 194
- tratamento, 195

Hipofisectomia, 221

I

Inibidores de tirosina-quinases, 200

Intestino delgado, câncer de, 18

- estadiamento, 19
- exames para estadiamento, 18
- tratamento
 - adjuvante, 19
 - de doença metastática, 20

Irinotecano, 199

L

Leiomiossarcoma, 56

Lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da medula espinal, 221
Linezolida, 206

M

Mama, câncer de, 27
 estadiamento, 27
 exames de estadiamento, 27
 indicações de exames especiais, 41
 seguimento, 40
 tratamento
 adjuvante, 29
 da doença metastática, 35
 neoadjuvante, 35
Medicina física, 219
Meduloblastoma, 165
Melanoma, 139
 cutâneo, 139
 estadiamento, 140
 exames de estadiamento, 139
 seguimento clínico, 142
 tratamento, 141
 de coróide, 143
 seguimento, 143
 tratamento adjuvante, 143
Meningiomas, 168
Mesotelioma, 115
 pleural, 115
 estadiamento, 115
 exames de estadiamento, 115
 tratamento, 116
 peritoneal, 117
 estadiamento, 117
 exames de estadiamento, 117
 tratamento, 117
Metástase
 adrenal isolada, 109
 cerebral isolada, 109
Mielotomia extralemniscal cervical, 221
Miorrelaxantes, 226
Moníase, 198
Mucoepidermoide, 120
Mucosite, 196
 analgesia, 197
 classificação, 197
 infecções secundárias, 198
 laserterapia, 199
 medidas gerais, 197
 na quimioterapia, 198
 na radioterapia, 198

N

Nasofaringe, câncer da, 103
Náuseas e vômitos
 relacionados com quimioterapia, 175
 relacionados com radioterapia, 178
Neoplasia(s)
 de pulmão de pequenas células, 110
 estadiamento VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group), 110
 exames de estadiamento, 110
 seguimento, 112
 tratamento, 110
 de pulmão não pequenas células, 105
 estadiamento, 105
 exames de estadiamento, 105
 seguimento, 109
 situações especiais, 109
 tratamento, 107
 neuroendócrinas (NEN), 123
 classificação, 123
 exames de estadiamento e seguimento, 124
 seguimento, 127
 tratamento, 124
 pouco diferenciada, 170
 trofoblástica gestacional, 69
 estadiamento feto, 69
 seguimento, 72
Neurolépticos, 225
Neutropenia
 febril, 202
 funcional, 203
Nucleotratomia trigeminal caudal estereotática, 221

O

Oligoastrocitomas, 163
Oligodendrogliomas anaplásicos, 163
Opioides, 225
 fortes, 218
 fracos, 217
Ovário, câncer de, 61
 epitelial, 61
 classificação, 61
 exames de estadiamento, 61
 seguimento, 65
 tratamento, 63
 tumores do cordão sexual, 65

- classificação, 65
- exames de estadiamento, 66
- histologia, 65
- seguimento, 68
- tratamento, 66

P

- Pamidronato, 195
- Pinealoblastomas, 165
- Potencial emetogênico dos
 - quimioterápicos, 175
- Próstata, câncer de, 73
 - doença localizada, 73
 - estadiamento, 73
 - exames de estadiamento, 73
 - seguimento, 78
 - tratamento da doença localizada, 75
 - tratamento pós-prostatectomia radical, 77
 - doença metastática, 78
 - doença metastática sensível à castração, 78
 - doença resistente à castração, 79
 - exames de estadiamento, 78
 - seguimento, 80
- Protocolos para profilaxia de náusea e vômito, 177
- Pulmão, câncer de, 105
 - neoplasia de pulmão de pequenas células, 110
 - estadiamento VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group), 110
 - exames de estadiamento, 110
 - seguimento, 112
 - tratamento, 110
 - neoplasia de pulmão não pequenas células, 105
 - estadiamento, 105
 - exames de estadiamento, 105
 - seguimento, 109
 - situações especiais, 109
 - tratamento, 107
- Punção líquórica lombar, 185

