

**Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia**

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO DOS TUMORES
GASTROINTESTINAIS**

Recife
2020

Sumário

Câncer de Esôfago.....	4
Câncer Gástrico	20
Câncer de Cólon	38
Câncer de Reto	73
Câncer de Canal Anal.....	86
Câncer de Pâncreas exócrino.....	95
Neoplasias de Vesícula Biliar.....	107
Colangiocarcinoma e Carcinomas ampulares.....	116
Carcinoma Hepatocelular.....	139
Tumor Estromal do Trato Gastrointestinal (GIST).....	152
Tumores Neuroendócrinos	162
Abordagem agnóstica de tumores.....	183

Autores:

Ana Caroline de Sobral Melo Patu

Andrezza Layane Alves Santos Paes de Barros

Carolina do Nascimento Matias Teixeira

Carolina Ferraz Jardim de Sá Menezes

Carolina Hildegard Zitzlaff

Cesar Henrique Alves Lira

Euclides Dias Martins Filho

Ernesto Roesler

Fábio Mesquita Moura

Felipe Augusto Cruz Lopes

Guido Corrêa de Araujo Jr

Heberton Medeiros Teixeira

João Karimai

Jonathan Azevedo Melo

José Fernando do Prado Moura

Leonardo Nogueira de Almeida Vieira

Maria Cecília Arraes de Alencar Martins de Almeida

Mário Rino Martins

Paloma Porto Amorim

Rogério Luiz Santos

Rômulo Furtado

Susane Procopio Leite

Thales Paulo Batista

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Câncer de Esôfago:

I. Epidemiologia:

- No mundo 572.034 casos/ano e 508.585 óbitos/ano ¹.
- Nos EUA 18.440 casos/ano e 16.170 óbitos/ano são estimados para 2020 ².
- O número de casos novos de câncer de esôfago estimados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 8.690 casos em homens e de 2.700 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 8,32 casos novos a cada 100 mil homens e 2,49 para cada 100 mil mulheres ³.

II. Divisão anatômica do esôfago:

- Superior: Entre 20-25 cm da arcada dentária superior (ADS).
- Médio: 25-30 cm da ADS.
- Inferior: 30-45 cm da ADS.

III. Patobiologia ⁴:

- Tendência a aumento do subtipo adenocarcinoma e redução dos casos de carcinomas escamosos.
- Carcinoma escamoso (CEC) principalmente localizado na porção superior e média do esôfago.
- Adenocarcinoma principalmente localizado na junção esofagogástrica (JEG) e esôfago distal.
- Adenocarcinoma surge da evolução do esôfago de Barret.

IV. Anatomopatológico ⁵:

- Tamanho do tumor
- Localização
- Avaliar grau de invasão.

- Grau de displasia.
- Tipo histológico.
- Grau histológico.
- Profundidade.
- Invasão vascular e perineural se presente.
- Presença ou ausência de esôfago de Barret.
- Realizar pesquisa de instabilidade de microssatélite (MSI) por PCR ou proteínas de gene de reparo (MMR) por teste de imuno-histoquímica (IHQ), expressão de PD-L1 por CPS e HER2 de preferência por método de hibridização in situ (ISH) ⁶.

V. Fatores de Risco ⁷:

- Carcinoma escamoso: fatores socioeconômicos, tabaco, álcool, comidas quentes e contendo ácido nitroso, HPV, gastrite atrófica, condições genéticas como Síndrome Tilose Hereditária.
- Adenocarcinoma: doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), tabaco, álcool, obesidade, dietas pobres em frutas e verduras, uso de drogas que diminuem pressão do esfíncter esofágico inferior.

VI. Sinais e Sintomas ⁸:

- Os principais são: disfagia (redução da luz do esôfago para 50%), vômitos, perda de peso e sangramento gastrointestinal.

VII. Diagnóstico ⁸:

- Endoscopia digestiva alta com biópsia.

VIII. Exames de Estadiamento ⁹:

- Exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal).
- Tomografia de tórax e abdome total com contraste.
- Ecoendoscopia (avaliar T e N) nos casos não metastáticos.
- PET-CT para pacientes candidatos a cirurgia e ausência de doença metastática nas tomografias.
- Broncoscopia para tumores acima ou ao mesmo nível da carina.

IX. Estadiamento TNM (AJCC, 2017) ¹⁰:

- Tx: tumor primário não pode ser acessado.
- T0: sem evidência de tumor primário.
- Tis: displasia de alto grau.
- T1: tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.
- T1a: tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa.
- T1b: tumor invade submucosa.
- T2: tumor invade muscular própria.
- T3: tumor invade adventícia.
- T4: Tumor invade estruturas adjacentes.
 - T4a: tumor invade pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio.
 - T4b: tumor invade outras estruturas adjacentes como aorta, corpo vertebral e vias aéreas.

- Nx: linfonodos regionais não podem ser acessados.
- N0: sem evidência de linfonodos acometidos.
- N1: metástase em 01 a 02 linfonodos regionais.
- N2: metástase em 3-6 linfonodos regionais.
- N3: metástase em 7 ou mais linfonodos regionais.

- M0: sem metástases a distância.
- M1: Com metástase a distância.

O grau histológico e a localização do tumor primário (apenas para os escamosos) também impactam no estadiamento, como segue:

- Gx: o grau histológico não pode ser determinado.
- G1: bem diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pouco diferenciado.
- Lx: a localização do tumor primário não pode ser determinada.
- Ls: epicentro da lesão localizada do esôfago cervical até a borda inferior da veia ázigos

- Lm: epicentro da lesão localizada da borda inferior da veia ázigos até a borda inferior da veia pulmonar inferior.
- Li: epicentro da lesão localizada da borda inferior da veia pulmonar inferior até o estômago, incluindo a junção esofagogástrica e os dois centímetros proximais do estômago

Carcinoma escamoso – Estadiamento:

ESTADIAMENTO	Clínico (cTNM)	Patológico (pTNM)	Patológico pós neoadj. (ypTNM)
0	TisN0M0	TisN0M0	-
I	T1N0-1M0	-	T0-2N0M0
Ia	-	T1aN0M0G1 T1aN0M0Gx	-
Ib	-	T1aN0M0G2-3 T1bN0M0 T2N0M0G1	-
II	T2N0-1M0 T3N0M0	-	T3N0M0
Ila	-	T2N0M0G2-3 T2N0M0Gx T3N0M0Li T3N0M0G1Ls-m	-
Ilb	-	T3N0M0G2-3Ls-m T3N0M0Gx T3N0M0Lx T1N1M0	-
III	T3N1M0 T1-3N2M0	-	-
IIIa	-	T1N2M0 T2N1M0	T0-2N1M0
IIIb	-	T2N2M0 T3N1-2M0 T4aN0-1M0	T3N1M0 T0-3N2M0 T4aN0M0
IVa	T4N0-2M0 qqTN3M0	T4aN2M0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0	T4aN1-2M0 T4aNxM0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0
IVb	qqTqqNM1	T1-4N0-3M1	T1-4N0-3M1

Adenocarcinoma – Estadiamento:

ESTADIAMENTO	Clínico (cTNM)	Patológico (pTNM)	Patológico pós neoadj. (ypTNM)
0	TisN0M0	TisN0M0	
I	T1N0M0	-	T0-2N0M0
Ia	-	T1aN0M0G1 T1aN0M0Gx	
Ib	-	T1aN0M0G2 T1bN0M0 G1-2 T1bN0M0Gx	
Ic		T1N0M0G3 T2N0M0G1-2	
II	-	-	T3N0M0
Ila	T1N1M0	T2N0M0G3 T2N0M0Gx	
Ilb	T2N0M0	T1N1M0 T3N0M0	
III	T2N1M0 T3N0-1M0 T4aN0-1M0	-	
IIla	-	T1N2M0 T2N1M0	T0-2N1M0
IIlb	-	T4aN0-1M0 T3N1M0 T2-3N2M0	T3N1M0 T0-3N2M0 T4aN0M0
IVa	T1-4aN2M0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0	T4aN2M0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0 T1-4N0-3M1	T4aN1-2M0 T4aNxM0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0
IVb	T1-4N0-3M1	-	T1-4N0-3M1

X. Tratamento:

- **Esôfago Superior**

Estádio 0 a I (Tis e T1a) ¹¹⁻¹³:

- Ressecção endoscópica (RE)
- Esofagectomia se T1a ou Tis extenso ou nodular (não possível de controle com RE).

Estádio I a III:

- Quimiorradioterapia definitiva:
 - o Paclitaxel, 50 mg/m² EV, em 1 h, seguido de carboplatina, AUC 2 EV, semanalmente, durante a RT (dose: 50,4 Gy divididos em 28 frações)¹⁴.
 - o Cisplatina 75-100 mg/m² em 3h no D1 e 5-Fluorouracil 1.000 mg/m²/dia em infusão contínua por 04 dias nas semanas 1 e 5 concomitante a radioterapia (dose: 50,4 Gy divididos em 28 frações)¹⁵.
 - o FOLFOX (oxaliplatina, 85 mg/m² EV, no D1, DL-leucovorin, 200 mg/m² EV, no D1, e 5-FU, 400 mg/m² EV bolus, no D1, seguidos de 5-FU 1.600 mg/m² EV em infusão contínua por 46 h, iniciando no D1, a cada 2 semanas, concomitantes à RT, seguidos de 3 ciclos após a RT¹⁶.

- **Esôfago Médio e Inferior**

Tis e T1a¹¹⁻¹³:

- Ressecção endoscópica (RE)
- Esofagectomia se T1a ou Tis extenso ou nodular (não passível de controle com RE).

cT1b-cT2, N0 (< 3cm e bem diferenciado)¹⁷:

- A ressecção cirúrgica (esofagectomia) é a modalidade curativa-padrão
- Naqueles que declinam ou não são candidatos à esofagectomia, recomendamos tratamento de quimiorradioterapia definitiva (conforme protocolos de esôfago superior).

≥cT2, N0 (invasão linfo-vascular, ≥3cm, mal diferenciado), cT1b-cT2 N+ ou cT3-cT4a qualquer N

- Candidatos a cirurgia: terapia trimodal - radioquimioterapia seguido por cirurgia:
 - o Radioterapia (41,4Gy) associado a paclitaxel 50 mg/m² IV em 01 hora seguido de carboplatina AUC 2 IV semanalmente durante a radioterapia¹⁴.
 - o Cisplatina, 75 mg/m² EV, em 3 h, no D1 das semanas 1 e 5, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV em infusão contínua, do D1 ao D4, durante as

semanas 1 e 5, concomitante a radioterapia (50,4 Gy em 28 frações)
¹⁶.

- FOLFOX (oxaliplatina, 85 mg/m² EV, no D1, DL-leucovorin, 200 mg/m² EV, no D1, 5-FU, 400 mg/m² EV bolus, no D1, seguido de 5-FU, 1.600 mg/m² EV em infusão contínua, por 46 h, no D1, a cada 2 semanas, por 3 ciclos concomitantes à RT, seguidos por mais 3 ciclos após a RT
¹⁵.

- Após neoadjuvância, reavaliar com PET-CT ou tomografias. Se ausência de doença à distância seguir com programação de cirúrgica ¹⁷.
- Conduta pós cirurgia ⁶:
 - Ressecção R0 – Seguimento
 - Ressecção R1 – observar até progressão ou optar por adjuvância com regimes de quimiorradioterapia baseados em fluorpirimidinas apenas se não tiverem recebido no pré-operatório.
 - Ressecção R2 – optar por quimiorradioterapia baseados em fluorpirimidinas apenas se não tiverem recebido no pré-operatório ou iniciar tratamento com quimioterapia paliativa (esquemas realizados no estágio IV).

Particularidades do Tratamento - Adenocarcinoma de esôfago distal e JEG:

- Preferencialmente tratar com quimiorradioterapia ou terapia trimodal- nos moldes já descritos acima.
- Adenocarcinoma de JEG Siewert III (tumores com epicentro 2-5cm abaixo da JEG com extensão para JEG ou esôfago distal) considerar quimioterapia peri-operatória nos moldes de tratamento da neoplasia de estômago.
 - FLOT (esquema preferencial) – Docetaxel 50 mg/m² IV no D1, 5-FU 2600 mg/m² IV em 24h no D1, leucovorin 200 mg/m² IV no D1, e oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1, a cada duas semanas por 04 ciclos pré e 4 ciclos pós cirurgia ¹⁸.

➤ Alternativas:

- ECF: Epirrubicina 50 mg/m², IV, D1; Cisplatina 60 mg/m², IV, D1; 5-FU 200 mg/m²/dia, IV por infusão contínua por 3 semanas, a cada 3 semanas ¹⁹.
- EOX – Epirrubicina 50 mg/m² IV no D1, Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 e Capecitabina 1250 mg/m²/dia VO em duas tomadas D1-D21, a cada três semanas ²⁰.
- CF – 5-FU 800 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h diariamente do D1 ao D5 e Cisplatina 75–80 mg/m² IV no D1, a cada 28 dias ²¹.

cT4b ⁶:

- Doença irresssecável ou pacientes não candidatos a cirurgia (comorbidades ou performance status): Quimiorradioterapia definitiva nos moldes já descritos para o esôfago superior.
 - Considerar quimioterapia isolada em casos de invasão de traquéia, grandes vasos ou coração.
 - Se KPS ≥ 60% ou ECOG ≥ 2: Terapia sistêmica e cuidados de suporte.
 - Preferir regimes com duas drogas pela menor toxicidade.
 - Reservar três drogas apenas para pacientes com excelente KPS e sem comorbidades necessitando de resposta clínica.
- Carcinoma de Células Escamosas
 - Regimes de 1ª Linha:
 - Cisplatina 75 mg/m² IV no D1 e 5-FU 1000 mg/m²/dia IV D1 a D5 a cada 28 dias (Categoria 1) ²².
 - Capecitabina 1700 mg/m² VO em 02 tomadas por 14 dias a cada 03 semanas e oxaliplatina 130 mg/m² IV em 02 horas no D1 (Categoria 1) ²³.
 - Cisplatina 30 mg/m² IV e Irinotecano 65 mg/m² IV em 90 min, nos dias D1 e D8 a cada 03 semanas ²⁴.
 - FOLFOX6 – oxaliplatina 85 mg/m² IV por 02 horas no D1, DL-leucovorin no D1 e 5-FU 400 mg/m² bolus IV D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² IV durante 46 horas em infusão contínua a cada 02 semanas ²⁵.
 - Carboplatina AUC 05 IV no D1 + Paclitaxel 200 mg/m² IV no D1 – Categoria 2 ²⁶.

- Regimes de 2ª Linha:
 - Pembrolizumab 200mg EV a cada 21 dias (ou 400mg EV a cada 6 semanas) se PD-L1 por CPS ≥ 10 ²⁷.
 - Docetaxel 75-100 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias ²⁸.
 - Irinotecano 125 mg/m² IV no D1 e D8 a cada 21 dias ²⁹.
 - Paclitaxel 80 mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias ³⁰.
- Adenocarcinoma
 - Primeira Linha
 - Regimes descritos no tratamento de CEC.
 - Nos casos de adenocarcinoma de JEG dar preferência a regimes de tratamento quimioterápicos utilizados para neoplasia de estômago.
 - Capecitabina 1.700 mg/m² VO em 02 tomadas por 14 dias a e oxaliplatina 130 mg/m² IV em 02 horas no D1 cada 03 semanas (Categoria 1) ²³.
 - mFOLFOX6 – oxaliplatina 85 mg/m² IV por 02 horas no D1, DL-leucovorin no D1 e 5-FU 400 mg/m² bolus IV D1, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² IV em infusão contínua por 46h a cada 02 semanas ²⁵.
 - FLO: Leucovorin 200 mg/m² + Oxaliplatina 85 mg/m²+ 5-FU 2.600 mg/m² em infusão contínua por 24h a cada 14 dias ³¹.
 - Trastuzumab pode ser adicionado a primeira linha de tratamento metastático nos pacientes com adenocarcinoma de JEG que super-expressam o HER-2 (HER2 3+ ou 2+ se FISH positivo) ³².
 - Dose: 8mg/Kg (ataque) e 6mg/Kg IV a cada 21 dias nos ciclos subsequentes.
 - Segunda Linha
 - Pembrolizumab 200mg EV a cada 21 dias (ou 400mg EV a cada 6 semanas) se PD-L1 por CPS ≥ 10 ²⁷.
 - Ramucirumab 8mg/Kg D1 e D15 + Paclitaxel 80mg/m²IV no D1, D8 e D15 a cada 28 dias ³³.
 - Ramucirumab isolado: 8mg/kg a cada 2 semanas ³⁴.
 - Esquemas semelhante ao tratamento de CEC^{35,36}.
 - Clinical trial.

XI. Medidas de suporte/ Manejo de Sintomas:

- Disfagia:
 - Quimioterapia sistêmica.
 - Radioterapia externa e/ou braquiterapia
 - Terapias endoscópicas: próteses, balão, stents.

- Sangramento:
 - Eletrocoagulação endoscópica.
 - Radioterapia.

- Fístula traqueo-esôfágica:
 - Colocação de stent seguida de quimioterapia isolada ou combinada a radioterapia.

XII. Seguimento ⁶:

- Tis ou T1a:
 - EDA a cada 03 meses no primeiro ano, a cada 06 meses no segundo ano e em seguida, anualmente por mais 03 anos.
- T1b:
 - PET-CT ou TC de tórax e abdome a cada 04-06 meses nos primeiros 02 anos e em seguida anualmente.
 - EDA a cada 03 meses no primeiro ano, a cada 04-06 meses no segundo ano, anualmente por mais 03 anos.
- Estádio II-III:
 - EDA não é recomendada após tratamento trimodal, baixa recorrência local.
 - PET-CT ou TCs de tórax e abdome a cada 04-06 meses nos primeiros 12 meses e a cada 06-09 meses nos próximos 24 meses.
 - Valor de CEA e outros marcadores tumorais é incerto.

XIII. Referências:

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jan 8;70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>
3. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil (Ministério da Saúde). [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
4. Siewert JR, Ott K. Are Squamous and Adenocarcinomas of the Esophagus the Same Disease? *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2007 Jan;17(1):38–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053429606000798>
5. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Esophagus - 2020 [Internet]. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-giupper-esophagus-20-4100.pdf>
6. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers - NCCN Guideline Version 4.2020 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
7. Arnal MJD. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(26):7933. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7933.htm>
8. Meves V, Behrens A, Pohl J. Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. *Visc Med* [Internet]. 2015;31(5):315–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/439473>
9. Varghese TK, Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients With Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2013 Jul;96(1):346–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497513008722>

10. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) - Cancer Staging Manual, Eighth Edition 2017 [Internet]. Available from: www.cancerstaging.org
11. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, et al. Treatment Trends, Risk of Lymph Node Metastasis, and Outcomes for Localized Esophageal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014 Jul 16;106(7):dju133–dju133. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju133>
12. Crumley ABC, Going JJ, McEwan K, McKernan M, Abela J-E, Shearer CJ, et al. Endoscopic mucosal resection for gastroesophageal cancer in a U.K. population. Long-term follow-up of a consecutive series. *Surg Endosc* [Internet]. 2011 Feb 10;25(2):543–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-010-1213-9>
13. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K, Toh U, Tanaka Y, et al. Optimum Treatment Strategy for Superficial Esophageal Cancer: Endoscopic Mucosal Resection versus Radical Esophagectomy. *World J Surg* [Internet]. 2001 Apr 20;25(4):424–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002680020053>
14. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 31;366(22):2074–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1112088>
15. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Mar;15(3):305–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514700282>
16. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson, Jr JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer. *JAMA* [Internet]. 1999 May 5;281(17). Available from:

- <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.17.1623>
17. Roth JA. Treatment of esophageal cancer: does surgery make the cut? *Gastrointest Cancer Res* [Internet]. 2007 Sep;1(5):207–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262711>
 18. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra. *Lancet* [Internet]. 2019 May;393(10184):1948–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618325571>
 19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jul 6;355(1):11–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055531>
 20. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* [Internet]. 2005 Jun;92(11):1976–83. Available from: <http://www.nature.com/articles/6602572>
 21. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 1;29(13):1715–21. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.33.0597>
 22. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2009 Apr;20(4):666–73. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419407205>
23. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jan 3;358(1):36–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa073149>
 24. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, et al. Phase II Trial of Weekly Irinotecan Plus Cisplatin in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Oct;17(10):3270–5. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.10.3270>
 25. Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA, Ansari RH, Kasza K, Szeto L, et al. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* [Internet]. 2005 Aug;16(8):1320–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419549444>
 26. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, Graeven U, König M, Schmiegel W. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 1998 Aug;78(4):511–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc1998524>
 27. Kojima T, Muro K, Francois E, Hsu C-H, Moriwaki T, Kim S-B, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Feb 1;37(4_suppl):2–2. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.2
 28. Albertsson M, Johansson B, Friesland S, Kadar L, Letocha H, Frykholm G, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* [Internet]. 2007 Sep 21;24(4):407–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-007-0028-6>
 29. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the

- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer [Internet]. 2011 Oct;47(15):2306–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911003960>
30. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Ann Oncol [Internet]. 2007 May;18(5):898–902. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419420267>
31. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol [Internet]. 2008 Mar 20;26(9):1435–42. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.13.9378>
32. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2010 Aug;376(9742):687–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361061121X>
33. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2014 Oct;15(11):1224–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514704206>
34. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2014 Jan;383(9911):31–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613617195>

35. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, Bridgewater JA, Wadsley J, Coxon FY, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 May 20;31(15_suppl):4023–4023. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4023
36. Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal Cancer: A Critical Evaluation of Systemic Second-Line Therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Dec 10;29(35):4709–14. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.36.7599>

Real Hospital Português

Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Câncer Gástrico

I. Epidemiologia

- É o 5º câncer mais frequentemente diagnosticado e a 3ª principal causa de morte por câncer em todo o mundo (ocupa a 3ª posição junto com o câncer de pâncreas)¹.
- Cerca de 27.600 pacientes serão diagnosticados em 2020 nos Estados Unidos, com mortalidade estimada de 11.010 mortes².
- Nas últimas décadas, houve diminuição da incidência em todo o mundo².
- Para o Brasil, estimam-se, para cada ano do triênio 2020-2022, 13.360 casos novos de câncer de estômago entre homens e 7.870 nas mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 12,81 a cada 100 mil homens e 7,34 para cada 100 mil mulheres³.

II. Fatores de risco⁴

- Gastrite crônica, úlcera gástrica, pólipos adenomatosos, metaplasia intestinal.
- Infecção pelo *Helicobacter pylori* e pelo vírus Epstein Barr.
- Álcool e tabaco.
- Fatores dietéticos (consumo de sal e conservantes, compostos nitrosos, obesidade).
- Fatores ambientais (exposições ocupacionais, nível sócio econômico).
- Fatores genéticos/hereditários.

III. Patologia – classificação da oms⁵

- Tumores epiteliais
- Neoplasia intra-epitelial – adenoma.
- Carcinoma.
- Adenocarcinoma.
 - Tipo intestinal

- Tipo difuso
 - Adenocarcinoma papilar.
 - Adenocarcinoma tubular.
 - Adenocarcinomamucinoso.
 - Carcinoma em anel de sinete.
 - Carcinoma adenoescamoso.
 - Carcinoma de células escamosas.
 - Carcinoma de pequenas células.
 - Carcinoma indiferenciado.
 - Outros.
 - Neoplasia neuroendócrina.
- Tumores não epiteliais
- Leiomioma.
 - Schwanoma.
 - Tumor de células granulares.
 - Tumor glômico.
 - Leiomiossarcoma.
 - Tumor do estroma gastrointestinal
 - Benigno
 - Potencial maligno incerto
 - Maligno
 - Sarcoma de Kaposi.
 - Outros.
- Linfomas malignos
- Linfoma de células B da zona marginal do tipo MALT.
 - Linfoma de células do manto.
 - Linfoma difuso de grandes células B.
 - Outros.

IV. Manifestações clínicas⁶

- Perda de peso
- Dor abdominal
- Disfagia (se tumor proximal)
- Náuseas
- Saciedade precoce
- Massa abdominal palpável
- Obstrução da saída gástrica (se tumor distal)
- Nódulo de Virchow, nódulo da irmã Mary Joseph e nódulo de Irish
- Ascite
- Síndromes paraneoplásicas: queratoses seborreicas difusas (sinal de Leser-Trelat), acantose nigricans, anemia hemolítica microangiopática, nefropatia membranosa, estados de hipercoagulabilidade (síndrome de Trousseau).

V. Fatores prognósticos

- Subtipo molecular (sendo o genomicamente estável o de pior prognóstico e o associado ao EBV o de melhor prognóstico)⁴⁵.
- Fatores prognósticos após ressecção cirúrgica: estadiamento TNM avançado, tipo histológico difuso, margens cirúrgicas comprometidas, idade avançada e sexo masculino⁷.

VI. Diagnóstico

- Endoscopia digestiva alta.
- Biopsia de qualquer lesão suspeita.
- Estudos com bário: útil em casos de suspeita de limite plástica.⁶

VII. Exames de estadiamento

- TC de tórax, abdome e pelve.
- PET/CT em caso de doença localmente avançada.
- USG endoscópica se nenhuma evidência de doença metastática.
- Laparoscopia perioperatória com coleta de lavado peritoneal nos paciente candidatos à cirurgia (exceto naqueles com tumores T1-2N0 diagnosticado pela USG endoscópica).

- Biópsia de lesões metastáticas como indicado clinicamente.
- Status do HER-2, proteínas de gene de reparo (MMR) e PD-L1 por CPS em caso de doença metastática:
 - Mínimo de quatro fragmentos⁹;
 - Fixação com formalina neutra tamponada a 10% em menos de 6h da coleta e manter fixação por menos de 10 dias¹⁰.
- CEA, CA 19.9 e CA 125.
- Hemograma e bioquímica.

VIII. Estadiamento clínico – TNM (AJCC 2017)¹¹

- Tumor primário (T)
 - TX: Tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0: Não há evidência de tumor primário.
 - Tis: Carcinoma in situ: tumor intra-epitelial sem invasão da lâmina própria.
 - T1: Tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.
 - T1a: Tumor invade lâmina própria e camada muscular da mucosa
 - T1b: Tumor invade submucosa
 - T2: Tumor que invade muscular própria.
 - T3: Tumor penetra tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritônio visceral ou estruturas adjacentes.
 - T4: Tumor invade serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes.
 - T4a Tumor invade serosa (peritônio visceral)
 - T4b do tumor invade estruturas adjacentes
- Linfonodos regionais (N)
 - NX: Linfonodo regional (s) não pode ser avaliado.
 - N0: Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
 - N1: Metástase em 1-2 nódulos linfáticos regionais.
 - N2: Metástase em 3-6 nódulos linfáticos regionais.
 - N3: Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais.
 - N3a: Metástase em 7-15 linfonodos regionais
 - N3b: Metástase em 16 ou mais linfonodos regionais

- Metástases à distância (M)
- M0: Sem metástase à distância.
- M1: Metástase à distância.

Agrupamento(TNM)	Sobrevida em 5 anos¹¹
0: TisN0M0	77%
I: T1-2N0M0	57,4% - 70,8%
IIA: T1-2N1-3M0	32,8% - 45,5%
IIB: T3-4aN0M0	32,8%
III: T3-4aN1-3M0	14% - 19,8%
IVA: T4bNqM0	9,2%
IVB: TqNqM1	4%

XI. Tratamento

DOENÇA LOCALIZADA

- **Estadio pTis-T1aN0M0**
 - Pacientes não candidatos à cirurgia: mucosectomia.
 - Candidatos à cirurgia: mucosectomia ou ressecção cirúrgica.
 - Se ressecção R0 – seguimento.

- **Estadio pT1bN0M0**
 - Ressecção cirúrgica.
 - Se ressecção R0 – seguimento.

