

Manual de **condutas** **em Oncologia**



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

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
Octavio Frias de Oliveira

Manual de

condutas

em Oncologia

São Paulo - SP - 2010



**SECRETARIA
DA SAÚDE**



Prefácio

Prof. Dr. Paulo Marcelo G. Hoff

Dir. Clínico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

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

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

Os protocolos de conduta foram selecionados de forma pragmática, sendo o mais importante fator de decisão a evidência de eficácia disponível. Também considerou-se a disponibilidade da medicação no sistema público. Este é um ponto muito importante, pois estamos vivendo uma época de grandes transformações na oncologia, com o advento das terapias moleculares, que trazem benefícios, mas tem custos elevados. O dilema da incorporação destes novos medicamentos não se restringe ao SUS, e nem mesmo ao Brasil, mas é particularmente importante em instituições públicas nacionais, já que o SUS tem sido extremamente moroso na disponibilização destas medicações. O Governo do Estado de São Paulo, através da sua Secretaria de Estado da Saúde, mostrou seu real interesse pelo bem estar dos cidadãos, e, num gesto de grande alcance, resolveu disponibilizar para os pacientes de São Paulo acesso as terapias moleculares e de alto custo não cobertas pelo SUS, dentro de protocolos clínicos bem embasados na literatura. Trata-se do primeiro estado da Federação a tomar esta atitude, e fazemos questão de agradecer ao Governador José Serra e ao Secretário Luiz Roberto Barradas Barata por esta iniciativa.

Consideramos que estes protocolos trazem avanços importantes no tratamen-

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

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

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

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

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

Prefácio

Luiz Roberto Barradas Barata

Secretário de Estado da Saúde de São Paulo

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

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

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

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

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

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

Agradecimento especial a Carlos Ermínio de Moraes e família, que contribuíram para a realização desta obra.

Editores

Editor:

Prof. Dr. Paulo Marcelo G. Hoff

Co-Editor:

Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

Prof. Dr. Dalton de Alencar Fisher Chamone

Editores associados:

Dra. Suilane Coelho Ribeiro Oliveira

Dra. Juliana Pereira

Nota:

Os editores e colaboradores fizeram o possível para assegurar que as doses dos fármacos e indicações do uso dos mesmos estivessem de acordo com o recomendado na literatura. Em virtude das constantes atualizações na medicina sugerimos aos leitores que consultem sempre que necessário os artigos originais.

Colaboradores

Alessandro Igor Cavalcante Leal
Ana Cristina Malacarne Mencarini
Ana Oliveira Hoff
Antônio Carlos Barcellos Bassani
Antônio Cavaleiro de Macedo Lima Filho
Ariel Galapo Kann
Caio Augusto Dantas Pereira
Camila Linardi
Carlos Dzik
Carlos Henrique Andrade Teixeira
Cid Ricardo Abreu Buarque de Gusmão
Cilmara Polido Garcia
Cláudia Bitti
Cristiane Santos de Mesquita
Daniel Fernandes Saragiotto
Daniel Steinbaum
Daniela Jafet Bevilacqua Heinemann-Cohn
Daniela Ribeiro Nebuloni
Edson Abdala
Elias Abdo Filho
Elvira Velloso
Fabiano Hahn Souza
Fernanda Cunha Capareli Azevedo
Flavia Xavier
Gilberto de Castro Junior
Gracia Aparecida Martinez
Guareide Carelli
Guilherme Luiz Stelko Pereira
Helano Carioca Freitas
Isabel Aparecida Dimambro Capuchinho
Jorge Sabbaga
Juliana Pereira
Karime Kalil Machado
Laryssa Almeida Borges de Barros
Laura Testa
Ligia Camera Pierrotti
Marcela Cavalcante
Marcelo Bellesso
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Maria Del Pilar Estevez Diz
Mariangela Correa
Max Senna Mano

Olavo Feher
Pedro Enrique Dorlhiac Lhaccer
Rafael Aron Schmerling
Renata de Oliveira Costa
Rodrigo Bovolin de Medeiros
Rodrigo Santa Cruz Guindalini
Samantha Cabral Severino da Silva
Suilane Coelho Ribeiro Oliveira
Tereza Takagaki Yae
Valéria Bucheri
Vanessa Petry Helena
Veridiana Pires de Camargo
Vinícius Carrera Souza
Williams Fernandes Barra
Yracema Liandra Matos Machado