R

- Rabdomiossarcoma, 151
- Rasburicase, 193
- Reabilitação, 219

- Ressonância magnética (RM) de crânio com gadolínio, 184
- Rizotomias, 221

S

- Sarcoma(s), 145
 - de Ewing, 155
 - de Kaposi, 158
 - clássico, 160
 - relacionado com AIDS, 158
 - de partes moles, 145
 - estadiamento, 145
 - exames de estadiamento, 145
 - seguimento, 149
 - tratamento, 146
 - do estroma endometrial, 54
 - ósseos, 153
 - estadiamento, 153
 - exames de estadiamento, 153
 - tratamento com intuito curativo, 154
 - tratamento paliativo após falha da adjuvância ou recidiva, 155
- rabdomiossarcoma, 151
 - estadiamento, 151
 - terapia neoadjuvante, 152
 - seguimento, 153
- tumor estromal gastrointestinal (GIST), 149
 - exames de estadiamento, 149
 - seguimento, 151
 - tratamento adjuvante, 150
- uterinos, 53
 - estadiamento, 53
 - exames de estadiamento, 53
 - seguimento, 56
 - tratamento, 54
- Seminoma, 84
- Simpatectomias, 220
- Síndrome
 - da veia cava superior, 181
 - definição, 181
 - diagnóstico, 182
 - etiologia, 181
 - prognóstico, 183
 - tratamento, 182
 - de compressão medular, 186
 - definição e epidemiologia, 186
 - diagnóstico, 187
 - quadro clínico, 187
 - tratamento, 188
 - de lise tumoral, 190

- classificação de Cairo-Bishop, 191
 - clínica, 191
 - definição e epidemiologia, 190
 - fatores de risco, 192
 - laboratorial, 191
 - profilaxia, 192
 - tratamento, 193
 - Sítio primário desconhecido, câncer do, 169
 - definições, 169
 - exames de investigação e estadiamento, 169
 - histologias, 170
 - quimioterapia empírica, 172
 - seguimento, 173
 - tratamento, 170
- T**
- Tálamo-mesencefalotomia, 221
 - Tecomas, 67
 - Teicoplanina, 206
 - Terapia antifúngica empírica, 207
 - Testículo, câncer de, 80
 - conduta em doença estágio clínico
 - I, 83
 - II ou III, 84
 - estadiamento, 81
 - exames de estadiamento, 80
 - opções de tratamento paliativo, 85
 - progressão de doença após quimioterapia de 1ª linha, 85
 - protocolos de quimioterapia, 86
 - seguimento, 87
 - Timoma invasivo, 113
 - Trombopoietina, 179
 - Tumor(es)
 - carcinoma do córtex da suprarrenal, 135
 - de células germinativas, 68, 166
 - classificação, 68
 - estadiamento, 69
 - histologia, 68
 - quimioterapia sistêmica adjuvante, 69
 - recidiva, 69
 - seguimento, 69
 - de células gigantes ósseo localmente avançado ou metastático, 156
 - de Sertoli-Leydig, 67
 - de tireoide, 127
 - desmoides, 157
 - exames de estadiamento, 157
 - seguimento, 157
 - tratamento, 157
 - desmoplásico de células pequenas e redondas, 158
 - do sistema nervoso central, 161
 - endócrinos, 123
 - neuroectodérmico primário (PNET), 155
 - cirurgia, 155
 - doença metastática, 156
 - radioterapia, 155
 - seguimento clínico, 156
 - terapia neoadjuvante, 155
 - tratamento de resgate, 156
 - neuroendócrinos bem diferenciados, 124
- U**
- Ultrassonografia transvaginal, 41
 - Uso de fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes em pacientes com tumores sólidos, 179
- V**
- Vagina, câncer de, 48
 - adenocarcinoma de vagina (Bulky), 50
 - estadiamento, 48
 - exames de estadiamento, 48
 - seguimento, 50
 - tratamento, 49
 - Vancomicina, 206
 - Vulva, câncer de, 50
 - estadiamento, 51
 - exames de estadiamento, 50
 - seguimento, 53
 - tratamento, 52