- **Estadio T2-4qNM0 (tumores potencialmente ressecáveis pela laparoscopia de estadiamento)**

Considerar quimioterapia peri-operatória :

- FLOT – Docetaxel 50 mg/m² IV no D1, 5-FU 2600 mg/m² IV em 24h no D1, leucovorin 200 mg/m² IV no D1, e oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1, a cada duas semanas por 04 ciclos pré e 4 ciclos pós cirurgia.¹³
 - Alternativa 1: ECF: Epirrubicina 50 mg/m², IV, D1; Cisplatina 60 mg/m², IV, D1; 5-FU 200 mg/m²/dia, IV, IC por 3 semanas, a cada 3 semanas por 3 ciclos pré e 3 ciclos pós cirurgia¹²
 - Alternativa 2: EOX – Epirrubicina 50 mg/m² IV no D1, Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 e Capecitabina 1250 mg/m²/dia VO em duas tomadas D1-D21, a cada três semanas por 3 ciclos pré e 3 ciclos pós cirurgia¹⁴
 - Alternativa 3: CF – 5-FU 800 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h diariamente do D1 ao D5 e Cisplatina 75–80 mg/m² IV no D1, a cada 28 dias por 3 ciclos pré e 3 ciclos pós cirurgia¹⁵.
- Ressecção cirúrgica – Princípios:⁷
 - Ressecção cirúrgica completa por laparotomia ou laparoscopia, com margens de 4 cm ou mais e dissecação dos linfonodos adjacentes e dos principais troncos arteriais. Pacientes com comprometimento de órgãos adjacentes, como baço e pâncreas, poderão se beneficiar de ressecção alargada.
 - Gastrectomia total para tumores proximais e parcial para tumores distais.
 - Extensão da dissecação dos linfonodos: D2 – objetivo de dissecar pelo menos 15 linfonodos.
 - Citorredução e quimioterapia intraoperatória poderão ser oferecidas para casos de exceção após discussão multidisciplinar e de preferência em protocolos de estudo.
 - Indicadores de irresssecabilidade:
 - Presença de metástase a distância ou envolvimento peritoneal;
 - Invasão de estruturas vasculares importantes (p.ex. aorta, comprometimento ou oclusão da artéria hepática ou tronco celíaco);
 - Gânglios linfáticos fora do campo cirúrgico;
 - Resultados após a cirurgia para pacientes que receberam QT pré-operatória:
 - Se ressecção R0 – Seguir esquema de quimioterapia perioperatória.

- Se ressecção R1 – Quimiorradioterapia baseado em fluoropirimidinas (ver abaixo).
 - Se ressecção R2 – Quimiorradioterapia baseado em fluoropirimidinas (ver abaixo) ou manejo paliativo.
- Resultados após a cirurgia para pacientes que não receberam QT pré-operatória:
 - Se ressecção R0 e estadio patológico T2-4N0 com dissecação linfonodal D2: Considerar quimioterapia exclusiva com XELOX ou XP (ver esquemas de QT para câncer gástrico avançado) OU quimiorradioterapia em casos selecionados.
 - Se ressecção R0 e estadio patológico qTN+ OU dissecação linfonodal menor que D2, considerar quimiorradioterapia:
 - Quimiorradioterapia adjuvante iniciado entre a 3^a e 6^a semana do pós-operatório:
 - LD-leucovorin 20 mg/m² IV em *bolus* seguido de 5-FU 425 mg/m² IV em bolus do D1 ao D5. A partir do D28, radioterapia com 4500 cGy, por 5 semanas, associado a LD-leucovorin 20 mg/m² IV em bolus seguido de 5-FU 400 mg/m² IV em bolus, por 4 dias na 1^a semana de RT e por 3 dias na 5^a semana de RT. Um mês após o fim da RT, mais dois ciclos adicionais de LD-Leucovorin 20 mg/m² IV em bolus seguido de 5-FU 425 mg/m² IV em bolus do D1 ao D5 a cada quatro semanas¹⁶.
 - Modificações do esquema acima recomendadas devido toxicidade:
 - 01 ciclo antes e 02 depois da quimiorradioterapia com Capecitabina 1500–2000 mg/m²/dia VO em duas tomadas do D1-D14, a cada 28 dias.¹⁷
 - 01 ciclo antes e 02 depois da quimiorradioterapia com Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 e D15 OU D1-D2 e D15-D16 + Fluorouracil 400 mg/m² IV em bolus no D1 e D15 OU D1-D2 e D15-D16 + Fluorouracil 600 mg/m² IV em infusão contínua durante 22h do D1-D2 e do D15-D16, a cada 28 dias.¹⁸
 - Alternativa 1: Capecitabina 1650 mg/m²/dia nos dias de RT.¹⁹
 - Alternativa 2: Se radioterapia não é possível e não foi feito quimioterapia perioperatória, considerar quimioterapia adjuvante

exclusiva com XELOX (capecitabina 2000mg/m²/dia VO dividida em duas tomadas por 14 dias e oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1, a cada 3 semanas por 8 ciclos).²⁰

- Se ressecção R1: Quimiorradioterapia
 - Se ressecção R2: Quimiorradioterapia ou manejo paliativo como clinicamente indicado.
- Princípios da radioterapia:
 - Dose: 45 a 50,4 Gy.
 - Técnicas: IMRT ou RT conformada.
 - Alvo: estômago residual e leito tumoral ressecado, coto cirúrgico e anastomose, definidos com base em imagem pré-operatória e colocação de grampos cirúrgicos.²⁰
 - Linfonodos: pequena e grande curvatura; eixo celíaco incluindo pancreaticoduodenal; suprapancreatico, baço e porta hepática; paraesofágico/mediastino inferior para lesões proximais.²¹
 - **Doença irresssecável em pacientes com bom PS (cT4 ou cN3M0):**
 - Quimiorradioterapia pré-operatória à base de fluoropirimidinas ou taxanos ou quimioterapia exclusiva:
 - Esquemas de QT concomitante a radioterapia:
 - Paclitaxel 50 mg/m² IV no D1 + Carboplatina AUC 2 IV no D1 semanalmente por 5 semanas.²²
 - Cisplatina 75–100 mg/m² IV no D1 e D29 + Fluorouracil 750–1000 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h diariamente do D1-D4 e D29-D32, em ciclos de 35 dias.²³
 - Cisplatina 30 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1600 mg/m²/dia VO dividido em duas tomadas do D1-D5, semanalmente por 05 semanas.²⁴
 - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1, D15 e D29 por 3 doses + Capecitabina 1250 mg/m²/dia VO dividido em duas tomadas do D1-D5 por 5 semanas.²⁵
 - Favorecemos a adição de trastuzumabe 8 mg/kg EV (dose de ataque), seguido por 6 mg/kg EV, a cada 21 dias, em combinação com os regimes de quimioterapia nos pacientes com hiperexpressão de HER-2⁸.

- Pembrolizumabe 200 mg EV, a cada 3 semanas (ou 400mg EV, a cada 6 semanas) pode ser considerado em pacientes que não toleram a quimioterapia e têm PD-L1 com CPS ≥ 1 .
- Reestadiamento (TC de tórax, abdome e pelve, hemograma e perfil bioquímico, PET/CT como clinicamente indicado, laparoscopia).
- Doença ressecável e clinicamente operável → cirurgia
- Doença irressecável / clinicamente inoperável / metástase a distância: Manejo paliativo.
- Doença irressecável pela laparoscopia de estadiamento em pacientes não candidatos à cirurgia:
 - Quimiorradioterapia à base de fluoropirimidinas ou taxanos (definitiva) ou manejo paliativo com quimioterapia sistêmica.

DOENÇA METASTÁTICA OU LOCALMENTE AVANÇADA (onde terapia local não é indicada)

- **Considerações:**
 - Se KPS $\geq 60\%$ ou ECOG ≤ 2 : Terapia sistêmica e cuidados de suporte.
 - Preferir regimes com duas drogas pela menor toxicidade.
 - Reservar três drogas apenas para pacientes com bom PS, sem comorbidades e com acesso à avaliação de toxicidade frequente.
 - Trastuzumab deve ser adicionado a quimioterapia de primeira linha para adenocarcinoma que hiperexpressam HER-2 (3+ na IHQ ou 2+ com FISH positivo). Evitar uso concomitante com antraciclinas. Dose: 8mg/Kg (ataque) e 6mg/Kg IV a cada 21 dias nos ciclos subsequentes⁸.
 - Pembrolizumabe 200 mg EV, a cada 3 semanas (ou 400mg EV, a cada 6 semanas) pode ser considerado em pacientes que não toleram a quimioterapia e têm PD-L1 com CPS ≥ 1 e MSI-H⁴⁷.

- **1ª Linha:**

- **Doublets:**

- FOLFOX: Oxaliplatina 85 mg/m² IV por 02 horas no D1, Leucovorin no D1 e 5-FU 400 mg/m² *bolus* IV D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² IV durante 46 horas em infusão contínua a cada 02 semanas.³⁵
- FLO: Leucovorin 200 mg/m² + Oxaliplatina 85 mg/m²+ 5-FU 2600 mg/m² em infusão contínua por 24h a cada 14 dias.³⁶
- XELOX: Oxaliplatina 130 mg/m² IV em 02 horas no D1 + Capecitabina 1700 mg/m² VO dividido em 02 tomadas por 14 dias a cada 21 dias.³¹
- FOLFIRI: Irinotecano 180 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em *bolus* no D1 + 5-FU 1200 mg/m² IV em infusão contínua durante 24hdiariamente no D1 e D2 a cada 14 dias.³²
- Docetaxel 75 mg/m² IV no D1 + Carboplatina AUC 6 IV no D2 + 5-FU 1200 mg/m² IV em infusão contínua durante 24hdiariamente do D1-D3 a cada 21 dias.³¹
- CF: Cisplatina 75 mg/m² IV no D1 + 5-FU 1000 mg/m² IV em infusão contínua diariamente do D1-D5 a cada 28 dias.³³
- XP: Cisplatina 80 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 2000 mg/m²/diaVOdividido em duas tomadasdo D1-D14 a cada 21 dias.³⁴
- Carbo + Taxol: Carboplatina AUC 5 IV no D1 + Paclitaxel 200 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias.³⁷

- **Triplets:**

- FLOT: Docetaxel 50 mg/m² IV no D1 +Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + 5-FU 1200 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h no D1 a cada 14 dias.³⁰
- ECF: Epirrubicina 50 mg/m² IV no D1 + Cisplatina 60 mg/m² IV no D1 + 5-FU 200 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h diariamente do D1-21 a cada 21 dias.²⁶
- Modificações do regime ECF:
 - EOX: Epirrubicina 50 mg/m² IV no D1 + Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 625 mg/m² VO 02x/dia do D1-D21 a cada 21 dias.²⁷

- EOF: Epirrubicina 50 mg/m² IV no D1 + Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + 5-FU 200 mg/m² IV em infusão contínua durante 24 horas do D1-D21 a cada 21 dias.²⁷
- ECX: Epirrubicina 50 mg/m² IV no D1 + Cisplatina 60 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 625 mg/m² VO 02x/dia do D1-D21 a cada 21 dias.²⁷
- DCF: Docetaxel 75 mg/m² IV no D1, cisplatina 75 mg/m² IV no D1, 5-FU 750 mg/m² IV em infusão contínua por 24 horas do D1-D5 a cada 21 dias.²⁸
- Modificações do esquema DCF devido toxicidade:
 - DCF modificado: Docetaxel 40 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 1000 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h diariamente no D1 e D2 + Cisplatina 40 mg/m² IV no D3 a cada 14 dias.²⁹
- **2ª Linha ou mais (a depender da primeira linha e do PS):**
 - Ramucirumab 8mg/Kg D1 e D15 + Paclitaxel 80mg/m²IV no D1, D8 e D15 a cada 28 dias.³⁹
 - Docetaxel: 75-100mg/m² IV no D1 a cada 21 dias.⁴⁰
 - Paclitaxel: 80mg/m² IV no D1, D8 e D15 a cada 28 dias OU 80 mg/m² semanalmentecom ciclos de 28 dias OU 135-250 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias ^{41, 42, 43}
 - Irinotecano: 250 a 350 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias^{41, 42, 43}
 - Ramucirumab isolado: 8mg/kg a cada 2 semanas.⁴⁴
 - Em pacientes com tumores portadores de alta instabilidade de microssatélite (MSI-H), independentemente da linha de terapia usada, e naqueles com tumor PDL-1 positivo (CPS ≥ 1) e expostos a duas ou mais linhas de tratamento sem uso prévio de inibidores de checkpoint, recomendamos monoterapia com pembrolizumabe, 200 mg EV a cada 3 semanas (ou 400mg a cada 6 semanas) ⁴⁶.
 - Considerar *ClinicalTrial*.

- Sangramento: Cirurgia (gastrectomia em pacientes selecionados), Radioterapia anti-hemorrágica, embolização ou tratamento endoscópico.
- Obstrução: Cirurgia (gastrojejunostomia ou gastrectomia em pacientes selecionados), radioterapia externa, quimioterapia e procedimentos endoscópicos paliativos (dilatação com balão, colocação de stent enteral ou esofágico).
- Dor: Tratamento medicamentoso e Radioterapia antiálgica.
- Manejo de náuseas e vômitos.

VIGILÂNCIA PÓS-TRATAMENTO

- História e exame físico a cada 3-6 meses no 1º e 2º ano, em seguida, a cada 6-12 meses do 3º-5º ano, em seguida, anualmente.
- Endoscopia com cromoscopia a cada 03 meses para pacientes submetidos a mucosectomia e anual para os demais pacientes.
- Hemograma completo (CBC) e perfil bioquímico conforme indicação clínica.
- Imagens radiológicas conforme indicação clínica.
- Monitorar deficiência nutricional (vitamina B12 e ferro) em pacientes tratados cirurgicamente e tratar conforme indicado.

X. Referências

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin [Internet]. 2020 Jan 8;70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>.
3. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil (Ministério da Saúde). [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
4. Annie On On Chan, MD; Benjamin Wong, DSc, MD, PhD. Risk factors for gastric cancer. UpToDate. 2019. Disponível em: http://www.uptodate.com/online_

5. Classificação histológica dos tumores gástricos. Organização Mundial da Saúde.
6. Paul F Mansfield, MD. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. UpToDate. 2019.
7. Paul F Mansfield, MD. Surgical management of invasive gastric cancer. UpToDate. 2019.
8. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9742):687-697.
9. Sangjeong Ahn, Soomin Ahn, Michael Van Vrancken et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens. *Oncotarget*, Vol. 6, No. 35. Published: October 09, 2015.
10. Yoriko Yamashita-Kashima, Sei Shu, Keigo Yorozu, Kaoru Hashizume, et al. Importance of formalin fixing conditions for HER2 testing in gastric cancer: immunohistochemical staining and fluorescence in situ hybridization. *Gastric Cancer* (2014) 17:638–647.
11. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
12. David Cunningham, William H. Allum, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer – the MAGIC Trial. *N Engl J Med* 2006; vol. 355: 11-20.

13. Al-Batram SE, Homann N, Schmalenberg H et. Al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 suppl 15.
14. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92: 1976-1983.
15. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
16. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
17. Jansen EP, Boot H, Saunders MP, et al. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424-1428.
18. Andre T, Quinaux E, Louvet C, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007;25:3732-3738.
19. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273.

20. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012;379:315-321.
21. Woet. al.; Gastric LN Contouring Atlas; PRO 2012.
22. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
23. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J ClinOncol* 2008;26:1086-1092.
24. Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J ClinOncol* 2007;37:829-835.
25. Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest* 2009;27:193-200.
26. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J ClinOncol* 2002;20:1996-2004.
27. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
28. Overman MJ¹, Kazmi SM, Jhamb J, Lin E, Yao JC, Abbruzzese JL, Ho L, Ajani J, PhanA. Weekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as initial therapy for patients with advanced gastric and esophageal cancer.

29. Shah MA, Shibata S, Stoller RG, et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 4014.
30. Shankaran V, Mulcahy MF, Hochster HS, et al. Docetaxel, oxaliplatin, and 5-fluorouracil for the treatment of metastatic or unresectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: Preliminary results of a phase II study. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2009*:Abstract 47.
31. Elkerm YM, Elsaid A, AL-Batran S, Pauligk C. Final results of a phase II trial of docetaxel-carboplatin-FU in locally advanced gastric carcinoma [abstract] [abstract]. Presented at the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium 2008. Abstract 38.
32. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
33. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahmoud T. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216.
34. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
35. Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, et al. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as

first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:259.

36. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435.

37. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41

38. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/ or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347.

39. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.

40. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, et al. COUGAR-02: a randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 31, 2013.

41. Wesolowski R, Lee C, Kim R. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):903. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer.

42. Thallinger CM, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4709.

43. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, Sugimoto N, Shimodaira H, Tokunaga S, Moriwaki T, Esaki T, Nagase M, Fujitani K, Yamaguchi K, Ura T, Hamamoto Y, Morita S, Okamoto I, Boku N, Hyodo I. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination

chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438.

44. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.

45. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by The Cancer Genome Atlas project. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (15): 4441-9.

46. Fuchs CS, Doi T, Jang RW. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018; May 10;4(5).

47. Taberero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs CS, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jun 20;37(18_suppl):LBA4007–LBA4007. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA4007

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Neoplasia de cólon

I. Epidemiologia

- No mundo 1.096.601 novos casos em 2018 com 551.269 mortes¹.
- É o segundo câncer em incidência e o segundo em mortalidade ¹
- No Brasil, estimam-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.520 casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres ².
- É o segundo mais frequente em homens e em mulheres.²
- Predomina na quinta década de vida.⁴
- O aumento do screening e ressecção precoce de pólipos adenomatosos de cólon esquerdo vem determinando uma mudança na distribuição anatômica dessa neoplasia, com aumento do número de casos de câncer de cólon direito e ceco. ⁵
- Cerca de 95% dos casos são esporádicos.
- Em 20% dos pacientes a doença é metastática à apresentação.¹

II. Fatores de Risco ⁶

- Síndromes hereditárias (5% das neoplasias de cólon).
- História familiar.
- Doença inflamatória intestinal.
- Idade, média 70-75 anos.
- Sedentarismo.
- Obesidade e sobrepeso.
- Diabetes Melitus.
- Consumo de carnes vermelhas e processadas.
- Tabaco.

- Álcool.
- Terapia de deprivação de androgênio.

III. Fatores Protetores ⁷

- Atividade Física regular.
- Dieta rica em frutas, legumes e verduras
- Ingesta de fibras.
- Ingesta de peixe.
- Produtos derivados de cálcio.
- Ingesta de ácido fólico e vitamina B6.
- Níveis de vitamina D.
- Aspirina e outros agentes antiinflamatórios.
- Terapia de reposição hormonal pós menopausa.
- Estatinas.

IV. Síndromes Hereditárias relacionadas com Câncer colorretal: ^{61 62}

- Polipose Adenomatosa Familiar:
 - Síndrome autossômica dominante causada por mutações no gene APC, no cromossomo 5q21-q22.
 - Ocorre em aproximadamente 1 / 10.000 a 1 / 30.000 nascidos vivos, e é responsável por menos de 1% do total de cânceres colorretais nos Estados Unidos.
 - FAP clássica é caracterizada pela presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos colorretais.
 - Predomínio na segunda e terceira década de vida.
 - Câncer colorretal ocorre em praticamente 100% dos indivíduos não tratados até os 45 anos.
 - PAF atenuado é caracterizado por mais de 10 a 20 adenomas mas menos do que 100.
 - 80 % de risco de desenvolver câncer colorretal com uma idade média de 56 anos.
 - Diagnóstico de PAF deve ser suspeitado em indivíduos com > 10 a 20 adenomas colorretais cumulativos, ou uma história de adenomas em

combinação com manifestações extracolônicas associados com PAF, como por exemplo: adenomas duodenal/ampulares, tumores desmóides, neoplasia papilar da tireóide, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, cistos epidérmicos, ou osteomas).

- Mutações germinativas no gene APC são necessários para estabelecer o diagnóstico de FAP ou FAP atenuada.
- Síndrome de Lynch: ^{63 64}
 - Doença autossômica dominante causada por uma mutação em um dos vários genes de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) ou perda de expressão do MSH2.
 - Também conhecida como Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose. É responsável por 3% dos CCR, acometendo pacientes com idade média de 43 anos.
 - Maior prevalência de lesões em cólon direito e do subtipo histológico mucinoso com células em anel de sinete.
 - Caracteriza-se por um risco aumentado de câncer colorretal (CCR), além de maior risco de doenças malignas extracolônicas, sendo a mais comum destas o câncer de endométrio. Outros sítios incluem: ovário, estômago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, pelve renal e ureter, cérebro, pele (Síndrome de Muir Torre), mama, próstata e pâncreas.

V. Rastreamento⁶⁰

- Colonoscopia é o exame de eleição.
- Marcadores séricos (CEA, CA 19.9) não devem ser utilizados como rastreamento.
- Antes de iniciar rastreio com colonoscopias deve-se investigar o risco de CRC com os seguintes questionamentos:
 - Algum caso de câncer colorretal na família? Quantos casos e qual grau de parentesco destes familiares ? Parente de primeiro grau (genitores , irmãos ou filhos) ou segundo grau (avós , tios, primos ou sobrinhos).
 - Em que idade estes casos de câncer foram diagnosticados?

Orientações para rastreamento

- Na população de baixo risco iniciar o rastreio aos 50 anos. Se colonoscopia normal repetir avaliação a cada 10 anos.
- Risco aumentado com base em história familiar:
 - Um parente de primeiro grau diagnosticado em idade maior ou igual a 60 anos, com CCR ou um adenoma avançado (≥ 1 cm / displasia de alto grau ou histologia túbulo-vilosa) - rastreio com colonoscopia segue o preconizado para população geral – início aos 50 anos e repetir a cada 10 anos.
 - Um único parente de primeiro grau com CRC ou adenoma avançado antes dos 60 anos , ou dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer colorretal ou adenomas avançados em qualquer idade - rastreio com colonoscopia a partir dos 40 anos ou 10 anos antes diagnóstico do parente mais jovem. Repetir a cada cinco anos.
- O rastreio não deve ser recomendado para pacientes com uma expectativa de vida inferior a dez anos.
- Síndrome de Polipose adenomatosa familiar: ⁶⁴
 - Para portadores do gene APC (Síndrome de polipose adenomatosa familiar) ou familiares em situação de risco que não fizeram testes genéticos ou nas quais o teste genético foi pouco informativo deve ser oferecido uma sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia a cada 12 meses, com início em torno de 10 a 12 anos e continuando até 40 anos de idade se exames forem negativo.
 - Proctocolectomia total no início do diagnóstico se polipose profusa, múltiplos adenomas grandes (> 1 cm) , ou displasia de alto grau .
 - Pacientes com adenomas escassos e pequenos (<5 mm) podem ser seguidos por via endoscópica.
 - Os pacientes que se submeterem a proctocolectomia total, devem continuar a vigilância regular da bolsa ileal .

- Síndrome de Lynch: ^{63 64}
 - Rastreamento com colonoscopia a cada 1-2 anos, com início entre os 20 e 25 anos, ou dois a cinco anos antes da idade mais precoce do diagnóstico CRC na família, o que ocorrer primeiro.
 - Famílias com mutações MSH6 e PMS2, costumam ter um fenótipo atenuado, um menor risco de CRC e uma idade mais avançada no momento do diagnóstico do CRC. Nesses casos, o rastreamento colonoscopia pode começar dos 25 aos 30 anos ou dois a cinco anos antes do caso mais antigo de CRC na família (o que ocorrer primeiro) e repetida a cada um a dois anos.

VI. Quadro Clínico ⁸

- Variável
 - Sintomas subagudos: sangramento retal, dor abdominal, anemia.
 - Quadro clínico emergencial: obstrução intestinal, peritonite e hemorragia digestiva baixa.
 - Diagnóstico ocasional através de exames de rastreamento em pacientes assintomáticos.

VII. Diagnóstico ⁹

- Colonoscopia com biópsia de lesões suspeitas.
- Marcadores tumorais (CEA, Ca19.9) não tem valor para diagnóstico.¹⁰
- CEA pode ter valor prognóstico em pacientes recém diagnosticados e no seguimento clínico.

VIII. Patologia ¹²

- Carcinoma é a histologia mais frequente.
- Outros tipos: neuroendócrinos, hamartomas, linfomas, tumores mesenquimais.
- Critérios fundamentais que devem ser incluídos na descrição da biópsia da peça cirúrgica:
 - Grau da neoplasia, espessura da penetração e extensão a órgãos adjacentes, número de linfonodos regionais envolvidos, status das

margens proximal, distal e radial, invasão linfovascular, invasão perineural.

- Citoqueratina 20 (CK20) e CDX2 são os dois marcados de imunohistoquímica mais sensíveis e específicos para neoplasia de cólon e reto.¹³

IX. Fatores de mau prognóstico ^{14,108}

- Extensão do tumor local.
- Linfonodos regionais comprometidos.
- Metástases a distância.
- Menos de 12 linfonodos ressecados.
- Invasão linfovascular.
- Invasão perineural.
- Níveis elevados de CEA (Antígeno carcinoembrionário) no pré operatório.
- Perfuração ou obstrução intestinal.
- Mutação V600 do BRAF.
- Mutações nos códons 12 e 13 do KRAS.
- CDX2 negativo

Obs: Deficiência de *mismatch repair*, responsável por vários erros de codificação do DNA, ocasionando a instabilidade de microssatélites, é um fator de melhor prognóstico. Esse grupo de pacientes parece não se beneficiar de quimioterapia adjuvante baseada e 5-fluoracil isolado.

X. Exames de estadiamento¹¹

- Exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal).
- Colonoscopia para avaliação local.
- Tomografia de tórax e abdome total com contraste.
- PET-CT quando disponível e principalmente em neoplasias de cólon com metástases isoladas em pulmão ou fígado, para definir candidatos a ressecção de metastasectomia.

XI. Estadiamento – TNM (AJCC 2017)¹¹

- Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - Tis: intraepitelial ou invade lâmina própria.
 - T1 Tumor invade submucosa.
 - T2 tumor invade muscular própria.
 - T3 tumor se infiltra através da muscular própria até os tecidos periclorretais.
 - T4a tumor penetra a superfície do peritônio visceral.
 - T4b tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.

- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em 01 a 03 linfonodos regionais.
 - N1a metástase em 01 linfonodo regional.
 - N1b metástases em 2 a 3 linfonodos regionais.
 - N1c tumor invade subserosa, mesentério ou tecidos periclorônicos não peritonealizados sem linfonodos regionais.
 - N2 metástases em 04 ou mais linfonodos regionais.
 - N2a metástase em 04 a 06 linfonodos regionais.
 - N2b metástases em 07 ou mais linfonodos regionais.

- Metástases à distância (M)
 - M0: Sem metástase à distância
 - M1: Metástase à distância
 - M1a: Metástase em um órgão (fígado, pulmão, ovário, linfonodo não regional).
 - M1b: Metástase em mais de um órgão/localização sem metástase peritoneal
 - M1c: Metástase peritoneal associada ou não a metástase em outros órgãos.

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0 T2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T4aN0M0
IIC	T4bN0M0
IIIA	T1-2N1/N1cM0 T1N2aM0
IIIB	T3-T4aN1/N1cM0 T2-T3N2aM0 T1-T2N2bM0
IIIC	T4aN2aM0 T3-T4aN2bM0 T4bN1-2M0
IVA	qqTqqNM1a
IV B	qqTqqNM1b
IV C	qqTqqNM1c

XII. Tratamento

RESSECÇÃO CIRÚRGICA NA DOENÇA LOCALIZADA - PRINCÍPIOS DA CIRURGIA.¹⁵

- Principais alvos da cirurgia: a remoção completa do tumor com principais pedículos vasculares, e drenagem linfática do segmento do cólon afetado.
- Colectomia aberta x Laparoscópica. Não há diferenças na recorrência local e sobrevida global. Se cirurgião capacitado, ausência de complicações agudas e cirurgias abdominais prévias, preferir videolaparoscopia. ¹⁵
- Margens cirúrgicas proximal e distal devem ter pelo menos 5 cm de distância do tumor. ¹⁶
- Existe uma forte correlação entre o número de linfonodos avaliados após a ressecção cirúrgica e sobrevida. Recomenda-se que pelo menos 12 linfonodos sejam ressecados e avaliados. ^{15, 16}
- Cirurgia padrão: Colectomia parcial com linfadenectomia.
- Colectomia subtotal ou total pode ser indicada em casos de neoplasias sincrônicas nos lados direito e esquerdo do cólon.