Sumário

I. Câncer Gastrointestinal:	12
1. Câncer colorretal	12
2. Câncer do canal anal	16
3. Câncer de Estômago	18
4. Câncer de Esôfago	21
5. Carcinoma hepatocelular	23
6. Carcinoma de vesícula biliar e colangiocarcinoma	25
7. Carcinoma do pâncreas exócrino	26
II. Câncer de Mama:	28
1. Mama. Tratamento adjuvante	29
2. Mama. Tratamento neoadjuvante	32
3. Mama. Doença Metastática	33
III. Câncer de Cabeça e Pescoço:	36
IV. Câncer Geniturinário:	41
1. Câncer de Próstata / Doença Localizada	41
1. Câncer de Próstata / Doença Metastática	43
2. Câncer de testículo	44
3. Carcinoma de Células renais	48
4. Câncer de Bexiga	50
5. Carcinoma epidermóide do Pênis	52
V. Tumores Endócrinos:	54
1. Tumores neuroendócrinos	54
2. Tumores da tireóide	56
3. Carcinoma do córtex adrenal	59
VI. Câncer Ginecológico:	61
1. Câncer do colo uterino	61
2. Câncer da vagina	65
3. Câncer da vulva	67
4. Sarcoma uterino	69
5. Câncer do endométrio	73
6. Câncer de ovário	75
6.1. Câncer epitelial do ovário	75
6.2. Tumores do cordão sexual	79
6.3. Tumor de Células germinativas do ovário	81
7. Neoplasia trofoblástica gestacional	82
VII. Câncer de Pulmão:	84

1. Câncer de pulmão não - pequenas células -----	84
2. Câncer de pequenas células do pulmão -----	87
VIII. Timoma / Carcinoma tímico: -----	90
IX. Mesotelioma: -----	91
X. Melanoma: -----	93
XI. Tumores do Sistema Nervoso Central: -----	96
XII. Sarcomas: -----	101
1. Sarcomas de partes moles -----	101
2. Tumor estromal gastro-intestinal (GIST) -----	103
3. Rabdomyossarcoma -----	104
4. Sarcomas ósseos -----	106
5. Sarcoma de Ewing/PNET -----	108
6. Tumor desmóide -----	109
7. Sarcoma de Kaposi -----	110
XIII. Neoplasias Hematológicas: -----	113
1. Linfoma não-Hodgkin -----	113
1.1. Linfoma não-Hodgkin de Células T -----	144
2. Linfoma de Hodgkin -----	149
3. Mieloma múltiplo -----	151
4. Leucemia Mielóide Aguda -----	155
5. Leucemia Linfóide Aguda -----	164
5.1. Leucemia Linfóide Aguda CD20+ -----	179
6. Leucemia Mielóide Crônica -----	184
XIV. Profilaxia náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia: -----	189
XV. Complicações relacionadas ao câncer e / ou ao tratamento: -----	192
1. Síndrome de veia cava superior -----	192
2. Carcinomatose meníngea -----	194
3. Síndrome de compressão medular -----	196
4. Síndrome de lise tumoral -----	198
5. Hipercalemia -----	200
6. Mucosite -----	203
7. Diarréia -----	206
8. Neutropenia febril -----	208
XVI. Manejo da dor no paciente oncológico: -----	214

I. Câncer Gastrointestinal

I. Câncer colorretal

CID C18(cólon)
C19(junção retossigmoidiana)
C20(retos)

I. Exames de Estadiamento

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

- » Raio-X de tórax
- » Ultrassom ou tomografia de abdômen total e pelve (preferível)
- » Dosagem de CEA e exames laboratoriais
- » Colonoscopia
- » Toque retal
- » Ressonância de pelve (ou ultrassom endoscópico) e tomografia de tórax para tumores de reto

II. Estadiamento

O estadiamento do câncer colorretal proposto pela AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2002 é baseado no TNM:

TX: tumor não-avaliável

Tis: carcinoma in situ

T1: tumor infiltra a submucosa

T2: tumor infiltra a muscular própria

T3: tumor infiltra até a subserosa ou gordura perirretal

T4: tumor invade outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral

N0: sem metástases linfonodais

N1: metástases em 1 a 3 linfonodos regionais

N2: metástases em 4 ou mais linfonodos regionais

M0: sem metástases a distância

M1: metástases a distância

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-2	N1	M0
IIIB	T3-4	N1	M0
IIIC	Qualquer T	N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