RESSECÇÃO CIRÚRGICA – MANEJO DO CARCINOMA POLIPÓIDE.¹⁷

- É definido como uma neoplasia que invade submucosa (pT1) ou neoplasia in situ (pTis).
- Tratamento pode ser realizado por ressecção endoscópica.
- Recomenda-se marcar o local do pólipó após polipectomia.
- Se fatores prognósticos favoráveis como margens de ressecção negativas, grau 1 e 2, ausência de invasão angiolinfática, nenhuma abordagem adicional precisa ser realizada.
- Se fragmentação do pólipó ressecado, fatores de mau prognóstico, margens comprometidos, histologia desfavorável indica-se ressecção segmentar do cólon com remoção de linfonodos em bloco.
- Polipectomia adequada tem margem de ressecção maior ou igual a 2 mm. Margem menor que 2mm é considerada positiva.
- Submeter todos os pacientes a nova colonoscopia a procura de pólipós sincrônicos após ressecção.
- Não há indicação de quimioterapia adjuvante.
- Em casos de pólipós classificados como Haggitt 4 ou Sm3 da classificação de Kudo, o risco de metástase linfonodal é alto podendo atingir 12-25% e não recomendamos ressecção endoscópica.

TRATAMENTO: QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE:

- Quando indicada, a quimioterapia adjuvante deve ser indicada logo após a recuperação cirúrgica. De preferência até 06 a 08 semanas após o procedimento.²⁹
- Estádio I - não há indicação de quimioterapia adjuvante.
- Estádio II- Benefício duvidoso.^{18 19 20}
 - Baixo risco e/ou com instabilidade de microssatélite não há indicação de quimioterapia adjuvante.
 - Sugerimos quimioterapia adjuvante por 6 meses se ausência de instabilidade de microssatélite e fatores de alto risco: tumor primário T4, com células em anel de sinete, pobremente diferenciados, menos de 12 linfonodos ressecados, perfuração ou obstrução intestinal,

invasão angiolinfática, invasão perineural e/ou margens comprometidas ou indeterminadas.

- Fluoropirimidina oral: capecitabina, 2.000 mg/m² VO, em 2 tomadas, do D1 ao D14, a cada 3 semanas, por 8 ciclos. ¹⁰⁹
- Regime do Roswell Park – DL-leucovorin, 500 mg/m² (ou L-leucovorin, 250 mg/m²)*EV, por 2 h, seguido de 5-FU, 500 mg/m² EV, 1 h após o início de leucovorin, 1x/semana, por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 ciclos.
- LV5FU2 - composto de DL-leucovorin, 200 mg/m² (ou L-leucovorin, 100 mg/m²)*, em 2 h de infusão, seguido por 5-FU, 400 mg/m² bolus, e 600 mg/m², em 22 h de infusão contínua, por 2 dias, a cada 14 dias, por 12 ciclos. ¹⁰⁷
- Não há vantagens em adicionar oxaliplatina ao esquema de quimioterapia nos pacientes estágio II (se MSS ou MSI-L).^{21 22 23}
- Se instabilidade de microssatélite e fatores de alto risco, não há consenso quanto a conduta a ser realizada. Deveremos avaliar individualmente cada caso. ^{21 22 23 24 25 26}
- Apesar de conhecido fator de mau prognóstico, pesquisa da mutação do BRAF ainda não é rotineiramente usada para indicação do tratamento adjuvante no estágio II.
- Estádio III- quimioterapia adjuvante.^{18 19}
 - Primeira escolha:
 - mFOLFOX 6 – Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-Fluoracil 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 5-Fluoracil 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias por 06 meses. ^{22 23}
 - XELOX (CAPOX) - capecitabina, 2.000 mg/m²/dia, divididos em 2 tomadas, a cada 12 horas (meia hora após o café e o jantar), por 14 dias e oxaliplatina, 130 mg/m² EV, no D1, a cada 3 semanas por 8 ciclos.

- Se contraindicação a oxaliplatina:
- Regime Roswell Park-Leucovorin 500 mg/m² em infusão de 02 horas + 5-FU 500 mg/m² IV em bolus no D1, semanalmente, por 06 semanas, a cada 08 semanas por 04 ciclos³⁰.
- Esquema De Gramont modificado- Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU em bolus 400 mg/m² no D1, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 02 semanas.³¹
- Para idosos acima de 70 anos a adição de oxaliplatina ao regime de quimioterapia adjuvante, mesmo no estágio III, parece não adicionar benefício.
- Para pacientes com T1-T3N1 tratados com XELOX (CAPOX) é possível oferecer apenas 03 meses de tratamento. Análise conjunta de 06 *trials* randomizados sugere que não há inferioridade de 03 meses de CAPOX em relação a 06 meses de FOLFOX ,em termos de sobrevida livre de doença, nesse subgrupo de pacientes e com menos toxicidade neurológica¹⁰¹.

TRATAMENTO – DOENÇA METASTÁTICA IRRESSECÁVEL.

- Pesquisar status de mutação do RAS e BRAF, que permite selecionar a estratégia de uso dos anticorpos anti-EGFR. ^{32 33}
 - Cerca de 50% dos pacientes com neoplasia de cólon metastática apresentam RAS mutado.
 - Pacientes cujos tumores são RAS do tipo selvagem podem se beneficiar da adição de anticorpos monoclonais anti -EGFR (cetuximab ou panitumumab) ao esquema de quimioterapia^{32 33}.
 - Presença de RAS mutado confere resistência a terapia Anti-EGFR.
- O uso do bevacizumabe, anticorpo anti-VEGF, está indicado no ECIV e independe do status mutacional do RAS. ^{34 41}
- A presença da mutação do BRAF (5 – 10% dos pacientes e que exclui a mutação do RAS) confere pior prognóstico .^{103 -104}
- Crescentes evidências sugerem que a mutação BRAF V600E confere resistência aos anti-EGFR. Não sendo recomendado portanto, a utilização do anti-EGFR nesse cenário.¹⁰³⁻¹⁰⁴

- Até o momento, não há consenso sobre qual a melhor sequência de regimes quimioterápicos e anticorpos monoclonais a ser utilizada.
- Preferir terapias com duas drogas na primeira linha do tratamento. ^{35 36}

REGIMES QUIMIOTERÁPICOS DE PRIMEIRA LINHA:

- Pacientes com instabilidade de microsatélite (MSI) independente do RAS:
 - Pembrolizumabe 200mg, IV a cada 3 semanas (ou 400mg a cada 6 semanas). ¹¹⁰
- Regimes recomendados se **RAS mutado**:
 - mFOLFOX6 com ou sem Bevacizumab - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV no D1 a cada 02 semanas. ^{37 38 39 40 41}
 - FOLFIRI com ou sem Bevacizumab – Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46horas com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas. ^{37 38 39 40 41}
 - XELOX com ou sem bevacizumabe – Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1000 mg/m² via oral 02 vezes ao dia de D1-D14 a cada 03 semanas com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas. ⁶⁴
 - FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe- irinotecano 165mg/m² IV em 60 min D1 + oxaliplatina 85mg/m² IV em 2h D1 + Leucovorin 400mg/m² IV D1 + 5- Fluoruracil 3.200mg/m² IV em BIC em 48h com ou sem bevacizumabe 5mg/kg IV a cada 2 semanas. ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶
 - Se idosos frágeis e/ou baixo PS e RAS mutado:⁶⁵
 - Esquema De Gramont modificado - Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU em bolus 400 mg/m² no D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² em ifusão contínua por 46horas a cada 02 semanas com ou sem bevacizumabe. ³¹

- Capecitabina: 1250 mg/m² 02 x ao dia por 14 dias a cada 21 dias com ou sem bevacizumabe.⁴¹
 - Irinotecano isolado: 300 - 350 mg/m² IV a cada 03 semanas.⁶⁶
 - Bevacizumabe isolado: 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas.⁶⁷
 - Esquemas com oxaliplatina estão associados a piora da qualidade de vida.
- Pacientes devem ser tratados até resposta máxima ou toxicidade limitante.^{39 40}
- Nesses casos, dar sequência a terapia de manutenção com fluorpirimidina e bevacizumabe.
- Contraindicações ao uso do Bevacizumabe: Doença tromboembólica, feridas em cicatrização, hemorragia.⁴²
- Regime recomendado se **RAS selvagem/ BRAF selvagem**:
 - Até o momento não há evidência suficiente para que se estabeleça a melhor sequência de tratamento nesse cenário. Os diversos estudos não mostraram diferença em sobrevida baseado nas diferentes opções de sequenciamento do tratamento.⁴⁶
 - Estudos clínicos mostram que a origem do tumor , de acordo com a lateralidade, em cólon direito ou esquerdo tem implicação prognóstica e preditiva de resposta a terapia com anti-EGFR. Em nosso serviço temos baseado nossas escolhas no estudo da biologia tumoral e lateralidade e dessa forma, oferecemos na primeira linha terapia anti-EGFR em tumores de cólon esquerdo.^{99- 100}
 - Regimes sugeridos:
 - mFOLFOX6 com ou sem Bevacizumab - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV no D1 a cada 02 semanas.^{37 38 39 40 41}

- FOLFIRI com ou sem Bevacizumab – Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46 horas com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas.^{37 38 39 40 41}
- FOLFOX6 com ou sem Cetuximabe - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem Cetuximabe 400 mg/m² IV durante 02 horas no D1 e 250 mg/m² por 60 minutos semanal posteriormente ou 500 mg/m² durante 02 horas a cada 02 semanas.^{37 38 39 43 44}
- FOLFIRI com ou sem Cetuximabe– Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46 horas com ou sem Cetuximabe 400 mg/m² IV durante 02 horas no D1 e 250 mg/m² por 60 minutos semanal posteriormente ou 500 mg/m² durante 02 horas a cada 02 semanas.^{37 38 39 43 44}
- FOLFOX6 com ou sem Panintumumab - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem Panintumumab 06 mg/kg IV durante 60 minutos no D1 a cada 02 semanas.^{37 38 39 45}
- FOLFIRI com ou sem Panintumumab – Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46 horas com ou sem Panintumumab 06 mg/kg IV durante 60 minutos no D1 a cada 02 semanas.^{37 38 39 45}
- XELOX com ou sem cetuximabe – Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1000 mg/m² via oral 02 vezes ao dia de D1-D14 a cada 03 semanas Cetuximabe 400 mg/m² IV durante

02 horas no D1 e 250 mg/m² por 60 minutos semanal posteriormente ou 500 mg/m² durante 02 horas a cada 02 semanas.⁶⁴

- XELOX com ou sem panitumumabe – Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1000 mg/m² via oral 02 vezes ao dia de D1-D14 a cada 03 semanas com ou sem Panintumumab 06 mg/kg IV durante 60 minutos no D1 a cada 02 semanas.⁶⁴
- FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe- irinotecano 165mg/m² IV em 60 min D1 + oxaliplatina 85mg/m² IV em 2h D1 + Leucovorin 400mg/m² IV D1 + 5- Fluoruracil 3.200mg/m² IV em BIC em 48h com ou sem bevacizumabe 5mg/kg IV a cada 2 semanas .¹⁰⁵⁻¹⁰⁶
- Pacientes devem ser tratados até resposta máxima ou toxicidade limitante.⁴⁷
- É possível oferecer terapia de manutenção com fluoropirimidina isolada ou fluoropirimidina + bevacizumab (preferível), com benefício em sobrevida livre de progressão⁹⁸.
- Toxicidade cutânea a terapia com os anti-EGFR parece estar associada a melhores taxas de resposta.⁶⁸
- Se idosos frágeis e/ou baixo PS, RAS selvagem:^{69 70 71}
 - Esquema de Gramont modificado - Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU em bolus 400 mg/m² no D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² em ifusão contínua por 46 horas a cada 02 semanas com ou sem bevacizumabe, cetuximabe ou panintumumabe.³¹
 - Capecitabina: 1250 mg/m² 02 x ao dia por 14 dias a cada 21 dias com ou sem bevacizumabe, cetuximabe ou panintumumabe.⁴¹
 - Esquemas com oxaliplatina estão associados a piora da qualidade de vida.
 - Irinotecano isolado: 300 - 350 mg/m² IV a cada 03 semanas.
 - Bevacizumabe isolado: 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas

NOTA: Principal toxicidade dos anti-EGFR : reações cutâneas.⁶⁸

Grau 1	Erupções pápulo pustulares com poucos ou nenhum sintoma.
Grau 2	Erupções pápulo pustulares com sintomas moderados que podem ou não interromper atividades diárias.
Grau 3	Erupções severas, dolorosas, intoleráveis e com grande interferência nas atividades diárias

XIII. Tratamento:

Toxicidade Grau 1	Toxicidade Grau 2	Toxicidade Grau 3
Clindamicina tópica 2% + Hidrocortisona 1%	Clindamicina tópica 2% + Hidrocortisona 1%	Clindamicina tópica 2% + Hidrocortisona 1% e interromper tratamento
	Minociclina oral 100 mg 02 x/dia ou doxiciclina 100 mg 02x/dia	Minociclina oral 100 mg 02 x/dia ou doxiciclina 100 mg 02x/dia
		Considerar reescalamento da dose.

- **Regimes quimioterápicos após progressão:**
 - Para pacientes com bom PS o racional consiste em trocar os principais regimes de quimioterapia. Se paciente inicialmente tratados com FOLFOX oferecer FOLFIRI como segunda linha, enquanto que para aqueles tratados inicialmente com FOLFIRI , FOLFOX é geralmente oferecido.⁴⁸

- Adição de cetuximabe ou panitumumabe a um regime de quimioterapia à base de irinotecano , após falha de quimioterapia inicial contendo 5-FU é opção viável após progressão. ⁴⁹
- O uso de panitumumabe em doentes que progridem ao cetuximabe só deve ser realizado no contexto de ensaio clínico. ^{50 51}
- Pacientes que progridem a um regime de quimioterapia + bevacizumabe na primeira linha, podem manter o bevacizumab na segunda linha associado a outro regime quimioterápico⁵².
- Outras opções para aqueles que receberam regime baseado em oxaliplatina com ou sem bevacizumabe na primeira linha são:
 - Afibercept na dose de 4 mg/kg EV, combinado a FOLFIRI, a cada 2 semanas. ⁵³
 - FOLFIRI associado a ramucirumabe, na dose de 8 mg/kg EV, a cada 2 semanas. ⁵⁴
- Em pacientes com mutação BRAF V600E após progressão com 1 ou mais linhas de tratamento o esquema de escolha é:
 1. Cetuximabe 500 mg/m² EV (ou panitumumabe 6mg/kg), a cada 2 semanas, encorafenibe 300 mg VO ao dia e binimetinibe 45 mg VO, 2x/dia. ¹¹¹
 - Para tumores positivos para fusão de TRK favorecemos larotrectinibe 100mg via oral 2 x dia. ¹¹²

- **Tratamento de Terceira Linha**

- Regorafenib – Opção para pacientes previamente tratados com quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, agente anti-VEGF ou terapia anti- EGFR (se RAS selvagem).⁵⁵
- Dose- 160 mg por via oral uma vez ao dia por três semanas a cada 04 semanas.⁵⁵
- Se progressão após todas as linhas disponíveis e paciente ainda com bom PS, é possível expor o paciente a regimes utilizados previamente. Durante o tratamento prolongado os tumores podem recuperar a sensibilidade às drogas utilizadas anteriormente .
- Imunoterapia

- Cerca de 3 a 5% dos tumores colorretais metastáticos apresentarão instabilidade de microssatélite.
- Estudos de fase II recentes sugerem benefício da utilização de pembrolizumab (200mg EV a cada 3 semanas) ou nivolumab (3mg/kg a cada 2 semanas) ou ainda da combinação ipilimumab 1mg/kg + nivolumab 3mg/kg a cada 3 semanas por 04 ciclos seguido por manutenção com nivolumab 3mg/kg a cada 2 semanas, em segunda e terceira linha de tratamento em pacientes com instabilidade de microssatélite. Embora não se tenha ainda dados de estudo fase III a utilização de imunoterapia nesse cenário resultou em consideráveis taxas de resposta com alguns casos de respostas duráveis.^{98 102}.

XIV. Tratamento – doença metastática hepática ressecável.^{72 73 74 75}

- Acompanhamento com equipe multidisciplinar, envolver precocemente o cirurgião hepatobiliar.
- Se doença ressecável considerar duas abordagens possíveis:
 - Quimioterapia sistêmica- FOLFOX por 2-3 meses (sem associação de anticorpo monoclonal) seguida por cirurgia e quimioterapia adjuvante por 3- 4 meses.
 - Cirurgia seguida de quimioterapia.
- Recomenda-se a realização de PETCT e RM hepática pré-operatório.
- Para alguns pacientes com doença em estágio IV (particularmente aqueles com metástases limitadas ao fígado) o tratamento pode ser curativo.
- Taxa de mortalidade < 5% após ressecção das metástases hepáticas.
- No geral são considerados aptos a ressecção pacientes sem outras contra-indicações clínicas e que tenham, menos de quatro lesões em lobo único do fígado, com adequada função hepática prevista pós-ressecção e ausência radiológica de envolvimento da artéria hepática, vias biliares principais, veia porta assim como linfonodos celíacos e paraaórticos.⁵⁶
- Contra indicações relativas: mais de três lesões, distribuição bilobar (ou seja, tumor envolvendo todos os segmentos do hemi- fígado a esquerda e a direita), lesões nas quais não é possível obter margens de pelo menos 1cm, comprometimento de linfonodo portal e metástases extra-hepáticas.⁵⁷

- Contra indicações absolutas: evidência radiográfica de envolvimento da artéria hepática comum, ducto hepático, ducto biliar comum, veia portal principal; envolvimento hepático extenso (> 70 %) e reserva hepática pós-ressecção inadequada.

Quimioterapia Neoadjuvante - Terapia de conversão: ⁵⁹

- Para pacientes com doença limítrofe para ressecção indicar quimioterapia neoadjuvante.
- Independente do regime de quimioterapia escolhido, a duração do tratamento deve ser limitada. Realizar avaliação radiológica de resposta em intervalos de cerca de **seis semanas**. A cirurgia realizada logo que as lesões tornarem-se operáveis .
- A ressecção hepática deve ser realizada cerca de quatro semanas após a conclusão da quimioterapia e após seis a oito semanas, se uso de bevacizumabe.

XV. Tratamento – doença metastática pulmonar ressecável. ^{76 77 78}

- Acompanhamento conjunto com equipe de cirurgia torácica e pneumologia.
- Preferencialmente menos de 04 lesões pulmonares e adequada reserva pulmonar.
- Entre 04 a 06 lesões, indicação questionável.
 - Após ressecção pulmonar, iniciar tratamento adjuvante de consolidação por 06 meses.

XVI. Tratamento local não cirúrgico de metástases hepáticas isoladas. ^{79 80 81 82}

- Ablação tumoral com radiofrequência.
- Radioembolização (microesferas de yttrium-90).
- Quimioterapia Hepática Intra-arterial.
- Quimioembolização transarterial.
- Radioterapia externa. Limitada pela tolerância do parênquima hepática normal. Dose máxima aceitável: 35 Gys.
- Radioterapia estereotáxica.

XVII. Manejo do sítio primário em pacientes com metástases sincrônicas.^{83 84 85}

86 87 88 89 90

- Em geral, a escolha e sequência do tratamento é guiada pela presença ou ausência de sintomas do tumor primário e condições de ressecabilidade das metástases.
- Se doença sincrônica e sintomas do tumor primário (obstrução, sangramento, perfuração) priorizar inicialmente tratamento do tumor primário. Até mesmo pacientes com doença metastática irressecável são beneficiados para controle de sintomas. Ressecção do tumor primário num primeiro tempo seguido por quimioterapia e posterior metastasectomia.
- Se paciente não candidato a cirurgia (Baixo PS, comorbidades), métodos não cirúrgicos de palição (stent endoluminal ou ablação com laser) podem ser indicados.
- Se pacientes assintomáticos do tumor primário e metástases irressecáveis, indicação da cirurgia é controversa. Considerar risco e benefício do procedimento.
- Se metástases ressecáveis: Ressecção do primário concomitante a metastectomia X Hepatectomia seguida por ressecção do tumor primário num segundo tempo.

XVIII. Citorredução agressiva e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em casos de carcinomatose peritoneal.^{91 92 93 94}

- Até o momento sem definição de claro benefício.
- Recentemente o estudo de fase III PRODIGE 7 falhou em demonstrar benefício em SG com a associação de quimioterapia intra-peritoneal hipertérmica baseada em oxaliplatina à citorredução cirúrgica em pacientes com neoplasia de cólon e metástases exclusivamente peritoneais.
- Favorecemos em casos selecionados (bom índice de desempenho, índice de carcinomatose peritoneal (PCI) < 20 e passível de ressecção macroscópica completa dos implantes– CC0/CC1) citorredução cirúrgica isolada.

XIX. Vigilância pós-tratamento

- Estádio I

- Controvérsias quanto a estratégia de seguimento.
- Seguir mesma rotina do estágio II, III.
- Estádio II e III: ^{95 96 97}
 - História clínica e exame físico a cada três a quatro meses para os primeiros três anos e de seis em seis meses durante quarto e quinto ano.
 - Dosagem de nível do sérico antígeno carcinoembrionário (CEA) em cada visita de acompanhamento, pelo menos nos três primeiros anos.
 - Tomografia computadorizada (TC) do tórax anual, Tc de abdome e pelve a cada seis meses, podendo alternar com USG de abdome e raio X de tórax, por pelo menos três anos.
 - Colonoscopia perioperatória para detectar lesões sincrônicas , em seguida, repetir colonoscopia um ano após a primeira colonoscopia , e se normal , repetir com três e cinco anos, se resultados normais, manter a cada 5 anos.
- Estádio IV (Metástases ressecáveis):
 - História clínica e exame físico a cada três a quatro meses para os primeiros três anos e de seis em seis meses durante quarto e quinto ano .
 - Dosagem de nível do sérico antígeno carcinoembrionário (CEA) em cada visita de acompanhamento, pelo menos nos três primeiros anos.
 - Tomografia computadorizada (TC) do tórax anual, Tc de abdome e pelve a cada três meses por 02 anos e a seguir a cada 06 a 12 meses até 05 anos.
 - Colonoscopia perioperatória para detectar lesões sincrônicas , em seguida, repetir colonoscopia um ano após a primeira colonoscopia , e se normal , repetir com três e cinco anos, se resultados normais, manter a cada 5 anos.

XX. Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* 2018;0:3-31. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jan 8;70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>.
3. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):216-24. Epub 2014 Jan 4.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277.
5. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8(6):630.
6. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer.* 2004;108(3):433.
7. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1960.
8. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R . Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Mar;15(1):67-73. Epub 2015 Jul.

9. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg.* 1984;147(3):330.
10. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih . Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc.* 2007 Dec;57(12):595-9.
11. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
12. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, Maus MK, Antoniotti C, Langer C, Scherer SJ, Müller T, Hurwitz HI, Saltz L, Falcone A, Lenz HJ. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Mar;107(3).
13. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2003 Mar;27(3):303-10
14. Wigger T, Aerends JW, Volovics A. Análise de regressão de fatores prognósticos em CRC depois de ressecção curativa. *Dis colon Rectum.* 1988, 31 (1) : 33.
15. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy AM, Castells. Laparoscopically assisted vs open .*Arch Surg.* 2007;142(3):298.
16. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):583.
17. Mou S, Soetkino R, Shimoda T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis colon rectum* 2004; 47.

18. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(12):2936.
19. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370(9604):2020
20. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345(8955):939.
21. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, AndréT. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol.* 2016 Mar;34(8):843-53. Epub 2016 Jan 25.
22. AndréT, Boni C, Navarro M, Tabernero J. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109.
23. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198.
24. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, ThoméSD. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1797.
25. Niedzwiecki D, Bertagnolli MM, Warren RS. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment

to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. *J Clin Oncol*. 2011 Aug;29(23):3146-52. Epub 2011 Jul 11.

26. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):503.

27. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):247.

28. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2004;126(2):394.

29. Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Timing of adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancers. *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(3):144

30. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8671.

31. Andre T, Louvet C, Mandrait Gloubel. CPT-11 addition to bimonthly, high dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-FU for pretreated metastatic colorectal cancer.

32. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4914.

33. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, Burris HA 3rd, Swanson. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2205.

34. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep;369(11):1023-34.
35. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9582):143.
36. Coopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9582):135.
37. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):23.
38. Sunakawa Y, Stintzing S, Cao S, et al. Variations in genes regulating tumor-associated macrophages (TAMs) to predict outcomes of bevacizumab-based treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from TRIBE and FIRE3 trials. *Ann Oncol* 2015; 26:2450.
39. Boige V, Mendiboure J, Pignon JP, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with LV5FU2, FOLFOX, and FOLFIRI: FFCD 2000-05. *J Clin Oncol* 2010; 28:2556.
40. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866
41. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539.

42. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):173.
43. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):140
44. Bokemeyer, Igor Bondarenko, Anatoly Makhson. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Carsten. Bokemeyer, Igor Bondarenko, Anatoly Makhson. [*J Clin Oncol* 33:692, 2015.
45. Jean-Yves Douillard, M.D., Ph.D., Kelly S. Oliner, Ph.D., Salvatore Siena. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. [*N Engl J Med* 369:1023, 2013.
46. Stintzing S, Jung A, Rossius L, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type.
47. (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer patients (abstract). Data presented at the 2013 ECC/ESMO congress, Amsterdam, the Netherlands, Sept 27-October 1, 2013 (abstr 17). Abstract.
48. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229.
49. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2311.

50. Arena S, Bellosillo B, Siravegna G, et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:2157.
51. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:29.
52. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S, on behalf of the ML18147 Study Investigators.
53. Eric Van Cutsem, Josep Tabernero, Radek Lakomy. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 30:3499, 2012.
54. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:499, 2015.
55. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. CORRECT Study Group.
56. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3672.
57. Palliative liver resections. Tanabe KK. *J Surg Oncol*. 2002;80(2):69.

58. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. *Cancer*. 2005;104(12):2658.
59. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, Abdalla EK, Choti MA, Kemp C, Vauthey JN, Morse MA, White RR, Clary BM. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1809
60. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):627.
61. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. *Annu Rev Med*. 1995;46:371.
62. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. M Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr . *Hum Mutat*. 1994;3(2):121-5.
63. Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:428.
64. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006.
65. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:143.

66. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4557.
67. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:672.
68. Segafort S and Van Cutsem E. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Skin Toxicity During Therapy with Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425-33. [PubMed 16012181].
69. Sanoff HK, Goldberg RM, Pignone MP. A systematic review of the use of quality of life measures in colorectal cancer research with attention to outcomes in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6:700.
70. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377:1749.
71. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4085.
72. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131:322.
73. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254.

74. Yoon SS, Tanabe KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998; 7:197.
75. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278.
76. Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1007.
77. Yedibela S, Klein P, Feuchter K, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1538.
78. Kim S, Kim H, Hong Y, et al. The outcome of pulmonary metastasectomy from colorectal cancer and the role of postoperative chemotherapy (abstract). Data presented at the 2009 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium, San Francisco, CA, January 16th, 2009.
79. Hildebrand P, Leibecke T, Kleemann M, et al. Influence of operator experience in radiofrequency ablation of malignant liver tumours on treatment outcome. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:430.
80. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg* 2006; 72:875.
81. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:493.
82. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101.

83. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009; 208:842.
84. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004; 136:650.
85. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006; 141:1006.
86. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197:233.
87. Lyass S, Zamir G, Matot I, et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78:17.
88. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3481.
89. Yin Z, Liu C, Chen Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology* 2013; 57:2346.
90. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3284.
91. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4011.

92. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:4195.
93. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27:681.
94. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hipertermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 36: abstr LBA 3503, 2018.
95. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:386.
96. Wang T, Cui Y, Huang WS, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:609.
97. Simkens L H J, Tinteren H V, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015. May 9;385(9980):1843-51. Epub 2015 Apr 7.
98. Overmann M J, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34: 501. Disponível em: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166455-176>
99. Lee MS, Advani SM, Morris J, et al. Association of primary (1°) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (α EGFR) therapy. *ASCO Meeting Abstract* 2016;34: 3506. Disponível em: <http://meetinglibrary.asco.org/content/171167-176>

100. Schrag D, Weng S, Brooks G, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. ASCO Meeting Abstract 2016; 34:3505. Disponible em: <http://meetinglibrary.asco.org/content/167366-176>.
101. Grothey A, Sobrero A F, Shields A F, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1177-1188.
102. Franke A J, Skelton IV WP, Stan JS, et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and novel Therapeutic Approaches. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2019) 111(11): djz093.
103. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(5):587-94. Epub 2015 Feb 9.
104. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun;112(12):1888-94. Epub 2015 May 19.
- 105-Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.
- 106- Loupakis F, Cremoline C, Massi G, et al. Initial Therapy With Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J. Med* 2014; 371:1609-1618.
- 107- QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet [Internet]*. 2007 Dec;370(9604):2020–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607618662>
- 108- Zhang BY, Jones JC, Briggler AM, Hubbard JM, Kipp BR, Sargent DJ, et al. Lack of Caudal-Type Homeobox Transcription Factor 2 Expression as a Prognostic Biomarker in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer [Internet]*. 2017

Jun;16(2):124–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002816301761>

109- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 30;352(26):2696–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043116>

110- Diaz LA, Le DT, Yoshino T, André T, Bendell JC, Rosales M, et al. KEYNOTE-177: Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 1;36(4_suppl):TPS877–TPS877. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.TPS877

111- Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan HS, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 May 20;38(15_suppl):4001–4001. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4001.

112 – Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, Dubois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Câncer Retal

I. Epidemiologia

- O câncer colorretal (CRC) é o 3º câncer mais comumente diagnosticado em homens e o 2º nas mulheres, no mundo.¹
- Taxas de incidência e mortalidade tem diminuído ao longo do tempo como resultado dos programas de prevenção e diagnóstico precoce, bem como de melhores modalidades terapêuticas.³
- A incidência de CRC em paciente com menos de 50 anos tem aumentado, com causa ainda desconhecida.⁴
- estimam-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.520 casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres. É o terceiro mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres.⁵

II. Fatores de risco⁶

- Fatores que alteram as recomendações de rastreio:
 - Síndromes hereditárias de câncer colorretal, principalmente a polipose adenomatosa familiar (FAP), síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose) e polipose MUTYH-associado.
 - História pessoal ou familiar de CRC esporádicos ou pólipos adenomatosos.
 - Doença inflamatória intestinal – retocolite ulcerativa e doença de Crohn.
 - Irradiação abdominal.

III. Fatores de proteção⁶

- Atividade física

- Fatores dietéticos: Dieta rica em frutas, vegetais e fibras, vitamina B6, laticínios alimentos ricos em cálcio, consumo de peixe.
- Drogas: AAS e AINHs, estatinas, bisfosfonatos, inibidores da angiotensina II.

IV. Patologia e patogênese

Vide protocolo de câncer de cólon.

V. Fatores prognósticos

- Estadio patológico avançado (T4, III e IV), invasão vascular sanguínea e linfática, cirurgia de urgência por obstrução ou perfuração, tumor indiferenciado, CEA elevado, mutação de BRAF, instabilidade de microssatélite, resposta ao tratamento neoadjuvante.

VI. Manifestações clínicas⁷

- Em estadios iniciais, a doença é praticamente assintomática.
- Sangramento retal.
- Dor abdominal.
- Tenesmo, dor retal e diminuição do calibre das fezes.
- Sinais de doença avançada/metastática: dor no quadrante superior direito, distensão abdominal, saciedade precoce, linfadenopatia supraclavicular ou nódulos periumbilicais.
- Tumores do reto distal podem metastatizar inicialmente para os pulmões através da veia cava inferior.
- Apresentações incomuns: fístulas malignas para órgãos adjacentes, febre de origem desconhecida, abscessos intra-abdominais, origem de adenocarcinomas de sítio primário desconhecido.

VII. Diagnóstico⁷

- Exame físico geral (com especial atenção à ascite, hepatomegalia e linfadenopatia) e toque retal.
- Colonoscopia: localiza lesões, pode realizar biópsias, detecta neoplasias sincrônicas e pode remover pólipos de todo o intestino grosso.

- Exames laboratoriais/marcadores tumorais: não tem papel para o diagnóstico de CRC.

VIII. Exames de estadiamento³

- Biopsia e revisão da patologia, se clinicamente indicado.
- Exame físico (toque retal).
- Colonoscopia.
- Proctoscopia rígida – para mensuração da altura do tumor a partir da margem anal.
- Ressonância magnética de pelve ± USG endorretal.
- Tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior.
- Testes de função hepática.
- Marcadores tumorais: CEA e CA 19-9.
- PET/CT não é rotineiramente indicado.
- Pesquisa de mutação RAS, BRAF e avaliação por IHQ de proteínas de genes de reparo (MMR).
- Pesquisa de deficiência de DPD (deficiência de dihidropirimidina desidrogenase) se disponível dosar antes do paciente receber uma fluorpirimidina.

IX. Estadiamento⁸

Vide capítulo de cólon.

9.1 Sobrevida:

Agurpamento	TNM	Sobrevida em 5 anos ⁹
Estadio 0	Tis N0 M0	
Estadio I	T1-2 N0 M0	95%
Estadio IIa	T3 N0 M0	85%
Estadio IIb	T4a N0 M0	79%
Estadio IIc	T4b N0 M0	58%
Estadio IIIa	T1-2 N1 M0	87%
	T1 N2a M0	68%

Estadio IIIb	T3-4a N1 M0 T2-3 N2a M0 T1-2 N2b M0	60-68%
Estadio IIIc	T4a N2a M0 T3-4a N2b M0 T4b N1-2 M0	19-34%
Estadio IVA	qqT qqN M1a	< 20%
Estadio IVB	qqT qqN M1b	
Estadio IVC	qqT qqN M1c	

X.Tratamento por estadio clínico³

Tratamento da doença localizada

- **cT1N0**: Ressecção transanal, se apropriado (ver abaixo).
 - Se pT1Nx, com margens negativas e ausência de fatores de alto risco: Seguimento.
 - Se pT1Nx com fatores de alto risco (margens positivas, IVL, má diferenciação ou invasão do terço inferior da submucosa) ou pT2Nx: Terapia peroperatória com duração total de 06 meses de tratamento:
 - Quimiorradioterapia: RT (ver princípios abaixo) + Capecitabina 825 mg/m²VO 2x/dia por 5 dias/semana (nos dias da radioterapia) durante a radioterapia.¹⁰ Seguido de ressecção transabdominal (ver abaixo).
 - Alternativas: RT +5-FU 225 mg/m²/dia, em infusão contínua durante 24h, por 7 dias/semana durante a radioterapia.¹¹
 - Pode ser considerado também inicialmente a ressecção transabdominal.
- **cT1-2N0**: Ressecção transabdominal (ver abaixo).
 - Se estágio patológico I: Seguimento.
 - Se estágio patológico II: QT/RT adjuvantes seguido de QT com fluorpirimidina isolada com duração total de 06 meses de tratamento.
 - Se estágio patológico III: QT / RT seguida por FOLFOX ou CapOx

- FOLFOX¹²: Oxaliplatina 85 mg/m², IV em 2h, no D1 + Leucovorin 400 mg/m², IV, no D1 + 5-FU 400 mg/m², IV em bolus, no D1 + 5-FU 2400 mg/m², IV em infusão contínua durante 46–48h. Repetido a cada 2 semanas por um total de 6 meses de tratamento peroperatório.
 - CapOx¹³: Oxaliplatina 130 mg/m², IV em 2h, no D1 + Capecitabina 1000 mg/m², VO, 2x/dia, do D1-D14, a cada 3 semanas, por um total de 6 meses de tratamento peroperatório.
 - Alternativa: QT adjuvante com FOLFOX ou CapOx, em seguida, capecitabina / RT ou 5-FU infusional / RT, seguido de FOLFOX ou CapOx³ com duração total de 06 meses de tratamento.
- **cT3N0 ou qqTN1-2 ou T4 e/ou localmente irressecável ou paciente clinicamente inoperável, inicialmente:**
 - Terapia neoadjuvante com quimiorradioterapia seguida de ressecção transabdominal seguido de quimioterapia adjuvante com FOLFOX, CapOx, FLOX ou fluoropirimidina isolada.¹⁴
 - Alternativa: Radioterapia de curta duração (5 frações x 5 Gy) seguida de seis ciclos de CAPOX ou nove ciclos de FOLFOX4 (tratamento neoadjuvante total - TNT) e seguida de excisão total mesorretal (TME) na sequência (em pacientes T4a ou T4b, invasão vascular extramural, N2, invasão da fáscia mesorretal, aumento dos linfonodos pélvicos laterais).¹⁷
 - Quimioterapia com mFOLFIRINOX modificado por 3 meses seguido por radioterapia de curso longo (50Gy em 25 frações) associado a capecitabina, seguida de cirurgia e seis meses adicionais de quimioterapia adjuvante com FOLFOX ou capecitabina.¹⁸
 - Quimioterapia com FOLFOX ou CapOx ou fluoropirimidina isolada, seguido de QT/RT e após ressecção transabdominal.
 - Se, após tratamento neoadjuvante, ressecção for contraindicada, usar regimes de quimioterapia para doença avançada (ver abaixo).
 - Se resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante: fluoropirimidina isolada.

- Se estágio II patológico: QT adjuvante com fluorpirimidina isolada se boa resposta ao tratamento inicial ou fluorpirimidina + oxaliplatina se resposta débil.
- Se estágio III patológico: fluorpirimidina + oxaliplatina.

OBS: Pacientes altamente selecionados com resposta clínica completa ao tratamento neoadjuvante de radio e quimioterapia, podemos oferecer seguimento exclusivo sem abordagem cirúrgica, devendo ser submetido a avaliação criteriosa clínica, utilizar os melhores métodos de imagem disponíveis e consultas de acompanhamento frequentes.^{16,17,18}

- **qqTqqNM1 com metástases sincrônicas hepáticas ressecáveis:**
 - Quimioterapia por 2-3 meses com FOLFOX, seguido de:
 - Quimiorradioterapia seguida de ressecção sincrônica ou por etapas da (s) metástase (s) e da lesão retal, seguido de:
 - Quimioterapia com regime usado na neoadjuvância até completar 6 meses de tratamento perioperatório.
 - Alternativa: QT/RT pélvica seguido de ressecção sincrônica ou terapia local para metástase (s) e ressecção da lesão retal, seguido de quimioterapia com regime ativo para doença avançada.
- **qqTqqNM1 com metástases sincrônicas hepáticas irressecáveis ou paciente clinicamente inoperáveis:**
 - Se sintomáticos para o tumor primário, considerar terapias locais:
 - QT/RT
 - Ressecção do segmento retal envolvido
 - Recanalização a laser
 - Estomia para desvio do trânsito ou stent
 - Assintomáticos: tratamento da doença avançada (vide abaixo)
 - OBS: Se ressecção limítrofe em discussão multidisciplinar, considerar regime contendo três drogas.

- **Ressecção transanal¹⁶:** Usada apenas para tumores T1, preferencialmente em tumores de parede posterior, sem evidência de comprometimento linfonodal, em lesões móveis, que ocupam menos que 30% da circunferência do intestino, com menos de 3 cm de tamanho, até 8 cm de borda anal, com histologia bem ou moderadamente diferenciada, sem invasão angiolingática ou perineural, margens livres (> 3 mm) ou pólipos removidos endoscopicamente com neoplasia ou patologia indeterminada.

- **Ressecção transabdominal:** Ressecção abdominoperineal, ressecção anterior baixa ou anastomose coloanal usando a excisão total do mesorreto.
 - Realizar retossigmoidoscopia rígida para identificar localização precisa do tumor.
 - Remoção do tumor primário com margens adequadas.
 - Tratar a drenagem linfática por excisão total do mesorreto: reduz taxa de margem radial positiva, extensão de 4-5 cm abaixo da extremidade distal de tumores (para tumores distais, margem distal de 1-2 cm é aceitável).
 - Restaurar a integridade de órgãos, se possível.
 - Se uso de quimiorradioterapia neoadjuvante, realizar cirurgia com 6-12 semanas após.
 - Laparoscopia pode ser realizada desde que o cirurgião tenha experiência, com excisão total. Não é indicada para doença localmente avançada, com risco elevado de margem circunferencial comprometida, ou em casos de obstrução aguda ou perfuração maligna.
 - Dissecção de linfonodos: Biópsia ou remoção de linfonodos clinicamente suspeitos além do campo da ressecção, se possível. Ressecção estendida não está indicado na ausência de suspeita clínica.

- **Tratamento de metástases hepáticas e pulmonares**

- Ressecção hepática é o tratamento de escolha para metástases hepáticas ressecáveis de câncer colorretal.
 - A doença metastática hepática ou pulmonar e o tumor primário devem ser ressecados com intensão curativa (R0), o que pode ser feito em um único tempo ou como uma abordagem por etapas, dependendo da complexidade da cirurgia, doenças concomitantes, a exposição cirúrgica, e perícia do cirurgião.
 - Se ressecção hepática não é possível devido volume remanescente do fígado insuficiente, embolização da veia porta pré-operatória ou ressecções por estágios podem ser consideradas.
 - É necessário manutenção da função pulmonar para a ressecção completa com base na localização anatômica e extensão da doença.
 - Técnicas ablativas podem ser consideradas isoladamente ou em conjunto com ressecção.
 - Re-ressecção pode ser considerada em pacientes selecionados.
 - Radioterapia externa conformada pode ser considerada em casos altamente selecionados ou na definição de um ensaio clínico e não deve ser usado indiscriminadamente em pacientes que são potencialmente ressecáveis cirurgicamente.
 - Técnicas ablativas podem ser consideradas quando doença pulmonar irressecável e passível de ablação completa.
- **Avaliação para a conversão de doença ressecável**
 - Pacientes inicialmente considerados irressecáveis, devem ser avaliados para ressecção aproximadamente a cada 2 a 3 meses após início da quimioterapia.
 - Todos os sítios originais precisam ser passíveis de ressecção.

Princípios da radioterapia³

- O campo da radioterapia deve incluir o leito tumoral, com margem de 2-5 cm, os linfonodos pré-sacrais e os ilíacos internos. Para tumores T4 que envolvem estruturas anteriores, também incluir os ilíacos externos. Para pacientes tratados com ressecção abdominoperineal, a ferida perineal deve ser incluída dentro dos campos na radioterapia pós-operatória.

- Dose: 45-50 Gy em 25-28 frações para a pelve. Para tumores ressecáveis, boost no leito tumoral com uma margem de 2 cm de 5,4 Gy em 3 frações pode ser considerado na radioterapia pré-operatória e 5,4-9,0 Gy em 3-5 frações na radioterapia pós-operatória. A dose no intestino delgado deve ser limitada a 45 Gy.
- Técnicas 3D e 4D
- Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) só deve ser usada no ambiente de um ensaio clínico ou em situações clínicas únicas.
- Radioterapia de curta duração (25 Gy em 5 frações) com a realização da cirurgia dentro de 1 a 2 semanas após a conclusão da radioterapia também pode ser considerada para pacientes com tumores T3 estadiados com ultrassom ou RNM pélvica.¹⁵
- Quimioterapia baseada em fluoropirimidinas deve ser usada concomitantemente com a radioterapia.
- Radioterapia intra-operatória (IORT), se disponível, pode ser considerada para margens muito estreitas ou positivas após a ressecção, como um boost adicional, especialmente para pacientes com T4 ou doença recorrentes. Se IORT não está disponível, 10-20 Gy com feixe externo e/ou braquiterapia a um volume limitado poderia ser considerado logo após a cirurgia, antes da quimioterapia adjuvante.
- Tratamento de efeito colaterais:
 - Pacientes do sexo feminino devem ser orientadas para uso de dilatadores vaginais e instruídas sobre os sintomas da estenose vaginal.
 - Pacientes de ambos os sexos devem ser aconselhados sobre os riscos de infertilidade e dado informações sobre banco de gametas antes do tratamento.

Tratamento da doença recorrente³

- Recorrência pélvica isolada
 - Ressecável: Ressecção com tratamento perioperatório de QT e RT se possível reirradiação.
 - Irressecável: QT e RT se possível reirradiação.

- Metástases metacrônicas ressecáveis:
 - Ressecção e/ou terapia local, seguida de QT adjuvante com FOLFOX, CapOx, FLOX ou 5-FU/LV por um total de 6 meses.
 - Alternativa: QT neoadjuvante por 2-3 meses, seguido de ressecção cirúrgica, seguido de QT, completando um total de 06 meses de terapia perioperatória.

OBS: Metástase exclusivamente peritoneal, encaminhar para avaliação da cirurgia oncológica quanto a possibilidade de citorredução com ou sem quimioterapia hipertérmica.

- Metástases metacrônicas irressecáveis:
 - Se uso de regime de quimioterapia baseado em Oxaliplatina nos últimos 12 meses: Usar regimes baseados em Irinotecano.
 - Se uso de regime baseado em Oxaliplatina há mais de 12 meses, fluoropirimidina isolada ou nenhuma quimioterapia adjuvante: usar regime de QT ativo para doença avançada.
 - Avaliar conversão para ressecabilidade a cada 2-3 meses.

OBS: Se ressecção limítrofe em discussão multidisciplinar, considerar regime contendo três drogas.

Tratamento da doença avançada

Vide protocolo de Câncer de cólon, sessão “Doença metastática”

XI. Seguimento³

- História e exame físico a cada 3-6 meses no 1º e 2º anos, após a cada 6 meses por um total de 5 anos.
- CEA a cada 3-6 meses no 1º e 2º anos, após a cada 6 meses por um total de 5 anos para tumores \geq T2.
- TC de tórax, abdome e pelve a cada 6 meses no 1º e 2º anos, após a cada 6-12 meses por um total de 5 anos.
- Colonoscopia 1 ano após o tratamento ou em 3-6 meses se lesão obstrutiva no pré-operatório. Se adenoma avançado, repetir em um ano. Se ausência de adenoma avançada, repetir a cada 3-5 anos.

- Proctoscopia (com EUS ou ressonância magnética) a cada 3-6 meses para os primeiros 2 anos, então cada 6 meses por um total de 5 anos (para os pacientes tratados somente com excisão transanal).
- PET-CT não é recomendado de rotina.

XII. Referências

1. Global cancer statistics, 2018.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
3. National Comprehensive Cancer Network - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Rectal Cancer. Version 2.2019.
4. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2014:1-6.
5. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil (Ministério da Saúde). [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
6. Finlay A Macrae. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. UpToDate 2019. Disponível em [uptodate.com](https://www.uptodate.com).
7. Finlay A Macrae, Johanna Bendell. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal câncer. UpToDate 2019. Disponível em [uptodate.com](https://www.uptodate.com).
8. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

9. Leonard L. Gunderson, John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent, Frederick L. Greene, and Andrew K. Stewart. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. *J Clin Oncol* 2010. 28:264-271.
10. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934.
11. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
12. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
13. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109.
14. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. German Rectal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731.
15. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827-3833.
16. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-82.
- 17- Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen C, Putter H, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced

rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 May 20;38(15_suppl):4006–4006. Available from:

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4006.

18 - Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 38:2020 (suppl; abstr 4007). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/185485/abstract>.

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Câncer anal

I. Anatomia¹

- O ânus é composto pelo canal anal, que compreende uma extensão de cerca de 3-5 cm, limitado superiormente pela junção anorretal e inferiormente pela margem anal, a qual começa na borda anal e inclui a pele perianal em um raio de 5 a 6 cm da junção mucocutânea escamosa.

II. Histologia²

- Três tipos histológicos:
 - Epitélio escamoso-glandular (proximal)
 - Epitélio de transição
 - Epitélio escamoso (distal)

III. Patologia²

Classificação da OMS do câncer anal:

- Canal anal:
 - Carcinoma de células escamosas (cloacogênico) – mais comum (cerca de 85% dos casos)
 - Grandes células queratinizado
 - Grandes células não-queratinizado (transicional)
 - Basaloide
 - Adenocarcinoma
 - Tipo retal
 - De glândulas anais
 - Associado a fístula anorretal
 - Carcinoma de pequenas células
 - Indiferenciado

- Margem anal:
 - Carcinoma de células escamosas
 - Condiloma gigante
 - Carcinoma de células basais
 - Doença de Bowen
 - Doença de Paget

IV. Epidemiologia

- São esperados 8.590 novos casos (2690 homens e 5900 mulheres) e 1.350 óbitos por câncer anal nos Estados Unidos em 2020, representando aproximadamente 2,6% dos cânceres do sistema digestivo.¹
- Embora continue a ser um câncer incomum, a incidência de câncer anal está aumentando nas últimas décadas.²

V. Fatores de risco²

- Atividade sexual: sexo anal receptivo.
- Infecção pelo HPV (papilomavírus humano).
- Infecção pelo HIV.
- Imunossupressão crônica (não relacionada ao HIV).
- Antecedentes de neoplasia cervical, vaginal ou vulvar.
- Tabagismo.

VI. Manifestações clínicas³

- Sangramento retal – 45% dos pacientes.
- Dor anorretal/ sensação de massa retal – 30%.
- Assintomáticos – 20%.
- Antecedente de condiloma anorretal – 50% em homens homossexuais e < 30% em mulheres e homens heterossexuais.

VII. Exames de estadiamento^{1,3}

- Exame físico, incluindo toque retal e palpação da região inguinal.
- Biópsia do tumor primário.
- Anuscopia.

- Tomografia computadorizada (TC) do tórax.
- TC ou ressonância magnética (RM) do abdômen e da pelve.
- Tomografia de emissão de pósitrons (PET/CT) – para cânceres de canal anal > 2 cm.
- Considerar biopsia por agulha fina ou biópsia excisional de linfonodos suspeitos.
- Considerar teste para HIV e contagem de CD4, se indicado.
- Exame ginecológico em mulheres com rastreamento para câncer de colo uterino.

VIII. Estadiamento⁴

Estadiamento TNM para câncer anal pelo AJCC, 2017.

- Tumor primário (T)

TX Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Nenhuma evidência de tumor primário.

Tis Carcinoma in situ (doença de Bowen, lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), neoplasia intra-epitelial anal II-III (NIA II-III).

T1 Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão.

T2 Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm na maior dimensão.

T3 Tumor > 5 cm na maior dimensão.

T4 Tumor de qualquer tamanho, que invade órgãos adjacentes (p. ex.: vagina, uretra, bexiga).

- Linfonodos regionais (N)

NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 Não há metástase em linfonodos regionais.

N1 Metástase em linfonodo (s) inguinal (is), mesorretal (is), ilíaco (s) interno (s) ou externo (s):

N1a Metástase em linfonodo (s) inguinal (is), mesorretal (is) ou ilíaco (s) interno (s).

N1b Metástase em linfonodo (s) ilíaco (s) externo (s).

N1c Metástase em linfonodo (s) ilíaco (s) externo (s) e linfonodo (s) N1a.

- Metástases à distância (M)
- M0 Sem metástase à distância.
- M1 Metástase (s) à distância.

Estadio	TNM	Sobrevida em 5 anos
0	TisN0M0	≈ 100%
I	T1N0M0	76,9%
IIA	T2N0M0	66,7% (EC II)
IIB	T3N0M0	
IIIA	T1-2N1M0	≈ 50% (EC III)
IIIB	T4N0M0	
IIIC	T3-4N1M0	
IV	qqTqqNM1	15,2%

IX. Fatores de pior prognóstico³

- Tamanho do tumor > 5 cm.
- Linfonodos positivos.
- Sexo masculino.

X. Tratamento do câncer de canal anal

Doença localizada (T1-2N0M0)

- Quimiorradioterapia concomitantes:
 - 5-FU 1000 mg/m²/dia, IV em infusão contínua, do D1-D4 e D29-D32 + Mitomicina 10 mg/m² (máximo de 20 mg/dose), IV em bolus, no D1 e D29 + Radioterapia concomitante.⁶
 - Capecitabina 1650 mg/m²/dia, VO, dividido em duas tomadas, de segunda a sexta-feira (nos dias da radioterapia) + Mitomicina 10 mg/m² (máximo de 20 mg/dose), IV em bolus, no D1 + Radioterapia concomitante.⁷

- Se mitomicina não disponível, favorecemos o seguinte esquema:
 - 5-FU 1000 mg/m²/dia, IV em infusão contínua, do D1-D4 e D29-D32 + Cisplatina 60 mg/m², IV, no D1 e D29 + Radioterapia concomitante (50.4 Gy em 28 frações diárias).⁸

- Doença localmente avançada (T3-4N+)
 - Embora existam controvérsias na literatura, o tratamento recomendado pelos consensos internacionais é semelhante ao tratamento para estadios iniciais.

Considerações:

Mitomicina só será feita no D29, se o paciente não apresentar toxicidade grau 3 ou 4 após o D1.

- Avaliação de resposta após tratamento inicial:
 - Anamnese e exame físico após 6-8 semanas do término da QT/RT, porém a doença pode responder até 26 semanas do término do tratamento.
 - Resposta completa: Seguimento (ver abaixo).
 - Doença persistente: Reavaliação em 4-6 semanas. Caso confirme doença persistente, rebiopsiar.
 - Doença progressiva: Confirmar histologicamente e avaliar tratamento cirúrgico (resseção abdominoperineal).

- Situações especiais:
 - Idosos: Para paciente acima de 75 anos, utilizar doses reduzidas.⁹
 - Paciente HIV-positivos: Devem ser tratados de forma semelhante a paciente HIV-negativos. Porém toxicidade ao tratamento pode ser maior em pacientes com nível de imunossupressão maior, necessitando de ajustes de dose e omissão da mitomicina.¹

- Doença metastática
 - Primeira escolha:
 - Cisplatina 100 mg/m², IV, D1 + 5-FU 1000 mg/m²/dia, IV em infusão contínua, do D1-D4, a cada 4 semanas.¹⁰
 - Outras opções: Em vista do número limitado de casos, existem poucos estudos disponíveis, não havendo um tratamento padrão. Encorajar os pacientes a se inscreverem em estudos clínicos.
 - TIP: paclitaxel, 175 mg/m², EV, em infusão de 3 h, no D1, ifosfamida, 1 g/m², EV (commesna, 200 mg/m² EV pré, 4 e 8 h após ifosfamida), do D1 ao D4, ecisplatina, 75 mg/m², EV, no D1, com suporte de G-CSF, do D7 ao D11, a cada 3 semanas¹¹.
 - Carbo + taxol: carboplatina, AUC 6, EV, no D1, e paclitaxel, 200 mg/m² EV no D1, a cada 3 semanas.¹²
 - mDCF: docetaxel, 40 mg/m², EV, no D1, cisplatina, 40 mg/m², EV, no D3, 5-FU, 400 mg/m², EV embolus, no D1, DL-Leucovorin, 400 mg/m², EV, no D1, e 5-FU, 2.000 mg/m² EV em infusão contínua, por 48 h, a cada 2 semanas.¹³
 - 2ª Linha: Baseado em dados animadores de estudos fase Ib e II, favorecemos imunoterapia com pembrolizumabe (200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas), principalmente em pacientes PDL-1 positivos ou nivolumabe (240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas), independente da expressão de PDL-1^{14, 15, 16}

XI. Tratamento do câncer da margem anal

- Estadio inicial (T1N0, bem diferenciado)
 - Excisão local com margem negativa de pelo menos 1 cm.
 - Se não for possível margem adequada, considerar quimiorradioterapia conforme descrito acima.
- Demais estadios: tratamento conforme descrito acima para cânceres de canal anal.

XII. Seguimento

- Toque retal + palpação de linfonodos inguinais a cada 3-6 meses por 5 anos.
- Anuscopia a cada 6-12 meses por 3 anos.
- TC de tórax / abd / pelve com contraste anualmente por 3 anos (se T3-T4 ou linfonodo positivo).

XIII. Referências.

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jan 8;70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>
2. Ryan, DP, Willett, CG. Classificationandepidemiologyof anal cancer. UpToDate. 2019. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
3. Ryan, DP, Willett, CG. Clinicalfeatures, staging, andtreatmentof anal cancer. UpToDate. 2019. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
4. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
5. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A. outcomesandprognosticfactors for squamous-cell carcinoma ofthe anal canal: analysisofpatientsfromtheNationalCancer Data Base. *DisColonRectum*. 2009;52(4):624.
6. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. Role ofmitomycin in combinationwithfluorouracilandradiotherapy, andofsalvagechemoradiation in thedefinitivenonsurgicaltreatmentofepidermoid carcinoma ofthe anal canal: resultsof a phase III randomizedintergroupstudy.*J ClinOncol*. 1996;14(9):2527.

7. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van Tinteren H, Beijnen JH, Schellens JH, Cats A. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1726.

8. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, Maughan T, McDonald A, Essapen S, Leslie M, Falk S, Wilson C, Gollins S, Begum R, Ledermann J, Kadalayil L, Sebag-Montefiore D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516.

9. Allal AS, Obradovic M, Laurencet F, Roth AD, Spada A, Marti MC, Kurtz JM. Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Cancer*. 1999;85(1):26.
10. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999;86:861-5

11. Diana V. Golub, A. Cahid Civelek, Vivek R. Sharma. Case Report A Regimen of Taxol, Ifosfamide, and Platinum for Recurrent Advanced Squamous Cell Cancer of the Anal Canal. *Chemotherapy Research and Practice* 2011; 2011:163736.

12. Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology*. 2014;87(2):125-32. 2014 Jul 8.

13. Kim S., Jary M., Mansi L., Benzidane B., Cazorla A, Demarchi M., Nguyen T., Kaliski A., Delabrousse E., Bonnetain F., Letondal P., Bosset J.F., Valmary-Degano S., Borg C.. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Annals of Oncology* 24: 3045–3050, 2013 Oct 10

14. Ott P.A., Piha-Paul S.A., Munster P., Pishvaian M.J., van Brummelen E.M.J., Cohen R.B., Gomez-Roca C., Ejadi S., Stein M., Chan E., Simonelli M., Morosky, A., Saraf S., Emancipator K., Koshiji M, Bennouna J. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Annals of Oncology* 28:1036-1041, 2017.
15. Morris V.K., Salem M.E., Nimeiri H., Iqbal S., Singh P., Ciombor K., Polite B., Deming D., Chan E., Wade J.L., Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18(4):446-453, 2017.
16. Mabelle A., Cassier P.A., Fakih M., Kao S.C-H., Nielsen D., Italiano A., Guren T., Van Dongen M., Spencer K.R., Bariani G.M., Ascierto P.A., Santoro A., Huret S., Ott P.A., Piha-Paul S.A., Liu C-C., Leiby M.A., Norwood K., Delord J-P., Roussy G. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: Pooled results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. *Journal of Clinical Oncology* 38 (15 suppl), 2020.

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Câncer de Pâncreas exócrino

I. Epidemiologia:

- O câncer de pâncreas representa a sétima causa de mortalidade por câncer no mundo com uma estimativa de 458.918 novos casos e 432.242 mortes no ano de 2019.¹
- Nos EUA, representa 3% das causas de câncer, e tem como estimativa para 2020 uma incidência de 57.600 casos novos, sendo a 4ª causa de morte com 47.050 óbitos.²
- No Brasil, representa 2% das causas de câncer, sendo a 8ª causa de morte.³
- Pico de incidência é de 65 a 75 anos.⁴
- Maior incidência no sexo masculino com uma relação de 3:1.⁴

II. Regiões do pâncreas:

- Cabeça do pâncreas (2/3 dos casos).
- Corpo e cauda do pâncreas (1/3 dos casos).

III. Fatores de risco⁴:

- Tabagismo
- Diabetes mellitus
- Obesidade e sedentarismo
- Pancreatite crônica
- Cistos pancreáticos
- Fatores hereditários: história familiar, pancreatite hereditária, mutação BRCA1/BRCA2, Síndrome de Lynch, Síndrome de Peutz-Jeghers, Ataxia-telangectasia.

IV. Patologia:⁴

- 95% dos tumores malignos pancreáticos são neoplasias exócrinas do pâncreas.
- Adenocarcinoma ductal – 85%.
- Carcinoma intraductalmucinoso-papilífero – 2-3%.
- Cistoadenocarcinoma mucinoso - 1%.
- Carcinoma de células acinares - <1%.
- Cistoadenocarcinoma seroso - <1%.

V. Manifestações clínicas:⁴

- Tumores da cabeça do pâncreas: icterícia progressiva, colúria e acolia fecal.
- Tumores do corpo e cauda do pâncreas: dor e perda de peso.
- Sinais: ascite, massa abdominal, Sinal de Courvoisier, Sinal de Trousseau, nódulo de Virchow.

VI. Diagnóstico:⁴

- Biópsia guiada por USG endoscópica.
- Biópsia guiada por tomografia.
- Laparoscopia diagnóstica

VII. Exames de estadiamento:⁴

- Tomografia de tórax.
- Tomografia de abdome e pelve com contraste.
- CA 19.9.
- Laparoscopia diagnóstica (doença potencialmente ressecável).
- Na necessidade de avaliação de ressecabilidade realizar RM de abdome total e angiotomografia do abdome.

Se doença irresssecável, avaliada durante a cirurgia, seguir etapas:

1. Biópsia pancreática;
2. Desobstrução com drenagem biliar e realização de gastroenteroanastomose;
3. Bloqueio do plexo celíaco;
4. Colocação de cateter totalmente implantável.

VII. Estadiamento TNM (AJCC 2017):⁵

- TX: tumor primário não avaliável.
- T0: sem evidência de lesão primária.
- Tis: carcinoma in situ.
- T1: tumor limitado ao pâncreas e ≤ 2 cm.
 - T1a Tumor $<$ ou $= 0,5$ cm
 - T1b Tumor $> 0,5$ cm e < 1 cm
 - T1c Tumor entre 1 e 2 cm
- T2: tumor limitado ao pâncreas e > 2 cm e $<$ ou $= 4$ cm.
- T3: tumor > 4 cm
- T4: tumor invade o tronco/plexo celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum independentemente do tamanho.
- NX: linfonodos regionais não avaliáveis.
- N0: sem metástases em linfonodos regionais.
- N1: metástases em 1-3 linfonodos regionais.
- N2: metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
- MX: metástase à distância não avaliável.
- M0: sem metástase à distância.
- M1: com metástase à distância.

Agrupamento TNM: Sobrevida mediana (Adenocarcinoma ductal)⁶

Estadio	TNM	Sobrevida mediana
0	TisN0M0	-
IA	T1N0M0	38 meses
IB	T2N0M0	24 meses
IIA	T3N0M0	18 meses
IIB	T1-3N1M0	17 meses
III	T1-3N2M0 T4qqNM0	14 meses
IV	qqTqqNM1	-

VIII. Critérios de ressecabilidade

Existem inúmeras variações dessa classificação, no entanto, de uma forma geral, a classificação quanto à ressecabilidade de um câncer de pâncreas irá levar em consideração as seguintes características:

- Tumores irressecáveis:
 - o Envolvimento direto da artéria mesentérica superior, veia cava inferior, aorta, plexo celíaco, ou artéria hepática (ausência de plano de gordura entre o tumor de baixa densidade e estas estruturas).
- Tumores borderline:
 - o Contiguidade focal (< metade da circunferência) com as artérias viscerais; oclusão de um segmento curto da SMV, da confluência veia mesentérica superior/veia portal, ou da artéria hepática.

IX. Tratamento

Doença ressecável:

- Tratamento cirúrgico:
 - Tumor da cabeça do pâncreas: Gastroduodenopancreatectomia.
 - Duodenopancreatectomia com preservação do piloro.
 - Tumores do corpo e cauda: Pancreatectomia corpo-caudal com esplenectomia.
 - Tumores envolvendo todo o pâncreas: Pancreatectomia total.

OBS: Linfadenectomia com retirada de pelo menos 10 linfonodos.

Recorrência sistêmica = 80% após cirurgia.

Recorrência local = 20% após cirurgia.

- Tratamento adjuvante:
 - Indicação para todos os pacientes que foram submetidos a cirurgia.
 - Tempo para início do tratamento: 4 – 6 semanas pós cirurgia.
- Realizar reestadiamento com tomografia e CA 19.9 após cirurgia
 - Quimioterapia isolada.
 - 1ª opção:

- mFOLFIRINOX – Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 150 mg/m², seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 14 dias, por 12 ciclos.⁷
- Alternativas:
 - Gencitabina 1000 mg/m², IV, + Nab-Paclitaxel 125 mg/m², IV, D1, D8 e D15 a cada 28 dias, por 6 ciclos.⁸
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Capecitabina 1660mg/m², em duas tomadas, D1 a D21 a cada 28 dias por 6 ciclos.⁹
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias por 6 ciclos.¹⁰
 - 5-FU 425mg/m² D1 a D5 em bolus + leucovorin 20mg/m² D1 a D5 em bolus a cada 28 dias por 6 ciclos.^{11, 12}
- Quimiorradioterapia.

Considerada nas situações com margem positiva e/ou presença de metástase linfonodal.

 - 1ª opção:
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 por 28dias, 1 ciclo-> RT 50,4Gy (28 frações de 180cGy) + 5-FU 250mg/m², infusão contínua, ou Capecitabina 1330mg/m²/dia->Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias por 3 ciclos.^{13,14}
 - Alternativas:
 - 5-FU 250mg/m² diariamente por 3 semanas -> RT 50,4Gy (28 frações de 180cGy) + 5-FU 250mg/m², infusão contínua,ou Capecitabina 1330mg/m²/dia -> 5-FU 250mg/m² diariamente por 12 semanas.^{15,16,17}
 - 5-FU 500mg/m² por 3 dias, infusão contínua, do início do final da RT + RT 50,4Gy (28 frações de 180cGy) ->5-FU 500mg/m² semanalmente por 2 anos.¹¹

Obs: Apesar de o tratamento padrão da doença inicialmente ressecável consistir em cirurgia seguido de quimioterapia adjuvante, devido a evidências

cada vez mais fortes, em casos selecionados, temos optado por iniciar com quimioterapia neoadjuvante o que permite *downstaging* e uma melhor seleção dos pacientes que serão submetidos a cirurgia, principalmente se marcador CA19.9 elevado ou acometimento linfonodal.

- Doença borderline ou potencialmente ressecável:
 - Tratamento neoadjuvante com quimioterapia, com protocolos com altas taxas de resposta utilizados na doença metastática ou quimiorradioterapia com posterior avaliação de ressecabilidade.
 - Biópsia deve ser realizada antes da terapêutica.
 - Tempo para cirurgia pós neoadjuvância: 30 dias.
 - Quimioterapia:
 - FOLFIRINOX(Pacientes com bom PS 0-1, bilirrubina < 1,5 VN).
– Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias por 3-6 ciclos.¹⁸
 - Obs: O protocolo mFOLFIRINOX, conforme descrito no cenário adjuvante pode ser aceitável.
 - Gencitabina + Nab+Paclitaxel – Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Nab-Paclitaxel 125mg/m² D1, D8 e D15, a cada 28 dias, 3-6 ciclos.¹⁹
 - Quimiorradioterapia:
 - Radio e quimioterapia com Gencitabina seguida de cirurgia, conforme Preopanc-1 Trial.
 - Gencitabina 1000 mg/m² D1 e D8, após intervalo de 1 semana é seguida de RT 36Gy (15 frações de 2,4Gy) associada a Gencitabina 1000 mg/m² D1, D8 e D15 e após 7 dias novo ciclo de Gencitabina 1000 mg/m² D1 e D8²⁰

OBS: Não considerar falta de resposta ao tratamento neoadjuvante apenas pelo RECIST, estudo realizado pelo MDACC no período de 2005 a 2010 com 129

pacientes, demonstrou que apesar de apenas 12% dos pacientes terem apresentado resposta radiológica, 77 pacientes foram submetidos a ressecção R0.²⁰

- Doença localmente avançada irresssecável:
 - Biópsia deve ser realizada antes da terapêutica.
 - Tratamento baseado em protocolos de quimioterapia utilizados na doença metastática
 - Quimiorradioterapia pode ser utilizada nos pacientes que não progridem a quimioterapia inicial.

- Doença Metastática:
 - Biópsia deve ser realizada antes da terapêutica
 - 1ª linha de tratamento:
 - FOLFIRINOX – Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias.¹⁷
Obs: O protocolo mFOLFIRINOX, conforme descrito no cenário adjuvante pode ser aceitável.
 - Gencitabina + NabPaclitaxel – Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Nab-Paclitaxel 125mg/m² D1, D8 e D15, a cada 28 dias.¹⁹
 - Não candidatos ao FOLFIRINOX ou Gencitabina + Nabpaclitaxel:
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias.²²
 - GEMOX- Gencitabina, 1.000 mg/m² D1, oxaliplatina 100mg/m² D2, a cada 15 dias²³
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Capecitabina 830mg/m² 2x dia por 21 dias a cada 28 dias.²⁴
 - FOLFOX - Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias.²⁵

- Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias + Erlotinibe 100mg VO 1x dia continuamente.²⁶
- Pacientes com mutação germinativa deletéria do BRCA1/2:
 - Manutenção com Olaparibe 300 mg VO 2 x dia, após 16 semanas de quimioterapia baseada em alguma platina e que não progrediram.²⁷
- 2ª linha de tratamento:
 - Tratados previamente com Gencitabina:
 - FOLFOX - Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias.²⁵
 - Tratados previamente com FOLFIRINOX:
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias.²²
 - Pacientes com dMMR (*mismatch-repair-deficient*) ou MSI-H (*microsatellite-instability-high*).
 - Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 21 dias (ou 400mg a cada 6 semanas).²⁸
- Tratamento paliativo:
 - Obstrução biliar:
 - Colocação de Stent biliar metálico por via endoscópica.
 - Drenagem biliar percutânea por hemodinâmica.
 - Dor abdominal:
 - Bloqueio do plexo celíaco.
 - Analgesia com opióide.
 - Insuficiência pancreática exócrina:
 - Reposição de enzimas pancreáticas: CREON 25.000-75.000U antes das refeições.
 - Doença tromboembólica:
 - Heparina de baixo peso molecular.
 - Evitar eritropoietina.

X. Vigilância Clínica:

- Primeiros 2 anos:
 - TC de abdome total e TC de tórax a cada 3 meses.
 - CA 19.9 a cada 3 meses.
- No 3º ao 5º ano:
 - TC de abdome e TC de tórax a cada 6 meses.
 - CA 19.9 a cada 6 meses.
- Após 5 anos:
 - TC de abdome e TC de tórax anual.
 - CA 19.9 anual.

XI. Referências

1. Global cancer statistics, 2019. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/>>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin [Internet]. 2020 Jan 8;70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>.
3. Instituto Nacional de câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pancreas>>
4. Carlos Fernandez-delCastillo, MD. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cancer. UpToDate 2019. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
5. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
6. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. Ann Surg Oncol 2017; 24:2023.

7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2395.
8. Reni M, Riess H, O'Reilly O, et al. Phase III APACT trial of adjuvante nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-p+Gem) versus gemcitabine (Gem) alone for patients wuth resected pancreatic cancer (PC): Outcomes by geographic region. *Journal Clinical Oncology*. 2020; 38 (15 suppl).
9. Neoptolemos J, Palmer D, Ghaneh P et al. ESPAC-4: A multicenter, international, openabel randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP), versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA4006).
10. Neuhaus P., Riess H., Post S., et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol*. 2008; 26(suppl).
11. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(12):1200–1210.
12. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308(2):147-156.
13. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120(8):899-903.
14. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection

of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026.

15.Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J ClinOncol* 2008;26:3503-3510.

16.Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: The Mayo Clinic experience (1975-2005). *J ClinOncol* 2008;26:3511-3516.

17.Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J ClinOncol*2007; 25(3):326-331.

18.Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.

19. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369:1691.

20. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 36:abstr LBA4002, 2018.

21.Mathew HGK, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012; 118: 5749-56.

22.Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefitwith gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: arandomized trial. *J ClinOncol*1997;15:2403-2413.

23. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5859.
24. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-8.
25. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2423-2429.
26. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, et al. Comparison of chemoradiotherapy and chemotherapy in patients with a locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl) .
27. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:317-27.
28. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med* 2017; 377:1409-12.

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Neoplasia de Vesícula Biliar

I. Epidemiologia:

- Neoplasia rara, altamente fatal.^{1,4}
- Mais comum e agressivo câncer das vias biliares. ¹
- Incidência variável em todo o mundo. ¹
- Predomina nos países da América do Sul (Chile, Bolívia, Equador), Paquistão, Japão, Coréia.^{1, 2}
- Nos EUA 5000 casos/ano, área de baixa incidência. ¹
- Incidência aumenta com a idade. ⁴
- Mulheres são afetadas 2 a 6 vezes mais que os homens.^{1,4}
- Encontrado em 0,5 a 3% das colecistectomias.^{1, 4}

II. Fatores de Risco ^{1, 4, 26}

- Colelitíase: fator de risco mais comum.
- Cálculos maiores que 3 cm e de longa data.
- Pólipos, especialmente pólipos maiores que 1cm.
- Sexo feminino.
- Consumo de pimenta chili: em países como Chile e Hungria.
- Tabagismo.
- Colangite esclerosante.
- Vesícula em porcelana.
- Infecção crônica por salmonela e H. Pylori.
- Cistos biliares congênitos.
- Deformidade anatômica na junção do ducto pancreaticobiliar.
- Drogas (metildopa, isoniazida, anticoncepcionais).
- Obesidade.
- Diabetes.

III. Patobiologia^{1, 4,}

- Evolução de anos de processo inflamatório crônico. ¹
- Hipóteses relacionadas a mutações presentes na bile dos pacientes de áreas de alta incidência.^{3,4}
- Anormalidades do ducto pancreaticobiliar estão associados a casos de Câncer em jovens. ^{2 1}
- Relação com mutação do K-ras e aparecimento tardio da mutação p53.
- Em neoplasias originadas de processos inflamatórios crônicos há associação com aparecimento precoce de mutação p53.
- Principal histologia é adenocarcinoma.
- Outras histologias: carcinoma de células escamosas, tumor neuroendócrino, linfoma e sarcoma. ¹

IV. Apresentações clínicas^{1, 3,}

- Malignidade suspeita no pré-operatório através de sintomas.
- Descoberta incidental no exame radiológico TC ou USG.
- Descoberta no intraoperatório.
- Diagnóstico incidental no exame patológico após colecistectomia simples (quadro mais frequente).
- Maioria assintomáticos ou sintomas inespecíficos de colelitíase.
- Diagnóstico tardio: perda de peso, fadiga, icterícia (síndrome de Mirrizzi) – doença avançada.
- Vesícula de curvoisier.

V. Exames de estadiamento ^{1, 5,}

- Estadiamento é cirúrgico.
- Exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal).
- Tomografia de tórax.
- RNM de abdome ou TC abdome total com contraste.
- USG endoscópica em pacientes com pólipos para avaliar invasão tumoral.
- PET-CT quando disponível.
- Se massa suspeita, não é necessário biópsia. Pode ser indicada ressecção definitiva.

- Videolaparoscopia diagnóstica pré- cirurgia.
- Se há dúvidas quanto o diagnóstico pode ser realizada colecistectomia com biópsia de congelação, seguida de ressecção definitiva caso confirmada neoplasia.

VI. Estadiamento – TNM (AJCC 2017)⁶

- Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - Tis Carcinoma in situ.
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa.
 - T1a Tumor invade lâmina própria.
 - T1b Tumor invade muscular da mucosa.
 - T2 Tumor invade o tecido conectivo perimuscular na face peritoneal sem extensão além da serosa (peritônio visceral) ou tumor invade o tecido conectivo perimuscular da face hepática sem extensão ao fígado.
 - T2a Tumor invade o tecido conectivo perimuscular na face peritoneal sem extensão além da serosa (peritônio visceral).
 - T2b Tumor invade o tecido conectivo perimuscular da face hepática sem extensão ao fígado.
 - T3 Tumor perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou invade diretamente o fígado e/ou um dos órgãos ou estruturas adjacentes, como o estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou ductos biliares extra-hepáticos.
 - T4 tumor invade veia porta ou artéria hepática ou invade 2 ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas.
- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástase para 1 a 3 linfonodos regionais.
 - N2 Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais.

- Metástases à distância (M)
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T2aN0M0
IIB	T2bN0M0
IIIA	T3N0M0
IIIB	T1-3N1M0
IVA	T4N0-1M0
IVB	qqTN2M0 qqTqqNM1

VII. Tratamento – doença localizada

- **Princípios da Cirurgia.⁸**
 - Cirurgia é o único tratamento com intenção curativa.⁸
 - Estádio 0, I ou II (Tis, T1 ou T2): cirurgia já consolidada e potencialmente curativa.
 - T1a – Colectomia simples.⁸
 - A partir de T1b – Colectomia estendida: Colectomia+ hepatectomia parcial em bloco (segmento IVB e V) ± ressecção dos ductos biliares ± ressecção linfonodal ± Ressecção de outros órgãos próximos.⁸
 - Biópsia de congelação durante a cirurgia. Objetivos: Ampliar margens da hepatectomia para garantir margens livres e avaliação do ducto cístico. Se margens negativas do ducto cístico apenas ressecção linfonodal regional. Se positivas linfadenectomia + ressecção de ductos biliares extra-hepáticos.
 - Se descoberta da malignidade pós cirurgia: Doença > T1a: reabordagem cirúrgica para colectomia estendida. Avaliar status do ducto cístico na peça cirúrgica. Se margens positivas está indicado linfadenectomia e ressecção dos ductos biliares extra-hepáticos.^{8, 9, 11}

- T3/T4 apesar do pior prognóstico cada vez mais operados.¹⁰
- Sempre que possível linfadenectomia a D2. ^{12 13}
 - D1: linfonodos do pedículo hepático e ligamento hepatoduodenal (artéria cística, artéria hepática, veia porta e ducto biliar comum).
 - D2: D1 + periaórtico, celíacos, mesentérica superior, veia cava inferior.
- Status pós ressecção^{13 27}
 - Ressecção R0– quimioterapia adjuvante se \geq T2
 - Ressecção R1 (margens microscópicas): quimioterapia (preferencial) ou quimiorradioterapia
 - Ressecção R2 (margens grosseiras): Considerar quimiorradioterapia.

VIII. Tratamento adjuvante: ^{15, 16}

- Capecitabina 1.250mg/m² duas vezes por dia D1-D14 a cada 21 dias por 08 ciclos ²⁶ (preferencial)
- Quimiorradioterapia: Capecitabina 800mg/m² 2 x dia (5 dias na semana) ou 5-FU 250mg/m²/dia em infusão contínua (7 dias na semana) durante todo o período da - RT 25 a 30 frações (45 Gy para linfonodos regionais, 54 a 59.4 Gy para leito tumoral).^{1,4,27}
- Outras opções
 - Cisplatina (25 mg/m²)D1 e D8 seguido por gencitabina (1000 mg/m²) D1 e D8 a cada 21 dias.²¹

IX. Tratamento – doença metastática ou doença irresssecável.

- Biópsia pré-operatória para confirmação do diagnóstico.¹
- Se possível referenciar para clinicaltrial.^{1,2}
- Regimes baseados em gencitabina.¹
 - Cisplatina (25 mg/m²) D1 e D8 seguido por gencitabina (1000 mg/m²) D1 e D8, a cada 21 dias.²²
 - Se contraindicação a cisplatina: Gencitabina (1000 mg/m² D1) e Oxaliplatina (100 mg/m² D 2) a cada 02 semanas.^{24, 25}

- Gencitabina (1000 mg/m² D1 e D8) + Capecitabina (650mg/m² duas vezes ao dia de D1 ao D14 a cada 21 dias).²¹
- Regimes baseados em fluoropirimidinas.¹
 - Capecitabina (750 mg/m² duas vezes ao dia D1 a D14) + Oxaliplatina (130 mg/m² por 01 hora no D1).¹⁹
- Como tratamento de segunda linha após progressão a regime de cisplatina e gencitabina favorecemos:

mFOLFOX 6 – Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 +Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-Fluorouracil 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 5-Fluorouracil 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46horas a cada 15 dias. ²⁸
- Pacientes com dMMR (*mismatch-repair-deficient*) ou MSI-H (*microsatellite-instability-high*).
 - Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 21 dias (ou 400mg a cada 6 semanas).²⁹

X. Tratamento de suporte / manejo paliativo¹

- Icteríciaobstrutiva:
 - Drenagembiliarpercutânea.
 - Derivaçãobiliodigestivacirúrgica.
 - Bypass biliar.
 - Stent endoscópico.

XI. Vigilância pós-tratamento¹

- História e exame físico a cada 3-6 meses no 1º e 2º ano, em seguida, a cada 6-12 meses do 3º-5º ano, em seguida, anualmente.
- Hemograma completo (CBC), perfil bioquímico, CEA e Ca 19.9 conforme indicação clínica.
- TCs de tórax, abdome e pelve a cada 06 meses nos 02 primeirosanos ou quando houver indicação baseado nos sintomas clínicose em seguida anual até 05 anos.

XII. Referências

1. National Comprehensive Cancer Network - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. Version 3.2015.
2. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1591.
3. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer*. 1995;76(10):1747.
4. Hamrick RE Jr, Liner FJ, Hastings PR et al. Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg*. 1982;195(3):270.
5. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J et al. *Ann Oncol*. 2009;20(1):146.
6. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
7. Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, Iyer R, Javle M, Chu Q, Kuvshinoff B Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):833-40. Epub 2006 Nov 11.
8. AU Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, Iyer R et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):833-40. Epub 2006 Nov 11.
9. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *SO J Gastrointest Surg*. 2007;11(11):1478.
10. AU Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. TI Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. AU Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH *SO Ann Surg*. 2000;232(4):557.
11. AU Yamaguchi K, Chijiwa K, Ichimiya H et al. Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. *SO Arch Surg*. 1996;131(9):981.

12. AU Yamamoto M, Onoyama H, Ajiki T, Yamada I, Fujita T, Saitoh Y. Surgical results of operations for carcinoma of the gallbladder. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(27):1552.
13. Birnbaum DJ, Viganò L, Russolillo N, Langella S et al. Lymph node metastases in patients undergoing surgery for a gallbladder cancer. Extension of the lymph node dissection and prognostic value of the lymph node ratio. *SO Ann Surg Oncol*. 2015 Mar;22(3):811-8. Epub 2014 Sep 9.
14. AU Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL et al TI SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma.
15. AU Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, Thomas CR Jr, Alberts SR, Dawson LA, Micetich KC, Thomas MB, Siegel AB, Blanke CD SO *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2617.
16. AU Park HS, Lim JY, Yoon DS, Park JS, Lee DK, Lee SJ et al TI Outcome of adjuvant therapy for gallbladder cancer. 2010;79(3-4):168-73. Epub 2010 Dec 31.
17. AU Nakamura M, Nakashima H, Abe T, Ensako T, Yoshida K. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy for patients with advanced gallbladder cancer. *Res*. 2014 Jun;34(6):3125-9.
18. AU. Ducreux M, Rougier P, Fandi A et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin . *Ann Oncol*. 1998;9(6):653.
19. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz RD et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2008;98(2):309.
20. Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Papalambros ESO Invest New Drugs*. 2004;22(2):193.
21. Alexander Stein, Dirk Arnold , John Bridgewater et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection

of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. Stein et al. BMC Cancer (2015) 15:564

22. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. ABC-02 Trial Investigators. SO. N Engl J Med. 2010;362(14):1273.

23. Julka PK, Puri T, Rath GK. A phase II study of gemcitabine and carboplatin combination chemotherapy in gallbladder carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006;5(1):110.

24. André T, Tournigand C, Rosmorduc O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. GERCOR Group. Ann Oncol. 2004;15(9):1339.

25. André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. Br J Cancer. 2008;99(6):862.

26. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomized, controlled, multicenter, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 May;20(5): 663-673.

27. Gold DG¹, Miller RC, Haddock MG et al. Adjuvant therapy for gallbladder carcinoma: the Mayo Clinic Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Sep 1;75(1):150-5.

28. Angela Lamarca, Daniel H. Palmer, Harpreet Singh Wasan et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4003)

29. Lemery S, Keegan P, R Pazdur. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication. N Engl J Med 2017; 377:1409-12.

Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Colangiocarcinoma e carcinomas ampulares

COLANGIOCARCINOMA

I. Definição¹

- Neoplasias dos ductos biliares decorrentes da árvore biliar intra-hepática ou extra-hepática (peri-hilar ou distal), excluindo os tumores da vesícula biliar e ampola de Vater.

II. Epidemiologia¹

- Representam 3% de todas as malignidades gastrointestinais.
- Incidência nos Estados Unidos é de 1-2 por 100.000 habitantes.
- A incidência aumenta com a idade – idade média de acometimento entre 50 e 70 anos, ligeiramente mais frequente em homens.

III. Classificação²

- Colangiocarcinoma intra-hepático: ocorre nos ductos biliares dentro do parênquima hepático e também são chamados "colangiocarcinomas periféricos" – < 10% dos casos.
- Colangiocarcinoma hilar (também chamado de tumor de Klatskin): ocorre na junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo ou próximo a ela - 50% dos casos.
- Colangiocarcinoma extra-hepático: ocorre em qualquer lugar nos ductos biliares extra-hepáticos, a partir da junção do ducto hepático comum com o ducto cístico, acima da ampola de Vater; também chamados de distais - 40% dos casos.

IV. Fatores de risco^{1,2}

- Processos inflamatórios crônicos: colangite esclerosante primária, doença hepática fibropolicística, cálculos crônicos do ducto biliar, litíase intra-hepática, infecções parasitárias, doença inflamatória intestinal, infecção por HCV, HBV, e cirrose de qualquer etiologia.
- Exposições tóxicas: ocupacionais (indústrias de automóveis, borracha e químicos), tabagismo e consumo de álcool são controversos.
- Diabetes, obesidade, síndrome metabólica.
- Infecção por HIV.
- Doenças genéticas: síndrome de Lynch e papilomatose biliar.

V. Patologia¹

- Colangiocarcinoma
 - Adenocarcinoma – tipo histológico mais comum (>90%)
 - Esclerosante: mais comum.
 - Nodular.
 - Papilar: mais raro.
 - Carcinoma de células escamosas.
- Hepatocolangiocarcinoma combinado.

VI. Patogênese¹

- Precusores: Neoplasia intraductal papilar dos ductos biliares e neoplasia biliar intraepitelial.
- Acúmulo gradual de anormalidades genéticas sucessivas
- Molecularmente, os precusores do carcinoma permanecem pouco caracterizados embora pareçam abrigar mutações em p53 e perda de SMAD4.

VII. Manifestações clínicas³

- Colangiocarcinoma intra-hepático: dor no quadrante superior direito do abdome, perda de peso e raramente febre. Alguns pacientes são assintomáticos, com as lesões detectadas incidentalmente.

- Colangiocarcinoma extra-hepático: sintomas relacionados com a obstrução biliar: icterícia (90%), prurido, acolia fecal e colúria. Dor abdominal no quadrante superior direito (30-50%), hepatomegalia (25-40%), massa no quadrante superior direito do abdome (10%), sinal de Courvoisier (raro), perda de peso (30-50%) e febre (até 20%). Mal-estar, fadiga e sudorese noturna podem estar presentes. Colangite é uma apresentação incomum.
- Pode estar associado a síndromes paraneoplásicas cutâneas: síndrome Sweet, porfiria cutânea tardia, acantose nigricans e eritema multiforme.

VIII. DIAGNÓSTICO^{2,3}

- Colangiocarcinoma intra-hepático:
 - Ressonância magnética de abdome superior com estudo vascular do sistema portal ou TC de abdome com estudo vascular em 4 fases.
 - Investigar outros sítios para afastar lesões secundárias:
 - Endoscopia Digestiva Alta
 - Colonoscopia
 - USG de Tireóide
 - Mulheres: Mamografia e USG Pélvico ou RNM de Pelve
 - Biópsia da lesão - reservada para pacientes irressecáveis, cujo diagnóstico faz-se necessário.
 - Lesões únicas cujo anatomopatológico seja adenocarcinoma, sem identificação de sítio primário devem ser consideradas colangiocarcinoma.
- Colangiocarcinoma peri-hilar
 - Ressonância magnética do abdome superior com RM das vias biliares.
 - Colangiografia por CPER ou TPH - utilizar na intenção pré-operatória de descompressão biliar. Evitar na terapia diagnóstica.
 - Se os estudos de imagem são altamente sugestivos de colangiocarcinoma, passa-se diretamente para o estadiamento tumoral.
 - Se o diagnóstico permanece duvidoso, partir para ressecção cirúrgica – O diagnóstico de lesão oncológica biliar deve sempre nortear a investigação.

- Citologia ou biópsias devem ser reservadas para pacientes com impossibilidade de ressecção e necessidade diagnóstica.
- Colangiocarcinoma extra-hepático:
 - Ressonância magnética do abdome superior com RM das vias biliares.
 - US endoscópico ou CPRE permitem a visualização direta da área afetada, a realização de biópsia (aspirativa por agulha fina ou citologia), e no caso de CPRE, intervenção terapêutica também pode ser possível (por exemplo, colocação de stent).
 - Biópsia guiada por TC ou RNM – assim como na aspiração por agulha fina, há risco de semear células tumorais.
 - Se achados radiológicos são suficientemente suspeitos para colangiocarcinoma tal que uma biópsia negativa seria caracterizada como um potencial falso-negativo e o tumor é aparentemente ressecável, então biópsia não está indicada.

IX. Exames de estadiamento²

- Hemograma e testes de função hepática.
- Marcadores tumorais: CEA, CA 19.9 e AFP.
- Sorologias para hepatites virais.
- TC / RM do abdome com contraste / colangiopancreatografia.
- TC de tórax.
- PET scan para avaliar metástases ocultas.
- Laparoscopia de estadiamento – Deverá sempre ser recomendada para avaliar acometimento a distância.

X. Estadiamento – AJCC 2017⁴

- **Colangiocarcinoma intra-hepático**

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ (tumor intraductal)
T1	Tumor solitário, sem invasão vascular, < ou = 5 cm ou > 5 cm
T1a	Tumor solitário < ou = 5 cm, sem invasão vascular
T1b	Tumor solitário > 5 cm, sem invasão vascular
T2	Tumor solitário com invasão vascular intra-hepática ou múltiplos tumores, com ou sem invasão vascular
T2a	Tumor solitário com invasão vascular intra-hepática
T2b	múltiplos tumores, com ou sem invasão vascular
T3	Tumor com perfuração do peritônio visceral
T4	Tumor com invasão direta de estruturas extra-hepáticas
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástase para linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a N0 M0
Estádio IB	T1b N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio IIIA	T3 N0 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0 qqT N1 M0
Estadio IV	qqTqqN M1

- **Colangiocarcinoma peri-hilar**

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado ao ducto biliar, com a extensão até a camada muscular ou de tecido fibroso
T2a	Tumor invade além da parede do canal biliar, atingindo o tecido adiposo circundante
T2b	Tumor invade parênquima hepático adjacente
T3	Tumor invade ramos unilaterais da veia porta ou artéria hepática
T4	Tumor invade veia porta principal ou seus ramos bilateralmente; ou a artéria hepática comum; ou as de segunda ordem radicais biliares bilateralmente; ou unilaterais de segunda ordem radicais biliares com veia porta contralateral ou envolvimento da artéria hepática
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástases para 1 a 3 linfonodos regionais (incluindo linfonodos ao longo do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática e veia porta)
N2	Metástase para 4 ou mais linfonodos citados anteriormente
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2a-b N0 M0
Estadio IIIA	T3 N0 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0
Estadio IIIC	qqT N1 M0
Estadio IVA	qqT N2 M0
Estadio IVB	qqTqqN M1

- **Colangiocarcinoma extra-hepático**

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor com invasão < 5 mm da parede do ducto biliar
T2	Tumor com invasão > 5 mm a 12 mm da parede do ducto biliar
T3	Tumor invade a parede do ducto biliar além de 12 mm
T4	Tumor invade o tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástases para 1 a 3 linfonodos regionais
N2	tástase para 4 ou mais linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio IIA	T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0-1 M0
Estadio IIIA	T1-3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 qqN M0
Estadio IV	qqTqqN M1

XI. Tratamento:

TRATAMENTO CIRÚRGICO^{2, 5, 6}

- Cirurgia é a única possibilidade de cura, mas apenas 20% dos pacientes apresentam doença em estágio inicial e são considerados candidatos à ressecção.
- Ressecção com margens negativas é o objetivo da terapia cirúrgica. Pacientes com margens comprometidas tem sobrevida igual ou inferior aos não operados.
- Sobrevida em 5 anos³⁰:
 - N0,R0: 30-60%
 - N+,R: <20%
- Critérios de ressecabilidade:
 - Bom status performance do paciente;
 - Ausência de metástases linfonodaisretropancreáticas e paracelíacas ou metástases hepáticas distantes;
 - Ausência de invasão da veia porta ou artéria hepática principal (contra-indicação relativa);
 - Acometimento de artéria hepática ou ramo portal contralateral à lesão nos casos de lesão peri-hilar, ou via biliar contra-lateral;
 - A ausência de invasão de órgãos adjacentes
 - Ausência de doença disseminada;
- Fatores de pior prognóstico:
 - Margem positiva;
 - Comprometimento de linfonodos;
 - Colangiocarcinoma relacionado a colangite esclerosante primária.

Colangiocarcinoma intra-hepático

- Ressecção com margem negativa de pelo menos 1 cm: Considerar linfadenectomia para estadiamento preciso. Preferir hepatectomias regradas e não enucleações ou cirurgias não regradas⁷.
- Linfadenectomia portal é questionável, pois fornece informações de estadiamento relevantes. Não acrescenta sobrevida, mas fornece dados prognósticos⁸.

- Doença hepática multifocal geralmente é representativo da doença metastática e é uma contraindicação para ressecção. Em casos altamente selecionados com doença multifocal limitada, ressecção pode ser considerada.
- Metástases linfáticas macroscópicas na porta hepática indicam um prognóstico reservado e a ressecção só deve ser considerada em casos altamente selecionados.

Colangiocarcinoma hilar⁵

- Considerar drenagem biliar prévia, pois o grau de ressecção pode ser subestimado na avaliação pré-operatória. (Controvérsia: Drenagem Interna X externa)⁹.
- Em casos de ressecções hepáticas maiores, deve-se avaliar sempre a volumetria hepática e necessidade de embolização portal.
- Abordagem cirúrgica depende da classificação de Bismuth-Corlette¹⁰:
 - Tumores tipo I e II: ressecção em bloco dos ductos biliares extra-hepáticos e da vesícula biliar com 5 a 10 mm de margem do duto biliar e linfadenectomia regional com reconstrução hepaticojejunal em Y de Roux.
 - Tumores tipo III e IV: técnicas mais agressivas, tais como ressecção de múltiplos segmentos hepáticos, com ressecção da veia porta para alcançar margens negativas. Tumores tipo III geralmente exigem lobectomia hepática ou trisegmentectomia. Considerar lobectomia do caudado sempre nos tipos 3.

Colangiocarcinoma extra-hepático

- Tratado em cirurgia na entidade “Neoplasias peri-ampulares”, cujo tratamento consiste em duodenopancreatectomia. Neste caso, a linfadenectomia hilar hepática faz-se necessária, assim como ressecção biliar alargada.
- Drenagem biliar deve ser reservada para pacientes irressecáveis ou que não toleram o procedimento cirúrgico proposto. Associar biópsia endoscópica nestes casos.

TRATAMENTO ADJUVANTE DO COLANGIOCARCINOMA²

- Ressecção R0, R1 ou linfonodos positivos
- Quimioterapia adjuvante
 - Capecitabina 1.250mg/m² duas vezes por dia D1-D14 a cada 21 dias por 8 ciclos³⁰(preferencial).
 - RT externa de 54 Gy para o leito tumoral e a região linfonodal nos pacientes com margens comprometidas.
 - Outras opções:
 - GemCis: Gemcitabina 1000 mg/m², IV em 30 min + Cisplatina 30 mg/m², IV, D1 e D8, a cada 21 dias¹¹.
 - GemCap: Gemcitabina 1000 mg/m², IV, D1, D8 e D15 + Capecitabina 1660 mg/m²/dia, VO, dividido em duas tomadas, do D1-D21, a cada 28 dias¹³.
 - GemOx: saiu como opção de tratamento após resultados negativos do estudo PRODIGE 12³².
 - Quimiorradioterapia baseada em fluoropirimidinas¹⁴– para colangiocarcinomas extra-hepáticos.
 - Gemcitabina 1000 mg/m², IV em 30 minutos, no D1 e D8 + Capecitabina 1500 mg/m²/dia, VO dividido em duas tomadas, do D1-D14, a cada 21 dias, por 4 ciclos. Seguido de:
 - Capecitabina 1650mg/m²/dia, VO dividido em 2 tomadas (nos dias da radioterapia) ou 5-FU 250mg/m²/dia em infusão contínua (7 dias na semana) durante todo o período da RT.
 - RT: 25 a 30 frações (45 Gy para linfonodos regionais, 54 a 59.4 Gy para leito tumoral).
- Ressecção R2 devem ser tratados como doença irresssecável².

TRATAMENTO DA DOENÇA IRRESSECÁVEL

Colangiocarcinoma intra-hepático²

- Tratamento primário:
 - Quimioterapia combinada com gemcitabina e cisplatina (vide acima)
 - Clinicaltrial.

- Quimioterapia baseada em fluoropirimidinas ou outro esquema baseado em gemcitabina (vide esquemas para doença metastática abaixo).
- Quimiorradioterapia baseada em fluoropirimidinas (vide acima).
- Terapia locorregional (vide abaixo).
- Cuidados de suporte.

Colangiocarcinoma extra-hepático²

- Considerar drenagem da via biliar.
- Biopsiar.
- Tratamento primário:
 - Quimioterapia combinada com gemcitabina e cisplatina.
 - Clinicaltrial.
 - Quimioterapia baseada em fluoropirimidinas ou outro esquema baseado em gemcitabina.
 - Quimiorradioterapia baseada em fluoropirimidinas
 - Cuidados de suporte.
- **Terapia neoadjuvante¹⁵**: Considerar ressecção cirúrgica para pacientes altamente selecionados com colangiocarcinomas grandes, localmente avançados, que são tratados inicialmente com quimiorradioterapia ou quimioterapia e são convertidos para doença potencialmente ressecável.
- **Transplante hepático¹⁵**: Até o presente, não pode ser considerado uma terapia padrão para colangiocarcinoma localizado. No entanto, no contexto de ensaio clínico, pode ser considerado para pacientes altamente selecionados:
 - Colangiocarcinoma em fase inicial que surge no contexto de colangite esclerosante primária ou aqueles com tumores pequenos (<3 cm), mas localmente irressecáveis, que concluíram com êxito estadiamento rigoroso e terapia neoadjuvante.
 - No Brasil o transplante hepático para o tratamento do colangiocarcinoma não é permitido

- **Terapias locais¹⁶**
 - Radioterapia: 3D, IMRT, braquiterapia transcateter, SBRT.
 - Ablação local por radiofrequência, quimioterapia intra-arterial hepática, embolização com ou sem quimioterapia intra-arterial, radioembolização.

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA¹⁷

- Biópsia
- Considerar drenagem biliar, se prurido intratável ou colangite.
- Clinicaltrial.
- Terapia locorregional.
- Cuidados de suporte

1ª Linha

- Para paciente com bom PS:
 - 1ª opção: GemCis (vide acima)
- Esquemas alternativos:
 - GemCap: Gemcitabina 1000 mg/m², IV, D1 e D8 + Capecitabina 1300 mg/m²/dia, VO, dividido em duas tomadas, de D1-D14, a cada 21 dias¹⁸.
 - 5-FU + Cisplatina: 5-FU 1000 mg/m²/dia, IV em infusão contínua, por 5 dias consecutivos+ Cisplatina 100 mg/m², IV em uma hora, no D2, a cada 4 semanas¹⁹.
 - CAPOX: Capecitabina 2000mg/m²/dia, VO dividido em duas tomadas, do dia D1-D14 + Oxaliplatina 130mg/m², IV em uma hora, no D1, a cada 3 semanas²⁰.
- Paciente com performance borderline:
 - 1ª opção: Gemcitabina 1000 mg/m², IV, D1, D8 e D15 a cada 28 dias²¹.
 - Alternativa:
 - Capecitabina 2000 mg/m²/dia, VO dividido em duas tomadas, do D1-D14, a cada 21 dias²².

- 5-FU + LV: Leucovorin 25 mg/m²/dia IV em 2h seguido de FU 375 mg/m²/dia, IV em bolus, do D1-D5, repetido a cada três a quatro semanas²³.

2ª ou mais linhas

- Bom performance status:
 - FOLFOX: Oxaliplatina 85 mg/m², IV em 2 horas, no D1 + Leucovorin 400 mg/m²/dia IV, D1 + 5-FU 400 mg/m², IV em bolus, D1 + 5-FU 2400 mg/m², IV em infusão contínua em 46h, a cada 2 semanas²³.
 - CAPOX²⁰
 - Pembrolizumabe em pacientes com instabilidade de microsatélite (deficiência em genes de reparo)
- Baixa performance status:
 - 5-FU + LV²³.
 - Capecitabina²².
- Presença de mutação do BRAF ^{V600E}
 - Considerar baseado em estudo fase 2 - Dabrafenibe 150 mg VO 2 x ao dia + trametinibe 2 mg VO 1 x dia, continuamente até progressão de doença ou toxicidade proibitiva, que apresenta uma taxa de resposta entre 20-22%. ²⁴

OBS: São excelentes candidatos para investigação de alvos para tratamento personalizado: IDH, fusão FGFR, HER2, BRCA, fusão NTRK, além do BRAF já descrito.

XII. SEGUIMENTO²

- Anamnese e exame físico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após a cada 6 meses.
- Exames de imagem a cada 6 meses ou quando clinicamente indicado nos primeiros 2 anos, após anualmente.

TRATAMENTO DE SUPORTE E MANEJO PALIATIVO¹⁶

- Tratamento paliativo de icterícia obstrutiva: stent (endoscópico ou percutâneo, unilateral ou bilateral), bypass cirúrgico.
- Tratamento de dor e vômitos.

CARCINOMAS AMPULARES

I. Definição:

- São neoplasias que surgem dentro do complexo ampular, distal em relação à bifurcação do ducto biliar comum distal com o ducto pancreático²⁷.

II. Epidemiologia²⁷

- A transformação neoplásica da mucosa intestinal ocorre mais comumente perto da ampola do que em qualquer outro local no intestino delgado.
- Tumores ampulares primários são raros; incidência de cerca de 4-6 para cada 1 milhão de habitantes e tem aumentado ao longo dos últimos 30 anos.
- Correspondem a apenas 6% das lesões que surgem na região periampular.
- Podem ocorrer esporadicamente ou relacionados à síndrome genética. A incidência é aumentada em 200 a 300 vezes entre as pacientes com polipose adenomatosa familiar (FAP) e câncer colorretal não-polipóide hereditário (HNPCC) em comparação com a população em geral.
- A média de idade no momento do diagnóstico de carcinomas ampulares esporádicos é de 60 a 70 anos. Em pacientes cujos carcinomas ampulares surgem no contexto de uma síndrome de polipose hereditária a idade de apresentação é mais precoce.
- Neoplasias ampulares verdadeiras têm um prognóstico melhor do que malignidades periampulares de origem pancreática ou biliar extra-hepática, com melhores taxas de ressecabilidade (mais de 90% em algumas séries contemporâneas), e com taxas de sobrevivência em cinco anos de aproximadamente 30 a 50%, mesmo em pacientes com comprometimento de linfonodos.

III. Manifestações clínicas²⁷

- Icterícia obstrutiva (80%) causada pela compressão do ducto biliar distal pelo tumor.
- Diarréia devido à má absorção de gordura (esteatorréia), perda de peso leve e fadiga.
- 1/3 dos pacientes têm perda crônica de sangue, muitas vezes oculta, com uma anemia microcítica associada ou fezes heme-positivas.
- Sintomas inespecíficos: dor abdominal (45%), febre (45%), náusea leve e dispepsia.
- Lesões grandes podem produzir obstrução da saída gástrica associada a náuseas e vômitos.

IV. Diagnóstico e exames de estadiamento²⁷

- Testes de função hepática
- Marcadores tumorais – CEA e CA 19-9 – Não são específicos e tem papel limitado para o diagnóstico; útil para seguimento.
- USG de abdome – primeiro teste na avaliação de icterícia.
- TC de abdome – mais sensível que a USG para avaliação de tumores ampulares. É insuficiente para estadiamento, pois não determina o grau de invasão do tumor na parede do duodeno, pâncreas ou envolvimento vascular adjacente. Mais útil para avaliar presença de doença metastática a distância.
- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) – permite a identificação do tumor, a biópsia e descompressão, se necessário. Limitado para avaliação da extensão da invasão local do tumor (T).
- A taxa de falso negativo de biópsia endoscópica é elevada, em torno de 50%, dessa forma, um resultado negativo é insuficiente para excluir a presença de malignidade em uma lesão ampular.
- RM das vias biliares – indicada em pacientes que tem contraindicação à CPRE
- USG endoscópica – tão sensível quanto CPRE e superior à TC de abdome. Importante para o estadiamento por determinar com precisão a profundidade da invasão tumoral.

V. Fatores de mau prognóstico²⁹

- Grau de invasão local do tumor- (T) avançado
- Disseminação linfática.
- Grau histológico elevado.
- Tipo morfológico pancreatobiliar
- Margem cirúrgica positiva.
- Icterícia obstrutiva na apresentação.
- Elevação de marcadores tumorais (CEA e CA 19-9)

VI. Estadiamento^{4,28}

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi ou tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão periesfinctérica) e/ou submucosa duodenal
T1a	Tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi
T1b	Tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão periesfinctérica) e/ou submucosa duodenal
T2	Tumor invade a muscular própria duodenal
T3	Tumor invade o pâncreas (até 0,5 cm) ou tumor invade além de 0,5 cm no pâncreas, ou invade tecidos periduodenais ou peripancreáticos ou serosa duodenal sem envolvimento do tronco celíacovou artéria mesentérica superior
T3a	Tumor invade o pâncreas até 0,5 cm
T3b	Tumor invade além de 0,5 cm no pâncreas, ou invade tecidos periduodenais ou peripancreáticos ou serosa duodenal sem envolvimento do tronco celíacovou artéria mesentérica superior
T4	Tumor envolve tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independente do tamanho
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástases para 1 a 3 linfonodos regionais
N2	tástase para 4 ou mais linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM	Sobrevida em 5 anos²⁸
Estadio 0	Tis N0 M0	-
Estadio IA	T1a N0 M0	60%
Estadio IB	T1b-2 N0 M0	57-60%
Estadio IIA	T3a N0 M0	30%
Estadio IIB	T3b N0 M0	22-30%
Estadio IIIA	T1b-3b N1 M0	27%
Estadio IIIB	T4 Nqq M0 Tqq N2 M0	22-27%
Estadio IV	qqTqqN M1	0%

VII. Tratamento

TRATAMENTO CIRÚRGICO²⁹

- O único tratamento potencialmente curativo para o carcinoma ampular é a ressecção cirúrgica, com ressecção completa do tumor com margens negativas (ressecção R0).
- Pancreatoduodenectomia (cirurgia de Whipple) é considerada a abordagem padrão para as neoplasias ampulares.
- Drenagem biliar pré-operatória: papel controverso na morbimortalidade pós-operatória.
- Complicações – A complicação mais frequente relacionada com a pancreatoduodenectomia é a fístula pancreática. Outras complicações incluem: esvaziamento gástrico retardado, hemorragia, sepse, fístulas biliares e diabetes pós-operatório, como resultado de ressecção pancreática.
- Dissecção de pelo menos 12 linfonodos.
- Outras terapias:
 - Ressecção local (ampulectomia): pacientes selecionados, que não toleram pancreatoduodenectomia, com tumores não invasivos (Tis) ou ainda T1N0, com tumores < 6mm e histologia bem diferenciada).
 - Terapias minimamente invasivas (ressecção endoscópica, ablação a laser e terapia fotodinâmica): fornecem benefício paliativo em vez de curativo. Estes métodos são apropriados apenas para pacientes que não são candidatos ou que se recusam o tratamento cirúrgico.

TRATAMENTO ADJUVANTE

- Sempre que possível tentar diferenciar a origem histológica entre intestinal, biliar ou pancreática e tratar direcionado (ver capítulos específicos), caso não seja possível tendemos a tratar como Câncer de Pâncreas, conforme protocolos abaixo.
- Quimioterapia combinada: (Pacientes com bom PS 0-1, bilirrubina < 1,5 VN).
- mFOLFIRINOX – Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias 3-6 ciclos³⁴.
- Gemcitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Capecitabina 1660mg/m² , em duas tomadas, D1 a D21 a cada 28 dias por 6 ciclos³⁵.
- Alternativas:
 - Gemcitabina 1.000 mg/m², IV, D1, D8 e D15, a cada 4 semanas, por 06 meses³¹.
 - Observação
 - Leucovorin 20 mg/m², IV em bolus seguido de 5-FU 425 mg/m²/dia, IV em bolus, do D1-D5, a cada 28 dias, por 06 meses³¹

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

- Vide tratamento de colangiocarcinoma e câncer de pâncreas, sessão “doença metastática”

VIII. Seguimento²⁹

- Anamnese e exame físico + marcadores tumorais a cada 6 meses por 5 anos. Após, anualmente.
- Vigilância endoscópica a cada 6 meses por 2 anos, após anualmente por cerca de 3-5 anos.

IX. Referências

1. Nezam H Afdhal, Christopher D Anderson. Epidemiology, pathogenesis, and classification of cholangiocarcinoma. Disponível em uptodate.com. Acessado em abril de 2016.
2. National Comprehensive Cancer Network - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 1.2019.
3. Robert C Lowe, Nezam H Afdhal, Christopher D Anderson, Kris V Kowdley. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma. Disponível em uptodate.com. Acessado em abril de 2016.
4. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
5. Christopher D Anderson, Keith E Stuart. Treatment of localized cholangiocarcinoma: Adjuvant and neoadjuvant therapy and prognosis. Disponível em uptodate.com. Acessado em abril de 2016.
6. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 5Ed., Vol. 1, Pg. 760-785.
7. Cherqui D, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: results of aggressive surgical treatment. *Arch Surg.* 130:1073-1078 1995
8. Endo I, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 248:84-96 2008
9. Nimura Y, et al.: Technique of inserting multiple biliary drainage and management. *Hepatogastroenterology.* 42:323-331 1995
10. The Bismuth-Corlette classification of biliary tract. White areas represent tumor and green areas normal bile duct. *Modified from de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. N Engl J Med 1999; 341:1368.*

11. Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K et al. Phase-II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic biliary and gallbladder cancer. *Dig Dis Sci* 2008;53:564 –570.
12. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: A GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339 –1343.
13. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Oral presentation at: ASCO 2016 Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, IL.
14. AU Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL et al TI SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma.
15. Christopher D Anderson, Keith E Stuart. Treatment of localized cholangiocarcinoma: Adjuvant and neoadjuvant therapy and prognosis. Disponível em uptodate.com. Acessado em abril de 2016.
16. Christopher D Anderson, Keith E Stuart. Treatment options for locally advanced cholangiocarcinoma. Disponível em uptodate.com. Acessado em abril de 2016.
17. Hezel AF and Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 2008;13:415-423.
18. Knox JJ, Hedley D, Oza A et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:2332–2338.

19. Ducreux M, Rougier P, Fandi A et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998;9:653– 656
20. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz RD et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliar system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2008;98(2):309.
21. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J, ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273.
22. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, Vauthey JN, Ellis LM, Schnirer II, Wolff RA, Charnsangavej C, Brown TD. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer*. 2004;101(3):578.
23. Choi CW, Choi IK, Seo JH, Kim BS, Kim JS, Kim CD, Um SH, Kim JS, Kim YH. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(4):425.
24. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M et al. Dabrafenib plus trametinb inpatients with BRAF^{V600E} – mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *The Lancet Oncol*. Published online: 2020; Aug 17.
25. Novarino AM, Satolli MA, Chiappino I, Giacobino A, Napoletano R, Ceccarelli M, Ciccone G, Schena M, Bertetto O, Ciuffreda L. FOLFOX-4 regimen or single-agent gemcitabine as first-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol*. 2013 Oct;36(5):466-71.