III. Quimioterapia adjuvante (Estádio II / Dukes B)

* Considerar a presença dos seguintes fatores de risco:

- » Obstrução intestinal
- » Perfuração intestinal
- » Tumores T4 (estádio IIB)
- » Histologia: anel de sinete, aneuplóides ou pouco diferenciados
- » Invasão angio-linfática ou peri-neural
- » Menos de 12 linfonodos avaliados

* Presença de instabilidade microsatélite contraindica adjuvância (se disponível)

1ª Opção - Esquema **QUASAR**:

Leucovorin	50 mg	EV	Semanal
5-FU	370 mg/m ²	EV	Semanal

Por 24 semanas seguidas

Lancet 370:2020-29, 2007

IV. Quimioterapia Adjuvante (Estádio III / Dukes C)

A) Opções na ausência de disponibilidade de bomba de infusão:

1ª Opção: esquema **FLOX** modificado:

Oxaliplatina	85 mg/m ²	EV em 2h	Semanas 1, 3, 5
Leucovorin	20 mg/m ²	EV bolus	Semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6
5-FU	500 mg/m ²	EV bolus	Semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6

Intervalo de 8 semanas, 3 ciclos

JCO 25:2198-204, 2007

B) Opções com a disponibilidade de bomba de infusão:

1ª Opção: esquema **mFOLFOX6**:

Oxaliplatina	85 mg/m ²	EV em 2h	D I
Leucovorin	400 mg/m ²	EV em 2h	D I
5-FU	400 mg/m ²	EV bolus	D I
5-FU	2400 mg/m ²	EV em 46h	Iniciando no D I

Intervalo de 14 dias, 12 ciclos

NEJM 350:2343-51, 2004.

* Para pacientes com impossibilidade ou contra-indicação ao uso de oxaliplatina e para pacientes acima dos 75 anos de idade considerar esquema Quasar ou monoterapia com capecitabina.

V. Quimioterapia Paliativa (Estádio IV ou recidiva)

A) Opções na ausência de disponibilidade de bomba de infusão:

Esquema **FLOX** modificado: _____

Oxaliplatina	85 mg/m ²	EV em 2h	Semanas 1, 3, 5
Leucovorin	20 mg/m ²	EV bolus	Semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6
5-FU	500 mg/m ²	EV bolus	Semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6

Intervalo de 8 semanas

Esquema **IFL** modificado: _____

Irinotecano	100 mg/m ²	EV em 90min	D1 e D8
Leucovorin	20 mg/m ²	EV bolus	D1 e D8
5-FU	500 mg/m ²	EV bolus	D1 e D8

Intervalo de 21 dias

NEJM 343:905-14, 2000. / JCO 25:4779-86, 2007

Irinotecano monodroga *: _____

Irinotecano	350 mg/m ²	EV em 90min	D1
--------------------	-----------------------	-------------	----

Intervalo de 21 dias

Lancet 352:1407-12, 1998.

* Indicado para pacientes que já utilizaram FLOX em 1ª linha.

B) Opções com a disponibilidade de bomba de infusão:

Esquema **mFOLFOX6**: _____

Oxaliplatina	85 mg/m ²	EV em 2h	D1
Leucovorin	400 mg/m ²	EV em 2h	D1
5-FU	400 mg/m ²	EV bolus	D1
5-FU	2400 mg/m ²	EV em 46h	Iniciando no D1

Intervalo de 14 dias

JCO 22:229-37, 2004.

Esquema **FOLFIRI**: _____

Irinotecano	180 mg/m ²	EV em 2h	D1
Leucovorin	400 mg/m ²	EV em 2h	D1
5-FU	400 mg/m ²	EV bolus	D1
5-FU	2400 mg/m ²	EV em 46h	Iniciando no D1

Intervalo de 14 dias

JCO 22:229-37, 2004.

Obs. 1: Após a progressão de doença metastática com o uso, em primeira linha, de um dos esquemas baseados em oxaliplatina ou irinotecano, deve-se empregar, sempre que possível, na segunda linha o outro esquema não utilizado previamente, em razão de ganho de sobrevida na literatura.

Obs. 2: Considerar nos esquemas baseados em oxaliplatina, a interrupção desta droga após 12 semanas de tratamento, utilizando-se então apenas o 5-FU e Leucovorin como quimioterapia de manutenção (esquema do estudo OPTIMOX). A oxaliplatina deverá ser reintroduzida quando houver progressão da doença. (JCO 24:394-400, 2006 e JCO 18S:4013, 2007)

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

N Engl J Med 2004; 350:2335-42

C) Opções após a falha com oxaliplatina e irinotecano*:

» K-Ras selvagem

Irinotecano	180 mg/m ²	EV em 90min	DI e DI5
Cetuximabe	500 mg/m ²	EV	DI e DI5

J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 15122)
Oncologist. 2008 Feb; 13(2): 113-9

» K-Ras mutado

Mitomicina	12 mg/m ²	EV	DI
-------------------	----------------------	----	----

Intervalo de 6 semanas

ProcASCO, 16:283a, 1997.

* Somente para pacientes com bom performance-status

Obs: Para pacientes que já utilizaram previamente o 5-FU e falharam, não há respaldo na literatura médica para o uso de Capecitabina, devido à baixa taxa de resposta (JCO 22:2078-93, 2004)

D) Primeira linha em pacientes com baixo performance-status

FULV semanal:

Leucovorin	20 mg/m ²	EV	Semanal
5-FU	500 mg/m ²	EV	Semanal

Capecitabina:

Capecitabina	1g/m ² (12/12h) / (dose total 2g/m ² /dia)	VO	DI a DI4
---------------------	--	----	----------

Intervalo de 3 semanas

JCO 19:2282-292, 2001. / JCO 19:4097-106, 2001.

E) Opções de quimioterapia para pacientes com deficiência de DPD ou outra contra-indicação para uso de fluoropirimidinas

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

Raltitrexede:

Raltitrexede	3 mg/m ²	EV	DI
---------------------	---------------------	----	----

A cada 3 semanas

Ann Oncol 7:961-65, 1996.

Raltitrexede + Oxaliplatina:

Raltitrexede	3 mg/m ²	EV	DI
Oxaliplatina	100 mg/m ²	EV	DI

A cada 3 semanas

Ann Oncol 13:716-20, 2002.

Raltitrexede + Irinotecano: _____

Raltitrexede	3 mg/m ²	EV	DI
Irinotecano	350 mg/m ²	EV	DI

Oncology 68:58-63, 2005.

VI. Quimioterapia Neo-adjuvante ou Adjuvante (Tumores de reto Estádio II/III)

Concomitância à RT com FULV: _____

Leucovorin	20 mg/m ²	EV bolus	DI a D5
5-FU	350 mg/m ²	EV bolus	DI a D5

Semanas 1 e 5 da RT

NEJM 355:1114-23, 2006.

Concomitância à RT com Capecitabina: _____

Capecitabina	825 mg/m ² 12/12h (dose total 1650 mg/m ²)	VO	5 dias/sem, durante toda a radioterapia
---------------------	--	----	---

Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:346-53, 2005. / Ann Oncol 17:246-51, 2006. / Neth J Med 66:71-6, 2008. / Oncology 73:169-76, 2008.

* Nota: após a cirurgia considerar QT adjuvante (vide esquemas acima) por mais 4 meses

VII. Seguimento

Recomenda-se:

- » História e exame físico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos e a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano
- » CEA a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, e semestral até o quinto ano
- » Raio-x de tórax (tomografia de tórax para reto), tomografia de abdome e pelve semestral nos primeiros 2 anos e anual nos 3 anos seguintes
- » Colonoscopia 1 ano após a cirurgia inicial e a seguir a depender dos achados

I. Câncer Gastrointestinal

2. Câncer do canal anal

CID C21

I. Exames de estadiamento

- » Exame físico com palpação da região inguinal auxiliado pelos seguintes exames complementares: raio-x ou TC de tórax, TC ou RNM de abdome e pelve.
- » Recomenda-se punção aspirativa com agulha fina de linfonodos inguinais suspeitos para confirmação histológica

II. Estadiamento

Tx: tumor primário não pode ser avaliado

T0: sem evidência de tumor primário

T1: Tumor menor ou igual 2 cm na maior dimensão

T2: Tumor maior que 2 cm e menor que 5 cm na maior dimensão

T3: Tumor maior que 5 cm na maior dimensão

T4: Tumor de qualquer tamanho que invada órgãos adjacentes: vagina, uretra, bexiga (envolvimento da musculatura esfinteriana, parede retal, pele periretal, tecido subcutâneo não é classificada como T4).