26. Primrose JN, Fox RP, Palmer D, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: the BILCAP randomized study. Abstract apresentado no ASCO Annual Meeting 2017.
27. John A Martin. Ampullary carcinoma: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and staging. Disponível em uptodate.com. Acessado em junho de 2016.
28. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.
29. David P Ryan, Harvey Mamon, MD, Carlos Fernandez-del Castillo. Ampullary carcinoma: Treatment and prognosis. Disponível em uptodate.com. Acessado em junho de 2016.
30. SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results database of the National Cancer Institute. O'Connell, et al. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1820.
31. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, Carter R, Tebbutt NC, Dervenis C, Smith D, Glimelius B, Charnley RM, Lacaine F, Scarfe AG, Middleton MR, Anthony A, Ghaneh P, Halloran CM, Lerch MM, Oláh A, Rawcliffe CL, Verbeke CS, Campbell F, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2012;308(2):147. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial
32. Primrose JN, Fox RP, Palmer D, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: the BILCAP randomized study. Abstract. ASCO Annual Meeting 2017. Disponível em: <http://meetinglibrary.asco.org/record/144518/abstract>.
33. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett B, Kemberling H, Eyring A, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol*. 2015;33(18_suppl):LBA100–LBA100.

34. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (Prodige 12-accord 18-Unicancer GI): A randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):658–67.
35. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395–406.
36. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011–24.

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Carcinoma Hepatocelular

I. Epidemiologia das neoplasias primárias do fígado:

- Nos EUA, a incidência prevista é de 42.810 casos e 30.160 óbitos no ano de 2020, correspondendo a 5ª causa de morte em homens no país e a 7ª causa em mulheres.¹
- No Brasil, a taxa de mortalidade é de 8.772 óbitos/ano, correspondendo a 5.012 homens e 3.759 mulheres.² (Maior incidência no Espírito Santo e Bahia).
- Mundialmente, corresponde ao 5º câncer mais frequente, com incidência de 748.300 casos/ano, e a 2ª causa de morte, com mortalidade de 695.900 óbitos/ano.³(Grande maioria na África e Ásia).
- Pico de incidência é de 50 a 60 anos.⁴
- Maior incidência no sexo masculino com uma relação de 3,7:1.⁴

II. Fatores de risco:

- Cirrose hepática (principal fator de risco, 80% dos pacientes são cirróticos).
- Hepatite B (maior risco em homens, genótipo c, co-infecção HCV ou HDV).
- Hepatite C (maioria está associado com cirrose, genótipo 1b).
- Hepatite auto-imune.
- Esteatose hepática, NASH (Podem não estar associado a cirrose).
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Fatores genéticos: hemocromatose hereditária, deficiência de alfa-1 antitripsina, porfiria aguda intermitente, doença de Wilson.
- Ambientais: álcool (associação de álcool mais hepatite crônica aumenta a incidência), tabaco.

III. Fatores de proteção:

- Estatinas.
- Fatores dietéticos (carne branca, vegetais, vitamina E, café).

IV. Patologia do carcinoma hepatocelular (80% das neoplasias primárias do fígado):

- **Classificação histológica:**
 - Carcinoma hepatocelular esclerosante.
 - Carcinoma hepatocelular variante fibrolamelar.
 - Hepatoblastoma.
 - Hepatocolangiocarcinoma.
 - Carcinoma colangiocelular.
- **Grau de diferenciação celular de Edmonson e Steiner, 1954.**
 - **Grau I:** É o tipo mais bem diferenciado e consiste em células tumorais com o modelo trabecular.
 - **Grau II:** As células tumorais são muito semelhantes às células hepáticas normais, porém com nucléolos maiores, mais hipercrômicos, com citoplasma abundante e mais acidófilo.
 - **Grau III:** Os nucléolos são maiores e mais hipercrômicos do que no grau II. Células tumorais gigantes e numerosas.
 - **Grau IV:** As células tumorais são pouco diferenciadas. O nucléolo ocupa quase toda a célula e é muito hipercrômico.
- **Outras patologias relacionadas a neoplasia primária do fígado (20% dos casos).**
 - Colangiocarcinoma (15% dos casos).
 - Angiossarcoma primário hepático (<5% dos casos).
 - Hemangioendotelioma epitelióide hepático (<5% dos casos).
 - Hemangiopericitoma (<5% dos casos).
 - Linfoma hepático primário (<5% dos casos).

V: Manifestação clínica:

- Frequentemente assintomático.
- Dor abdominal, perda de peso, saciedade precoce, massa palpável em hipocôndrio direito.
- Sinais clínicos de cirrose hepática: ascite, encefalopatia, icterícia, varizes de esôfago.
- Síndrome paraneoplásica: hipoglicemia, diarreia, febre, hipercalcemia.

VI: Rastreamento⁵:

- Marcadores séricos:
 - Alfa feto proteína (AFP) (normal em 40% dos HCC).
- Todos os pacientes cirróticos, portadores de hepatite B crônica ou com fatores de risco genéticos:
 - USG de abdome a cada 6 meses.
- Diretrizes de nódulos hepáticos:
 - Nódulo < 1cm na USG = USG 3/3 meses por 2 anos.
 - Nódulo > 1cm na USG = TC ou RM de abdome contrastadas.
 - Nódulo > 1cm em TC ou RM de abdome com características próprias compatíveis com HCC (realce precoce + washout rápido) o diagnóstico de HCC está firmado.
 - Nódulos > 1cm atípicos pela TC e RM = biópsia.
 - AFP > 200 ng/ml e nódulos hepáticos de aspecto típico >2cm em fígado cirrótico não é necessário realizar biópsia.
- Em pacientes sem cirrose preferencialmente deve-se obter RM contrastada com PRIMOVIST® (contraste hepatobiliar específico).
- Biópsia negativa = USG 3/3 meses.
- AFP elevado sem massa hepática = Acompanhamento

VII. Diagnóstico histopatológico:

- Biópsia percutânea guiada por USG.
- Biópsia percutânea guiada por TC.
- Laparoscopia diagnóstica.

- Imunoistoquímica: Glypican-3, HepPart1, CEA, CK 19

VIII. Exames de estadiamento:

- RM abdome total com contraste.
- TC de tórax com contraste.
- Cintilografia óssea.
- Endoscopia digestiva alta
- Hemograma, função hepática, DHL, AFP, sorologia para hepatite B e C, antimitocôndria, P-ANCA, lipidograma, ceruloplasmina, cobre sérico e urinário, ferritina e saturação de transferrina.

IX: Estadiamento TNM (AJCC 2017)⁶

- **TX**: tumor primário não pode ser avaliado.
- **T0**: sem evidência de tumor primário.
- **T1**: tumor solitário < ou = 2 cm ou > 2 cm sem invasão vascular.
T1a: Tumor solitário < 2 cm
T1b: Tumor solitário > 2 cm sem invasão vascular
- **T2**: tumor solitário > 2 cm com invasão vascular ou múltiplos tumores, nenhum > 5 cm.
- **T3**: múltiplos tumores, pelo menos um > 5 cm.
- **T4**: Tumor solitário ou múltiplos tumores de qualquer tamanho, envolvendo ramo principal da veia porta ou veia hepática ou tumor com invasão direta de outros órgãos adjacentes (exceto vesícula biliar) ou perfuração do peritônio visceral.

- **NX**: linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- **N0**: ausência de metástases em linfonodos regionais.
- **N1**: presença de metástases em linfonodos regionais.

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

X. Agrupamento TNM:

Estadio	TNM
IA	T1aN0M0
IB	T1bN0M0
II	T2N0M0
IIIA	T3N0M0
IIIB	T4N0M0
IVA	qqTN1M0
IVB	qqTqqNM1

XI. Avaliação do prognóstico:

- **Índice HOMA-RI (índice para a resistência à insulina) para NASH:**
 - Insulina em jejum(μ UI/mL) x glicemia (mmol/L)/22,5.
 - Os valores de referência para o HOMA-RI.
 - IMC até 25 kg/m²: 0,4 a 2,9.
 - IMC de 25 a 30 kg/m²...: 0,4 a 4,3.
 - IMC acima de 30 kg/m²: 0,7 a 8,2

- **MELD:**
 - MELD= 0,957 x Log e (creatinina mg/dl) + 0,378 x Log e (bilirrubina mg/dl) + 1,120 x Log e (INR) + 0,643 x10 e arredondar para valor inteiro:
 - Caso os valores de laboratório sejam menores que 1, arredondar para 1,0.
 - A creatinina poderá ter valor máximo de 4,0, caso seja maior que 4,0 considerar 4,0.

- Caso realize diálise, mais de duas vezes por semana, o valor da creatinina automaticamente se torna 4,0.

- **Child-Pugh⁷**

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina:	<2	2-3	>3
Albumina:	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR:	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ascite:	Ausente	Leve	Severa
Encefalopatia:	Ausente	Grau I/II	Grau III/IV

- Child A: 5-6 pontos/ Child B: 7-9 pontos/ Child C: 10-15 pontos

- **Okuda⁸**

	Positivo	Negativo
Tamanho:	≥ 50% do fígado	< 50% do fígado
Ascite:	Detectável	Ausente
Albumina:	≤ 3 g/dl	>3 g/dL
Bilirrubina:	≥ 3mg/dL	<3 mg/dL

- Estádio I: sem critério positivo.
- Estádio II: 1 ou 2 critérios positivos.
- Estádio III: 3 ou 4 critérios positivos.

- **Classificação de Barcelona (BCLC)⁹:**

Estádio	PS	Tamanho	Okuda	Child-Pugh
0	0	Único <2cm	I	A
A1	0	Único <5cm	I	A (BT normal s/ HP)
A2	0	Único <5cm	I	A (BT normal c/ HP)
A3	0	Único <5cm	I	A (BT aumentada c/ HP)
A4	0	3 nódulos <3cm	I-II	A-B
B	0	Multinodular	I-II	A-B

C	1-2	IV ou DEH	I-II	A-B
D	3-4	Qualquer	III	C

IV= invasão vascular, DEH= disseminação extra-hepática, BT= bilirrubina, HP= hipertensão portal

- **Fatores anatomopatológicos de mau prognóstico:**

- Nódulo satélite.
- Micro invasão vascular.
- Grau III/IV de Edmonson.

- **Doença ressecável localizada:**

XI. Tratamento:

- **Ressecção cirúrgica:¹¹**

- Pacientes não cirróticos ou cirróticos com MELD < 10 e Child A sem hipertensão portal (avaliado pelo: gradiente portocava ou por métodos indiretos como plaquetopenia, esplenomegalia e varizes de esôfago).
- Reserva hepática adequada (volume remanescente entre 40 a 50% se presença de cirrose e 30% em fígado não cirrótico).
- Cirurgias:
 - T1= Segmentectomia.
 - T2=Hemi-hepatectomia ou hemi-hepatectomia estendida.
- Objetivar margem cirúrgica de 2cm

- **Transplante hepático:¹²**

- BCLC Estadio 0 ou A.
 - Pacientes cirróticos selecionados pelos critérios de Milão (nódulo único de até 5cm ou até 3 nódulos de até 3cm).
- Sem sinais de doença extra-hepática ou invasão macro vascular.
- Sobrevida livre de doença em 5 anos: 70-80%.

- **Tratamento local:**

- BCLC Estadio A ou B.
 - Pacientes com doença localizada e não elegíveis às opções cirúrgicas.
- Opção de tratamento pré-transplante ou pré ressecção cirúrgica.

- Ablação por radiofrequência (<3cm)¹.
 - Ablação por alcoolização (<3cm).¹⁴
 - Quimioembolização (contraindicado: bilirrubina >3, trombose de veia porta)¹⁵
- **Doença localmente avançada, não elegíveis para cirurgia.**
 - BCLC Estadio B.
 - Quimioembolização.¹⁵
 - Indicado no tumor irressecável e restrito ao fígado.
 - Função hepática preservada e fluxo normal da veia porta.
 - O procedimento deve ser restrito a um lobo hepático por sessão, separados por 45-60 dias.
 - O tratamento é repetido até desaparecimento completo do fluxo das lesões tumorais
 - Quimioterápico utilizado:
 - Doxorubicina 50-100mg.
 - Cisplatina 50-75mg
 - Considerar opção:
 - Radioterapia estereotáxica fracionada¹⁶(1-3 lesões, com mínima doença extra-hepática).
 - **Doença localmente avançada, elegíveis para cirurgia.**
 - BCLC Estadio B.
 - Após tratamento avaliar condições de ressecção ou transplante
 - Terapia locorregional.
 - Quimioembolização¹⁵ (1ª opção).
 - Terapia Sistêmica (Alternativa).
 - Sorafenibe 400mg 2x dia, uso contínuo, isolado ou associado a terapia locorregional¹⁷
 - Considerar opção:
 - Radioterapia estereotáxica fracionada¹⁶(1-3 lesões, com mínima doença extra-hepática)
 - **Doença Metastática.**
 - BCLC Estadio C.
 - Avaliar condições de metastasectomia.

- 1ª linha:
 - Atezolizumabe, 1.200 mg EV, a cada três semanas mais bevacizumabe, 15 mg/kg EV, a cada 3 semanas (preferível).²²
 - Lenvatinibe, 12 mg/dia (peso > 60 kg) ou 8 mg/dia (peso < 60 kg) até sinais evidentes de progressão clínica.²³
 - Sorafenibe 400mg 2x dia, uso contínuo, até progressão de doença ou toxicidade¹⁷
- 2ª linha:
 - Regorafenibe, 160 mg, 1x/dia, do D1 ao D21, a cada 4 semanas ou cabozantinibe, 60 mg, 1x/dia.²⁴
 - Nivolumabe, 1 mg/kg associado a ipilimumabe, 3mg/kg, a cada 3 semanas, por 4 doses, seguido de manutenção com nivolumabe, 240 mg EV, a cada 2 semanas (para os que não receberam imunoterapia em 1ª linha).²⁵
- Alternativas:
 - Ramucirumabe, 8 mg/kg, a cada 2 semanas (apenas para pacientes com alfafetoproteína > 200).²⁶
 - Doxorubicina 75mg/m² IV a cada 21 dias¹⁸
 - Capecitabina 1000mg/m² VO D1-14 a cada 21 dias¹⁹
 - FOLFOX - Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias²⁰
 - GEMOX- Gencitabina, 1.000 mg/m² D1, oxaliplatina 100mg/m² D2, a cada 15 dias²¹

- **Tratamento paliativo**

- BCLC Estadio D.
 - Suporte clínico e tratamento sintomático.

XIII. Seguimento após tratamento curativo:⁴

- Nos primeiros 3 anos:TC ou RM abdome e pelve a cada 3 meses.
- No 4º e 5º ano:TC ou RM abdome e pelve a cada 6 meses.
- Após o 5º ano:TC ou RM abdome e pelve anualmente.

XIV. Reativação viral (Hepatite B)

- Comum em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.
- Solicitar HBsAg e Anti-HBs antes de terapia imunossupressora.
- Reativação = Aumento de 10x da carga viral basal e aumento 3x transaminases.
- Profilaxia: Lamivudina, tenofovir, adenovir ou entecavir.

XV. Referências:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jan 8;70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. Estimativa 2016. Rio de Janeiro: Flama, 2016.
3. AhmedinJemal, DVM, Freddie Bray, Melissa M, et al. Global cancerstatistics. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61:69–90.
4. Steven A Curley, MD. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma. UpToDate 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary cancer. V.1.2019. Disponível em: <http://www.nccn.org>.
6. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary cancer. V.1.2019. Disponível em: <http://www.nccn.org>.
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et. al. Transectionoftheoesophagus for bleedingoesophagealvarices. *Br J Surg*. 1973; 60:646.
9. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural historyofhepatocellular carcinoma andprognosis in relationtotreatment: studyof 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918-28.

10. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329–338.
11. Llovet JM, Foster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30:1434–40.
12. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693–9.
13. Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009; 249:20–25.
14. Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:194–8.
15. Llovet JM, Real MI, Montana X, for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734–9.
16. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol*. 2012 105(7):692-8.
17. Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V.N. et al, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359:378–390.
18. Winnie Yeo, Tony S. Mok, Benny Zee et al. A Randomized Phase III Study of Doxorubicin Versus Cisplatin/Interferon α -2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 97 (20): 1532-1538.

19. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer*. 2004;101(3):578-86.
20. Liccioni A, Reig M, Bruix J et al. FOLFOX-4 vs. doxorubicin for hepatocellular carcinoma: could a negative result be accepted as positive? *J Hepatol*. 2014; 61(1):164-5.
21. Samy Louafi, Vale'rie Boige, Michel Ducreux et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*. 2007;109(7): 1384–90
22. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 14;382(20):1894–905. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa191574>
23. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar;391(10126):1163–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618302071>
24. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Jan;389(10064):56–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616324539>
25. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Jun;389(10088):2492–502. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617310462>

26. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Feb;20(2):282–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518309379>.

Real Hospital Português
Real Instituto De Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Tumor estromal do trato gastrointestinal (GIST)

I. Epidemiologia

- Corresponde a 1% dos tumores gastrointestinais.¹
- Nos EUA são estimados 6,8 casos por milhão de habitantes.¹
- No Brasil não há dados específicos sobre incidência.
- Média de idade é de 63 anos.²
- O sítio primário mais frequente é o estômago (60%), seguido do intestino delgado (25%), reto (5%) e esôfago (<3%).²

II. Fatores de risco⁶

- GIST familiar.
- Neurofibromatose tipo I.
- Síndrome de Carney.

III. Alterações genéticas:³

- Mutação do KIT (80%).
- Localização no exon 11 (70%).
- Localização no exon 9 (13%).
- Localização no exon 13 (4%)
- Localização no exon 17 (4%).
- Mutação do PDGFR (15%) (Localizados nos éxons 18,12,14).
- Mutação do BRAF (5%).

IV. Patologia:

- Morfologia:²

- Células tipo Splinder (70%).
- Células tipo Epitelióide (20%).
- Células tipo misto (10%).

É fundamental a análise do número de mitoses por 50 campos de grande aumento.

- Imunohistoquímica:²
 - KIT (CD117): Positivo em 95%.
 - CD34: Positivo em 70%.
 - DOG-1: Positivo em 95%.
 - PKC-h: Positivo em 70%.
 - S100: Positivo em 5%

V. Manifestações clínicas:²

- Maioria assintomático (Sintomas variam de acordo com localização e tamanho).
- Saciedade precoce, distensão abdominal.
- 1/3 já são metastáticos ao diagnóstico (mais comum: hepática e peritoneal).

V. Diagnóstico:²

- Geralmente diagnosticados incidentalmente.
- TC de abdome e pelve.
- Biópsia por USG endoscópica (não é necessária para lesão suspeita e ressecável).
- Evitar biopsia percutânea pelo risco de contaminação do trajeto.

VI. Exames de estadiamento

- TC ou RM de abdome e pelve.
- TC de tórax.
- No tumor inicial de esôfago, estômago ou reto considerar USG endoscópico.
- Estadiamento intraoperatório nos pacientes submetidos à ressecção curativa.
- PET CT na doença localmente avançada ou irresssecável.

VII. Estadiamento TNM – AJCC 2017⁴:

- T1: Tumor de até 2cm
- T2: Tumor de 2,1 a 5cm
- T3: Tumor de 5,1 a 10cm
- T4: Tumor maior que 10cm

- N0: Sem evidencia de metástase linfonodal
- N1: Presença de metástase linfonodal

- M0: Sem evidencia de metástase a distancia
- M1: Presença de metástase a distancia

- G1 (Baixo grau): IM \leq 5 mitoses por 50 CGA
- G2 (Alto grau): IM $>$ 5 mitoses por 50 CGA

* IM = Índice mitotico

VIII. Agrupamento:⁴

- Tumores gástricos e do omento.
 - IA: T1-2N0M0 e G1.
 - IB: T3N0M0 e G1.
 - II: T1-2N0M0 e G2 ou T4N0M0 e G1.
 - IIIA: T3N0M0 e G2.
 - IIIB: T4N0M0 e G2.
 - IV: qqTN1M0 e qqIM ou qqTqqNM1 e qqIM.

- Tumores nas demais localidades
 - I: T1-2N0M0 e G1.
 - II: T3N0M0 e G1.
 - IIIA: T1N0M0 e G2 ou T4N0M0 e G1.
 - IIIB: T2-4N0M0 eIM2.
 - IV: qqTN1M0 e qqIM ou qqTqqNM1 e qqIM.

IX. Estratificação de risco:

Critérios de Joensuu 2008⁵

Grupo de risco	Tamanho (cm)	Atividade mitótica	Sítio primário
Muito baixo	< 2	≤ 5	Qualquer
Baixo	2,1-5	≤ 5	Qualquer
Intermediário	2,1-5	> 5	Gástrico
	≤ 5	6-10	Qualquer
Alto	5,1-10	≤ 5	Gástrico
	Qualquer	Qualquer	Ruptura tumoral
	> 10	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	> 10	Qualquer
	> 5	> 5	Qualquer
	< 5	> 5	Não gástrico
	5,1-10	≤ 5	Não gástrico

- Outros fatores de pior prognóstico:
 - Mutação do KIT (exon 9).
 - Margem comprometida.

- Taxa de SLR em 5 anos:⁵
 - Muito baixo risco 100%
 - Baixo risco 94%
 - Risco intermediário 86%
 - Alto risco 26%

X. Tratamento:

Doença localizada ressecável

- **Cirurgia:**
 - Ressecção cirúrgica completa com margens negativas.⁶
 - Ressecção em cunha ou ressecção segmentar é suficiente na maioria dos casos (Evitar ruptura da pseudocápsula tumoral).
 - Raramente ressecção multivisceral será necessária.
 - Avaliação histológica por congelação incluindo as margens de ressecção.
 - Não há necessidade de linfadenectomia locorregional.⁷

- **Tratamento Adjuvante:**

- Alto risco de recorrência:⁸
 - Imatinibe 400mg VO 1 x dia por 3 anos.
- Risco intermediário de recorrência.⁹
 - Individualizar o uso do Imatinibe (benefício em sobrevida livre de doença é menor).
 - Opção: Imatinibe 400mg VO 1x dia por 1 ano.
- Baixo risco de recorrência.⁹
 - Observação.

Doença localmente avançada

- **Tratamento neoadjuvante:**

- Indicados em pacientes com doença localmente avançada potencialmente ressecável.
- Ressecção cirúrgica de alta complexidade ou morbidade.
- Imatinibe 400mg VO 1 x dia até máxima resposta ou tumor tornar-se ressecável.^{10,11}
- Tempo máximo de neoadjuvância de 12 meses.
- Avaliação de resposta com PET CT.

- **Cirurgia:**

- Cirurgia nos mesmos moldes da doença localizada ressecável.¹²

- **Tratamento adjuvante pós neoadjuvância e ressecção total:**

- Imatinibe 400mg VO 1x dia até concluir 3 anos.¹¹

Doença Metastática:

- Imatinibe 400mg VO 1x dia até progressão de doença ou intolerância.¹³

Alternativa:

- Se metástase ressecável.

- Imatinibe 400mg VO 1x dia por 3 anos ¹¹ pós ressecção do tumor e das metástases
- Se exon 9 mutado:
 - Imatinibe 800mg VO 1x dia até progressão de doença ou intolerância ^{14,15}
- Mutação de PDGFR-alfa em éxon 18 (incluindo a mutação D842V):
 - Avapritinibe, 300 mg VO/dia, até progressão (se disponível). ²⁴
- Se metástases potencialmente ressecáveis:¹⁶
 - Imatinibe 400mg VO 1x dia até resposta máxima.
 - Ressecção cirúrgica das lesões.
 - Manter imatinibe 400mg VO 1x dia até 3 anos de tratamento.
- Se doença metastática com progressão focal com imatinibe 400mg¹⁷
 - Imatinibe 800mg VO 1x dia até resposta máxima.
 - Se resposta clínica realizar a ressecção cirúrgica da lesão.
 - Manter Imatinibe 800mg VO 1 x dia até nova progressão.

Doença refratária

- **Pacientes refratários ao Imatinibe: EXON9**
 - Imatinibe 800mg VO 1x dia.¹⁸
 - Sunitinibe 50mg VO 1x dia por 4 semanas a cada 6 semanas.¹⁹
 - Sunitinibe 37,5mg VO 1x dia contínuo.
- **Pacientes refratários ao Imatinibe e Sunitinibe**
 - Regorafenibe 160mg 1x dia por 3 semanas a cada 4 semanas²⁰
 - Nilotinibe 400mg VO 12/12 h uso contínuo²¹
 - Dasatinibe 70mg VO 12/12 h uso contínuo²²

Quarta linha de tratamento:

- Ripretinibe, 150 mg VO/dia, até progressão (se disponível). ²⁵

XI. Critérios de resposta:

- RECIST não deve ser aplicado.
- Usar os critérios de Choi por TC ou PET CT.

XII. Critérios de CHOI²³

Resposta completa	Desaparecimento de todas as lesões
Resposta parcial	Redução da dimensão $\geq 10\%$ ou Redução da densidade $\geq 15\%$
Doença estável	Sem critérios de RC, RP ou PD
Progressão de doença	Aumento das dimensões $\geq 10\%$ Sem variação da densidade Sem nova lesão Aumento ou surgimento de nódulos intramurais

XII. Seguimento:²

- Exame físico 3/3 meses por 2 anos, depois 6/6 meses até o 5º ano, depois anualmente.
- TC de abdome e pelve 6/6 meses por 5 anos, depois anualmente.

XIII. Referências:

1. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:298.
2. Jeffrey Morgan, Chandrajit P Raut. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. Uptodate 2016. Disponível em: www.uptodate.com/online
3. A Hoeben, P Schoffski, M Debiec-Rychter. Clinical implications of mutational analysis in gastrointestinal stromal tumours. *British Journal of Cancer* 2008, 98:684 – 688.
4. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
5. Rutkowski P1, Bylina E, Wozniak A et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour – the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):890-896.

6. DeMatteo RP, Lewis JL, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Twohundred gastrointestinal stromaltumors: recurrencepatternsandprognosticfactors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
7. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromaltumour. *Lancet*. 2013; 14;382(9896):973-983.
8. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One versus threeyearsof adjuvantimatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomizedtrial. *JAMA*. 2012; 307:1265-1272
9. Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu et al. Placebo-ControlledRandomizedTrialofAdjuvantImatinibMesylateFollowingtheResectionofLocalized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet*. 2009; 28: 373(9669): 1097–1104.
10. Eisenberg, B.L., Harris, J., Blanke, C.D., Demetri, G.D., Heinrich, M.C., Watson, J.C. et al, Phase II trialofneoadjuvant/adjuvantimatinibmesylate (IM) for advancedprimaryandmetastatic/recurrentoperable gastrointestinal stromal tumor (GIST): earlyresultsof RTOG 0132/ACRIN 6665. *J. Surg. Oncol* 2009;99:42–47.
11. Blesius, A., Cassier, P.A., Bertucci, F., Fayette, J., Ray-Coquard, I., Bui, B. et al, Neoadjuvantimatinib in patientswithlocallyadvanced non metastatic GIST in theprospective BFR14 trial. *BMC Cancer*2011;11:72.
12. Tielen, R., Verhoef, C., van Coevorden, F., Gelderblom, H., Sleijfer, S., Hartgrink, H.H. et al, Surgicaltreatmentoflocallyadvanced, non-metastatic, gastrointestinal stromaltumoursaftertreatmentwithimatinib. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2013;39:150–155.
13. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-AnalysisGroup. Comparisonoftwo doses ofimatinib for thetreatmentofunresectableormetastatic gastrointestinal stromaltumors: a meta-analysisof 1,640 patients. *J ClinOncol*. 2010;28:1247–1253.
14. Benjamin, R.S., Rankin, C., Fletcher, C., Blanke, C., Von Mehren, M., Maki, R. Phase III dose-randomizedstudyofimatinibmesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 earlyresults. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*. 1-1-2003;22 (Abstract 3272).

15. Verweij, J., Casali, P.G., Zalcborg, J. et al, Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet*. 2004;364:1127–1134.
16. Raut, C.P., Posner, M., Desai, J. et al, Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Clin Oncol*. 2006;24:2325–2331.
17. Gronchi, A., Fiore, M., Miselli, F. et al, Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg*. 2007;245:341–346.
18. Zalcborg, J.R., Verweij, J., Casali, P.G. et al, Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41:1751–1757.
19. Demetri, G.D., van Oosterom, A.T., Garrett, C.R. et al, Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329–1338.
20. Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y.K. et al, Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:295–302.
21. Reichardt, P, Blay, JY, Gelderblom, H et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1680–1687.
22. J. Trent et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). ASCO Annual Meeting Abstract 2011.
23. Choi H, Charnsangavej C, Faria S, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single

institutionwithimatinibmesylate: Proposalof new computedtomography response criteria. *J ClinOncol* 2007;25:1753-1759

24. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Bauer S, Kang Y-K, Schoffski P, et al. Clinical activity of avapritinib in \geq fourth-line (4L+) and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 May 20;37(15_suppl):11022–11022. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11022

25. Von Mehren M, Serrano C, Bauer S, Gelderblom H, George S, Heinrich M, et al. INVICTUS: A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as \geq 4th-line therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior ant. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Oct;30:v925–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419604473>

Real Hospital Português
Real Instituto de Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Tumores Neuroendócrinos

I. Definição e epidemiologia

- Família de neoplasias de origem neuroectodérmica ou de células pluripotentes, caracterizadas pela presença de grânulos neurosecretores.¹
- Grupo heterogêneo que difere no comportamento biológico, na aparência histológica e na resposta ao tratamento.¹
- Estão distribuídos amplamente por todo o corpo. ¹
- A incidência anual nos Estados Unidos é de aproximadamente 3.56 a cada 100.000 habitantes. ²
- Podem estar associados a síndromes hereditárias como NEM -1 , Von Hippel Lindau, neurofibromatose¹, esclerose tuberosa.
- Fatores de risco são pouco compreendidos.³
- O termo tumor neuroendócrino não deve ser usado como sinônimo de tumor carcinóide.¹

II. Patologia⁴

- Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: caracterizam-se por um padrão sólido, trabecular, giriforme ou glandular, com núcleos razoavelmente uniformes, cromatina sal e pimenta e citoplasma finamente granulado. Apresentam crescimento lento e baixo potencial de metástases.⁴
- Tumores neuroendócrinos mal-diferenciados: são carcinomas de alto grau que se assemelham a pequenas células ou carcinoma neuroendócrino de células grandes do pulmão. São frequentemente associados a um curso clínico rápido⁴
- Informações requeridas no histopatológico:⁵
 - Sítio anatômico do tumor;
 - Diagnóstico;
 - Grau;

- Ki67 e taxa mitótica;
 - Tamanho do tumor;
 - Presença de doença multicêntrica;
 - Presença de invasão vascular;
 - Presença de invasão perineural;
 - Presença de componentes não neuroendócrinos;
 - Número de linfonodos comprometidos;
 - Status da margem;
 - Estadiamento TNM.
- Imunohistoquímica⁵
 - Marcadores específicos incluem cromogranina A, sinaptofisina e CD56 (Este último o menos específico);
 - Marcadores que auxiliam na definição do sítio de origem: TTF-1 (pulmão), CDX-2 (intestino ou pâncreas), Isl1 e PAX8 (pâncreas e reto).

III. Classificação histológica dos tumores neuroendócrinos (OMS 2010)⁶

Diferenciação	Grau	Contagem mitótica* Ki-67 (%)	OMS 2010
Bem diferenciado	1	< 2 ≤ 2	TNE grau 1
Bem diferenciado	2	2-20 3-20	TNE grau 2
Pobremente diferenciado	3	> 20 > 20	Carcinoma neuroendócrino, grau 3, pequenas células.
Pobremente diferenciado	3	> 20 > 20	Carcinoma neuroendócrino, grau 3, grandes células.

Em 2017, os **tumores neuroendócrinos pancreáticos** foram reclassificados, separando os tumores grau 3 de acordo com sua diferenciação e alterando o corte do índice Ki-67 para 3%. Essa alteração deve-se à observação de diferentes evoluções clínicas entre tumores de alto grau com menor diferenciação e aqueles com maior diferenciação.

Diferenciação	Grau	Contagem mitótica* Ki-67 (%)	OMS 2017
Bem diferenciado	1	< 2 < 3	TNE grau 1
Bem diferenciado	2	2-20 3-20	TNE grau 2
Bem diferenciado	3	> 20 > 20	TNE grau 3
Pobremente diferenciado	3	> 20 > 20	Carcinoma neuroendócrino, grau 3, pequenas células
Pobremente diferenciado	3	>20 > 20	Carcinoma neuroendócrino, grau 3, grandes células

- A classificação de tumor neuroendócrino de pulmão e timo costuma variar em relação aos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, não inclui avaliação do Ki67 e envolve avaliação de necrose.⁶

IV. Quadro clínico⁷

- Podem ser divididos em funcionantes e não funcionantes.
- Funcionantes: Sinais e sintomas associados a hormônios ou neurotransmissores secretados. Podem ser produtos não específicos, como histamina, hormônio antidiurético ou peptídeo relacionado ao paratormônio, ou relativamente específicos para certos tipos de neoplasia, como glugagon, gastrina, insulina e VIP (peptídeo intestinal vasoativo).
- Os tumores carcinoides clássicos tendem a produzir principalmente serotonina (síndrome carcinoide).
- A síndrome carcinoide clássica caracteriza-se por diarreia, rubor facial (flushing), taquicardia, broncoespasmo e pelagra.
- Insulinomas: usualmente benignos, causam sintomas de hipoglicemia e são caracterizados por glicemia < 40 mg/dL, insulina sérica > 6 UI/mL, peptídeo C

> 0,2 mmol/L, pró-insulina > 5 UI/mL e teste de jejum prolongado por 72 h positivo em 99% das vezes.

- Gastrinomas: usualmente malignos, causam hipergastrinemia com úlceras pépticas em locais diversos, dor abdominal ou retroesternal e diarreia (síndrome de Zollinger-Ellison). São caracterizados por pH gástrico < 2, gastrina sérica > 10 vezes o nível normal e teste da secretina positivo (elevação). Embora originados no duodeno (56%), podem localizar-se também no pâncreas (37%), no fígado (6%) e no ovário (1%).
- Glucagonomas: são raros e usualmente malignos; podem ser assintomáticos, mas normalmente causam eritema migratório necrolítico.
- VIPomas: são muito raros, causam diarreia secretória severa (cólera pancreática ou síndrome de Werner-Morisson), hipocalcemia, acloridria, acidose metabólica e flushing. São tumores de localização pancreática em 90% dos casos.
- Somatostatínomas: poucos casos associados a esteatorreia e colelitíase foram relatados na literatura. Usualmente malignos.
- Não funcionantes: secretam peptídeos ou neurotransmissores não ativos, como polipeptídeo pancreático.

V. Classificação dos tumores neuroendócrinos quanto a origem embriológica⁸

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

IX. Avaliação diagnóstica⁹

- Avaliação bioquímica pode auxiliar no manejo diagnóstico inicial, particularmente se sintomas de hiperprodução hormonal. Por exemplo: avaliação de secreção de serotonina pela dosagem de 5-HIAA urinário.
- Cromogranina A pode auxiliar como marcador tumoral em pacientes com tumor não funcionante.

- Pacientes com suspeita de tumor neuroendócrino devem ser avaliados com exames de imagem para definição de sítio primário e extensão da doença.
- TC e RM são amplamente utilizadas.
- Se metástases hepáticas preferir RM ou TC multifásica em função da hipervascularização de muitos tumores neuroendócrinos.
- Se disponível PET-CT com Gálio 68 deve fazer parte da avaliação já que pode modificar estadiamento em 20% dos casos e é de extremo valor na avaliação de tumores neuroendócrinos de sítio primário desconhecido.¹⁰
- Na indisponibilidade do PET-CT com Gálio68, pode ser utilizado o Octreoscan.
- O exame por PET-TC com fluordesoxiglicose (FDG) tem valor limitado em tumores e carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados, mas demonstra, em geral, forte captação em carcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados, sendo melhor que o octreoscan nesses pacientes.¹¹
- Outros exames necessários variam conforme o sítio primário: colonoscopia, endoscopia digestiva alta, cápsula endoscópica, ultrassom endoscópico, broncoscopia.
- Solicitar ecocardiograma nos pacientes com síndrome carcinóide.
- Acrescentar exames de avaliação de hiperparatireoidismo – cálcio e fósforo séricos e PTH, pela associação de Neoplasia Endócrina Múltipla.

X. Estadiamento – TNM (AJCC 2017)¹³

Varia conforme sítio primário:

- Estômago:
 - Tumor primário (T).
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - Tis: in situ ou displasia (< 0.5 mm confinado a mucosa).
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 1 cm de tamanho.
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 1 cm de tamanho.
 - T3 tumor invade subserosa.

- T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral ou tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.
- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
- Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.
- Duodeno, ampola de Vater:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 1 cm de tamanho (tumores duodenais) e tumor < ou = 1 cm e confinado dentro do esfíncter de Oddi (tumores ampulares).
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 1 cm de tamanho (duodenal) e tumor invade a submucosa ou muscular própria duodenal através do esfíncter ou é > 1 cm (ampular).
 - T3 tumor invade o pâncreas ou tecido adiposo peripancreático.
 - T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral (serosa) ou outros órgãos ou estruturas adjacentes.
 - Linfonodos Regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.

- Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE de estômago, duodeno e ampola de vater

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

- Jejuno e íleo
 - Tumor primário (T).
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - Tis: in situ ou displasia (< 0.5 mm confinado a mucosa).
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 1 cm de tamanho.
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 1 cm de tamanho.
 - T3 tumor invade subserosa.
 - T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral ou tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.
 - Linfonodos Regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.

- N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em < 12 linfonodos regionais.
 - N2 Massa mesentérica grande (>2 cm) e/ou extenso comprometimento linfonodal (>12), principalmente aqueles que envolvem vasos mesentéricos superiores.
- Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE de jejuno e íleo

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1-2M0
IV	qqTqqNM1

- Cólono e reto:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 2 cm de tamanho.
 - T1a Tumor < 1 cm
 - T1b Tumor de 1 a 2 cm
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 2 cm com invasão da lâmina própria ou submucosa.

- T3 tumor invade subserosa.
 - T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral ou tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.
- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
- Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE cólon e reto

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T2N0M0
IIB	T3N0M0
IIIA	T4N0M0
IIIB	qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

- Pâncreas:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 tumor limitado ao pâncreas ou < 2 cm.

- T2 tumor limitado ao pâncreas ou 2-4 cm.
 - T3 tumor limitado ao pâncreas > 4 cm ou tumor invade duodeno ou ducto biliar
 - T4 tumor invade órgãos adjacentes (estômago, baço, cólon, adrenal) ou parede de grandes vasos (tronco celíaco ou artéria mesentérica superior)
- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
- Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE pâncreas

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

- Apêndice:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.

- T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 Tumor ≤ 2 cm de tamanho.
 - T2 tumor ≥ 2 cm e $<$ ou $= 4$ cm.
 - T3 tumor > 04 cm ou com invasão de subserosa ou envolvimento do mesoapêndice.
 - T4 tumor perfura peritônio ou invade outros órgãos ou estruturas adjacentes (excluindo extensão mural direta para subserosa do intestino adjacente) como parede abdominal ou músculo esquelético.
- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
 - Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE do apêndice

Estadio	TNM
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

XI. Tratamento

- RESSECÇÃO CIRÚRGICA DOENÇA LOCALIZADA^{13,14}
 - A extensão da ressecção cirúrgica depende do sítio primário e do tamanho tumoral.¹³
 - Cirurgia conservadora pode ser considerada em casos de tumores bem diferenciados de pâncreas, pequenos (< 02 cm) ou insulinomas periféricos em que seja possível enucleação.¹³
 - Tumores neuroendócrinos de pâncreas com extensão entre 01-02 cm tem pequeno, mas considerável risco de metástases linfonodais. Assim, a dissecação linfonodal deve ser associada nestes casos.¹³
 - Se tumores > 02 cm, funcionantes ou mal diferenciados indicar cirurgia mais agressiva. Se primário de cabeça de pâncreas, a indicação é de duodenopancreatectomia (Cirurgia de Whipple). Se tumores de corpo e cauda, tratar com pancreatectomia distal e esplenectomia. Se insulinoma benigno, pode ser considerada preservação do baço.¹³
 - Ressecção de neuroendócrinos gastrintestinais devem incluir dissecação de linfonodos regionais.
 - Ressecção de doença linfonodal recorrente, metástases a distância isolada e doença locorregional irressecável borderline deve ser discutida individualmente em reunião multidisciplinar.¹⁴
 - Colectomia é recomendada quando cirurgia para tumores neuroendócrinos for realizada, pois pacientes em uso de terapia com análogos de somatostatina a longo prazo podem desenvolver sintomas biliares e colecistite.
 - Terapia com análogos de somatostatina parenteral deve ser realizada antes da indução anestésica em casos de tumores neuroendócrinos funcionantes para prevenção de crise carcinoide.
 - Em casos de tumores gástricos < 01 cm, de baixo grau e superficiais pode ser considerada ressecção endoscópica.
 - Não há dados que apoiem tratamento adjuvante nesses pacientes.

- DOENÇA METASTÁTICA RESSECÁVEL
 - A ressecção completa de metástases hepáticas tem intuito curativo e deve ser reservada para tumores ressecáveis, com boa reserva hepática.
 - Nos tumores neuroendócrinos pancreáticos, a ressecção de doença hepática pode trazer alívio de sintomas e ganho de sobrevida global.¹⁵

- DOENÇA IRRESSECÁVEL ASSINTOMÁTICA
 - O tratamento deve ser individualizado para cada paciente, podendo ser considerada conduta expectante em casos de pacientes sem sinais de doença consumptiva, com doença estável e baixa carga tumoral.
 - Se optado por tratamento inicial, considerar análogos de somatostatina. São opções:^{15,17}
 - Lanreotide, 120 mg, via SC, mensal.¹⁹
 - Octeotride LAR, 30 mg, via IM, mensal.¹⁸

- DOENÇA IRRESSECÁVEL SINTOMÁTICA
 - Se tumores funcionantes, recomendamos uso de análogos de somatostatina.^{18,19}
 - São opções:
 - Lanreotida autogel, 90 mg SC, a cada 4 semanas.
 - Octeotride, 100 mcg SC, 3×/dia, ajustando a dose de acordo com sintomas até dose máxima diária de 1.500 mcg SC. Após cerca de 2 semanas do uso de octreotida de ação curta, iniciar tratamento com octreotida LAR, 20 mg IM, 1×/mês, mantendo a dose de octreotida de ação curta por mais 2 semanas até a formulação octreotida LAR atingir nível terapêutico.
 - Caso persistam os sintomas, escalonar dose de lanreotida autogel para 120 mg SC, a cada 4 semanas, ou octreotida LAR para 30 mg ou 40 mg IM, 1×/ mês.
 - Ondansetrona se diarreia refratária a análogos da somatostatina.²⁰
 - Em casos de risco de crise carcinoide após manipulação tumoral e excessiva liberação de serotonina:²¹

- Dose extra de octreotida, 50 mcg/h EV BIC, 12 h antes, durante e por 48 h após o procedimento.
 - Em situações emergenciais, deve-se aplicar octeotride, 500 mcg SC, 1 a 2 h antes do procedimento.
- DOENÇA IRRESSECÁVEL PREDOMINANTEMENTE HEPÁTICA.
 - Considerar embolização hepática sem quimioterapia (QT) ou radioembolização com ítrio-90 (Y-90) em pacientes com boa função hepática.^{22, 23}
 - Transplante hepático deve ser discutido para pacientes jovens, sem nenhuma evidência de doença extra-hepática e com tumores de histologia bem diferenciada.^{24, 25}
 - Critérios de seleção para transplante hepático:²⁵(European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2012 e os critérios de Milão de 2007).
 - Tumores bem diferenciados (Ki-67 < 10%).
 - Idade < 55 anos.
 - Doença estável por pelo menos 6 meses antes do transplante.
 - < 50% de envolvimento hepático.
 - TUMOR NEUROENDÓCRINO PANCREÁTICO E DOENÇA PREDOMINANTEMENTE EXTRA- HEPÁTICA.
 - Em casos de pacientes que não necessitem de elevadas taxas de resposta (doença indolente, baixa carga tumoral).^{26,27}
 - Everolimus 10 mg VO ao dia 24.
 - Sunitinibe 37,5 mg VO ao dia 25.
 - Considerar lutécio radioativo (177-Lu-octreotato) para aqueles com octreoscan ou PET-TC Gálio-68 positivo.
 - Em casos de pacientes que necessitam de elevadas taxas de resposta.
 - Capecitabina, 750 mg/m² VO 2x/dia, do D1 ao D14, com temozolomida, 200 mg/m² VO, do D10 ao D14, a cada 4 semanas.²⁹

- XELOX (capecitabina, 2.000 mg/m² VO, divididos em duas tomadas a cada 12 h, por 14 dias, e oxaliplatina, 130 mg/m² EV, no D1, repetidos a cada 3 semanas).³⁰
- Se paciente com baixo status performance é possível também considerar:
 - Dacarbazina como agente único, 1.000 mg/m² EV, a cada 3 semanas.³¹
- TUMOR NEUROENDÓCRINO NÃO PANCREÁTICO E DOENÇA PREDOMINANTEMENTE EXTRA- HEPÁTICA.
 - Everolimo, 10 mg VO/dia, em combinação com lanreotida autogel, 90 mg SC, a cada 4 semanas ou octreotide LAR 20 a 30 mg IM, mensalmente.³²
 - Em pacientes com octreoscan ou PET-TC com Gálio-68 positivo, considerar lutécio radioativo (177-Lu-octreotato).³³
- TUMOR NEUROENDÓCRINO MAL DIFERENCIADO IRRESSECÁVEL/METASTÁTICO.
 - Cisplatina, 30 mg/m² EV, nos D1 e D8, e irinotecano, 60 mg/m² EV, em 90 min, nos D1 e D8, a cada 21 dias.³⁴
- TUMOR NEUROENDÓCRINO METASTÁTICO GRAUS 1 E 2 NÃO PANCREÁTICO OU PULMONAR.
 - Everolimus 10mg via oral, contínuo (tratamento prévio permitido*).³⁵
- SÍNDROMES GENÉTICAS ASSOCIADAS A TUMORES NEUROENDÓCRINOS.

Síndrome	Gene/proteín a envolvida	Apresentação clínica
NEM 1	MEN 1	Adenoma de pituitária, hiperplasia de paratireoide, TNE, adenoma de adrenal.
Von Hipeu lindau	VHL	Hemangioblastoma de SNC e retina,

		carcinoma de células claras renais, feocromocitoma, adenoma adrenal, TNE.
Neurofibromatose	NF 1	Neurofibromatose, manchas café com leite, glioma de nervo ótico, TNE.
Esclerose Tuberosa	TSC1/TSC2	Hamartomas em múltiplos órgãos, TNE.

XII. Referências

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB/The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3:1335.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Aggregated WithState, Total US (1969-2012) <Katrina/RitaPopulation Adjustment>. Bethesda, MD:National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, CancerStatistics Branch; 2015; underlying mortality data provided by National Center forHealth Statistics 2015.
5. Kim SJ, Kim JW, Oh DY, Han SW, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ/*Am J ClinOncol*. 2012 Dec;35(6):549-56. doi:

10.1097/COC.0b013e31821dee0f/Clinical course of neuroendocrine tumors with different origins (the pancreas, gastrointestinal tract, and lung).

6. Klimstra DS, Modlin DR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-712.

7. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermeling HK, HERRIS CC. World Health Organization Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004.

8. Jenson RT, Norton JA. Carcinoid tumors and carcinoid syndrome. In: Devita, Hellman S. *Cancer: principle and practice of oncology*, vol 02.

9. Vassiliki L, Tsikitis¹, Betsy C, Wertheim, Marlon A, Guerrero. Trends of Incidence and Survival of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors in the United States: A Seer Analysis. *Journal of Cancer* 2012; 3: 292-302. doi: 10.7150/jca.4502.

10. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulation cromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis.

11. *Ann SurgOncol*. 2015 Jan;22(1):164-71. doi: 10.1245/s10434-014-3981-2. Epub 2014 Sep 5. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. Ilhan H¹, Fendler WP, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Angele MK, Haug AR.

12. Sundin A¹, Eriksson B, Bergström M, Långström B, Oberg K, Orlefors H. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Apr;1014:246-57. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors.

13. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
14. Saund MS, AL Natour RH, Sharma AM, et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Onco*, 2011.
15. Yuan CH, Wang J, Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):244-9.
16. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzafero D, et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practices recommendations. *HPB (Oxford)* 2014.
17. Oberg K¹, Norheim I, Theodorsson E. *Acta Oncol*. 1991;30(4):503. Treatment of malignant midgut carcinoid tumours with a long-acting somatostatin analogue octreotide.
18. Matthew H. Kulke, M.D., and Robert J. Mayer, M.D. REVIEW ARTICLE, Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 1999; 340:858-868 March 18, 1999 DOI.
19. Anja Rinke, Hans-Helge Müller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jo. Placebo-Controlled, Double-Blind. Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656-4663. © 2009 by American Society of Clinical Oncology.
20. Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jarosław B. Cwikła, M.D., Ph.D., Alexandria T. Phan, M.D., Markus Raderer, M.D., Eva Sedláčková/Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors CLARINET Study Group, *n engl j med* 371;3 nejm.org july 17, 2014.

21. Kellie A. Taylor, Pharm.D., M.P.H. Carol A. Holquist, R.Ph. Ondansetron for Diarrhea Associated with Neuroendocrine Tumors. *n engl j med* 368;20 nejm.org may 16, 2013.

22. R. C. ROY, R. F. CARTER AND P. D. WRIGHT /Somatostatin, anaesthesia, and the carcinoid syndrome Peri-operative administration of a somatostatin analogue to suppress carcinoid tumour activity, *Anaesthesia*, 1987, Volume 42, pages 627-632;

23. Sanjay Gupta, M.D.¹ Marcella M. Johnson, M.S.² Ravi Murthy, M.D./Hepatic Arterial Embolization and Chemoembolization for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors Variables Affecting Response Rates and Survival, *CANCER* October 15, 2005 / Volume 104 / Number 8/2005 American Cancer Society.

24. Philippe Ruszniewski, M.D., Philippe Rougier, M.D.,t Alain Roche, M.D., Paul Legmann, M.D.,§ Annie Sibert, M.D.,§ Samir Hochlaf, M.D.,* Marc Ychou, M.D.,t and Michel Mignon, M.D /Hepatic Arterial Chemoembolization in Patients with Liver Metastases of Endocrine Tumors A Prospective Phase I1 Study in 24 Patients/ *CANCER* April 15, 2993, Volume 71, No. 8.

25. Dousset B¹, Saint-Marc O, Pitre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y. *World J Surg.* 1996 Sep;20(7):908-14; discussion 914-5. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation.

26. Hauke Lang, M.D.,* Karl JOrgen Oldhafer, M.D.,* Arved Weimann, M.D.,* Hans Jurgen Schlitt, M.D.,* Georg Friedrich Wilhelm Scheumann, M.D.,* Peer Flemming, M.D.,t Burkhardt Ringe, M.D.,⁴ and Rudolf Pichlmayr, M.D., F.R.C.S.(Hon), F.A.C.S.(Hon)*/Liver Transplantation for Metastatic Neuroendocrine Tumors/ *ANNALS OF SURGERY* Vol. 225, No. 4, 347-354 © 1997 Lippincott-Raven Publishers.

27. James C. Yao, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Tetsuhide Ito, M.D., Ph.D., Catherine Lombard Bohas, M.D., Edward M. Wolin, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Timothy J. Hobday, M.D., Takuji Okusaka, M.D., Jaume Capdevila, M.D., Elisabeth G.E. de Vries, M.D., Ph.D., Paola Tomassetti, M.D., Marianne E. Pavel, M.D., Sakina Hoosen, M.D., Tomas Haas, Ph.D., Jeremie Lincy, M.Sc., David Lebwohl, M.D., and Kjell Öberg, M.D., Ph.D., for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group/ Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors/ *N Engl J Med* 364;6 nejm.org february 10, 2011.

28. Eric Raymond, M.D., Ph.D., Laetitia Dahan, M.D., Ph.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ivan Borbath, M.D., Ph.D., Catherine Lombard-Bohas, M.D., Juan Valle, M.D., Peter Metrakos, M.D., C.M., Denis Smith, M.D., Aaron Vinik, M.D., Ph.D., Jen-Shi Chen, M.D., Dieter Hörsch, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Bertram Wiedenmann, M.D., Ph.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Shem Patyna, Ph.D., Dongrui Ray Lu, M.Sc., Carolyn Blanckmeister, Ph.D., Richard Chao, M.D., and Philippe Ruszniewski, M.D./Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors/ *n engl j med* 364;6 nejm.org february 10, 2011.

29. Jonathan R. Strosberg, MD¹ ; Robert L. Fine, MD² ; Junsung Choi, MD¹ ; Aejaz Nasir, MD³ ; Domenico Coppola, MD³ ; Dung-Tsa Chen, PhD⁴; James Helm, MD¹ ; and Larry Kvolts, MD¹/ First-Line Chemotherapy With Capecitabine and Temozolomide in Patients With Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas / *Cancer*, January 15, 2011.

30. Bajetta E¹, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr;59(5):637-42. Epub 2006 Aug 26. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours.

31. K. Ramanathan,¹ A. Cnaan/ R. G. Hahn/ P. P. Carbone⁴ & D. G. Hailed/Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the

Eastern Cooperative Oncology Group-E6282/ *Annals of Oncology* 12: 1139-1143. 2001. © 2001 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

32. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Oberg K, Van Cutsem E, Yao JC; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2005-12. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X. Epub 2011 Nov 25.

33. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017 Jan 12;376(2):125-135.

34. Nozomu Machida, Tomohiro Yamaguchi, Akiyoshi Kasuga, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4046).

35. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 5;387(10022):968-77.

Real Hospital Português
Real Instituto de Oncologia
Real Instituto De Cirurgia Oncológica
Real Instituto De Radioterapia

Abordagem agnóstica de tumores

- Fusão de NTRK

- Tratamento de tumores com fusão de NTRK (neurotrophic receptor tyrosine kinase) - Diagnosticadas por diferentes métodos: plataformas de sequenciamento gênico (NGS), pesquisa por FISH e RT-PCR (real-time polymerase chain reaction) e IHQ (utilizado mais como um método de rastreio e, se positivo, deve-se realizar um teste confirmatório baseado em DNA/RNA):¹
- Indicado em tumores sólidos metastático que progrediu após o tratamento padrão quando não houver outros tratamentos satisfatórios.
 - Larotrectinibe (aprovado pela ANVISA e FDA), 100 mg VO, 2×/dia.²
 - Entrectinibe (aprovado pelo FDA), 600 mg VO 1×/dia.³

- Deficiência das proteínas do reparo do DNA Mismatch (dMMR) ou Instabilidade de Microssatélite (MSI) ou tumores com alta carga de mutação tumoral (TMB \geq 10 mutações/megabyte) ^{4, 5} (aprovado pelo FDA, aguardando aprovação da ANVISA).

- Tumores sólidos, metastáticos ou irresssecáveis, sem terapia alternativa satisfatória:
 - Pembrolizumabe 200mg, EV a cada 3 semanas (ou 400mg a cada 6 semanas)

Referências:

1. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 Dec 17;15(12):731–47. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41571-018-0113-0>
2. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb 22;378(8):731–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714448>
3. Demetri GD et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at ESMO 2018; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA17
4. U.S. Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. Available at www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm. Accessed January 22, 2018.
5. Diaz LA, Le D, Maio M, Ascierto PA, Geva R, Motola-Kuba D, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of the phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Oct;30:v475. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419593863>