Nx: linfonodo regional não pode ser avaliado

N1: metástase em linfonodo periretal

N2: metástases em linfonodo unilateral ilíaco interno e ou inguinal

N3: metástases em linfonodo periretal e inguinal e ou ilíaco interno bilateral e ou inguinal bilateral

Mx: presença de metástases não pode ser avaliada

M0: sem metástase à distância

M1: metástase à distância

Estadio			
Estadio I	Tis	N0	M0
Estadio 0	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIIA	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T4	N1	M0
	qq T	N2	M0
	qq T	N3	M0
Estadio IV	qq T	qq N	M1

III. Quimioterapia concomitante à radioterapia

Esquema **NIGRO** modificado: _____

Mitomicina	15 mg/m ²	EV	D1 (somente semana I)
5-FU	1000 mg/m ²	EV em 24h	D1 a D4 e D29 a D32 Concomitante a Radioterapia

JCO 15:2040-49, 1997

Em casos especiais 5-FU pode ser substituído por capecitabina na dose de 825mg/m² 12/12hs de segunda a sexta durante a radioterapia.

IV. Após falha ao tratamento inicial

1ª Opção - QT (combinada ou não à RT)

Cisplatina	100 mg/m ²	EV	DI
5-FU	1000 mg/m ²	EV em 24h	DI a D4

Ciclos de 21 dias

Am J Clin Oncol 16:536, 1993.

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

Ciclos de 21 dia / Cancer Treat Rep 69:891, 1985.

V. Seguimento

- » Somente biopsiar lesões com sinais de crescimento.
- » Exame físico e anuscopia a cada 6-8 semanas até regressão completa da lesão.
- » Seguimento trimestral nos primeiros 2 anos, semestral do terceiro ao quinto ano. Após completar cinco anos, seguimento anual.
- » Solicitar tomografias se sintomas sugestivos de recidiva ou progressão clínica (considerar seguir com imagens casos com linfonodos positivos inicialmente)

I. Câncer Gastrointestinal

3. Câncer de Estômago

I. Exames de Estadiamento

- » Exame Físico completo
- » Endoscopia Digestiva Alta com biópsia
- » Teste para H. Pylori
- » Hemograma completo, enzimas hepáticas, creatinina
- » Marcadores tumorais (CEA, CA19.9)
- » Radiografia de Tórax
- » Tomografia de Abdome com contrastes EV e VO

II. Estadiamento

Estádio	
0	pTis pN0M0
IA	pT1 pN0M0
IB	pT1 pN1M0
	pT2 pN0M0

II	pT1pN2M0
	pT2pN1M0
	pT3pN0M0
IIIA	pT2pN2M0
	pT3pN1M0
	pT4pN0M0
IIIB	pT3pN2M0
IV	pT4pN1-2M0
	qqTpN3M0
	qqTqqNM1

pTis: carcinoma in situ

pT1: tumor infiltra a lâmina própria ou a submucosa

pT2a: tumor infiltra a muscular própria

pT2b: tumor infiltra até a subserosa

pT3: tumor penetra a serosa(peritônio visceral), mas não invade estruturas adjacentes

pT4: tumor invade estruturas adjacentes

pN0: sem metástases linfonodais

pN1: metástases em um a seis linfonodos regionais

pN2: metástases em sete a 15 linfonodos regionais

pN3: metástases em > 15 linfonodos regionais

M0: sem metástases a distância

M1: metástases a distância

III. Doença Localmente Avançada

» Estágio II a IV (exceto M1)

» Pacientes N0 com menos de 16 linfonodos dissecados

A) Pacientes submetidos à gastrectomia:

Quimio-Radioterapia segundo o **INT-0116**

Fase I

Leucovorin	20 mg/m ² bolus	D1-5	
5-FU	425 mg/m ² bolus	D1-5	

Fase2: RT iniciada no D28. Dose **45Gy** em 5 semanas

Leucovorin 20mg/m² bolus

5-FU 400mg/m² bolus

D1-4 na semana 1 da RT

D1-3 na semana 5 da RT

Fase3: 1 mês após a conclusão da radioterapia:

Leucovorin	20 mg/m ²	D1-5
5-FU	425 mg/m ²	D1-5 por 2 ciclos a cada 28 dias

N Engl J Med 345:725-30, 2001

B) Pacientes ainda não operados

Quimioterapia Neo-Adjuvante por 3 ciclos, seguida de cirurgia, seguida de 3 ciclos de quimioterapia adjuvante

ECX (ECF adaptado para evitar infusor)

Epirrubicina	50mg/m ² IV	DI
Cisplatina	60mg/m ² IV	DI
Capecitabina	625mg/m ² VO	2x/dia contínuo

N Engl J Med 355:11, 2006 / N Engl J Med 358:36-46, 2008

IV. Quimioterapia Paliativa

1ª linha – CDDP / CPT-11

Cisplatina	30mg/m ²	DI, D8
Irinotecano	60 mg/m ²	DI, D8

A cada 3 semanas

Modificado de :Cancer. 2002 Feb 1;94(3):641-6

1ª linha alternativa – CF*

Cisplatina	80mg/m ²	DI
5FU	1000 mg/m ² /d	DI-5, infusional em 24h

* Demanda infusor cronogramado ou internação
94(3):641-6, 2002 / J Gastrointest Surg. 6(2):212-23, 2002

Lancet 359; 1727-33, 2002 / Cancer 1;

2ª linha

Paclitaxel	175mg/m ²	cada 3 semanas
OU		
Paclitaxel	80mg/m ²	semanal

Gastric Cancer. 5(2):90-5, 2002

2a linha (alternativa)

Leucovorin	20mg/m ² bolus	DI-5
5FU	425mg/m ² bolus	DI-5

A cada 4 semanas

N Engl J Med 345:725-30, 2001

V.Seguimento de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico

EC I a III

- » História e exame físico a cada 6 meses
- » Endoscopia digestiva alta anual
- » Exames laboratoriais ou de imagem de acordo com sintomatologia

I. Câncer Gastrointestinal

4. Câncer de Esôfago

CID C15

I. Exames de estadiamento

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

II. Estadiamento

Estádio	
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T2N0M0
	T3N0M0
IIB	T1N1M0
	T2N1M0
III	T3N1M0
	T4qqNM0
IVA	qqTqqNM1a
IVB	qqTqqNM1b

TNM:

TX: Tumor primário não pode ser avaliado

T0: Sem evidência de tumor primário

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor invade a lâmina própria ou submucosa

T2: Tumor invade a muscular própria

T3: Tumor invade a adventícia

T4: Tumor invade estruturas adjacentes

NX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N1: Ausência de linfonodos regionais

N2: Metástases em linfonodos regionais

MX: Metástases à distância não podem ser avaliadas

M0: Ausência de metástases à distância

M1: Metástase à distância

Tumores do esôfago inferior:

M1a: Metástases em linfonodos do tronco celíaco

M1b: Outras metástases à distância

Tumores do esôfago médio:

MIa: não aplicável

MIb: Outras metástases à distância

Tumores do esôfago superior:

MIa: Metástases em linfonodos cervicais

MIb: Outras metástases à distância

III.Tratamento

Esôfago Superior (cervical). Estágios I a IVA

Quimio e Radioterapia Concomitantes

Esôfago Médio. Estágios II e III

Quimio e Radioterapia Concomitantes

Definitiva – pacientes inoperáveis

Neoadjuvante – pacientes operáveis

Esôfago Distal. Estágios II e III

(tumores da transição esôfago-gástrica, vide Câncer de Estômago)

Quimio e Radioterapia Concomitantes

Definitiva – pacientes inoperáveis

Neoadjuvante – pacientes operáveis

Quimio-Radioterapia

Cisplatina	30mg/m ² IV	Semanal (Semanas I a 6)
Paclitaxel	60mg/m ² IV	Semanal (Semanas I a 6)

J Clin Oncol 22(1):45-52, 2004

1ª linha (alternativa)*

Cisplatina	75 mg/m ²	DI
5-FU	1000mg/m ² /d	DI-4, infusional em 24h

Repetir os ciclos nas Semanas 1, 5, 8 e 11

* Demanda infusor ou internação / Jama 281(17):1623-7,1999

* Pacientes sem performance para QT/RT devem ser tratados com Radioterapia exclusiva

IV.Quimioterapia Paliativa

1ª linha

Cisplatina	30 mg/m ²	D1, D8 - cada 3 semanas
Irinotecano	60 mg/m ²	D1, D8 - cada 3 semanas

Modificado de J Clin Oncol 17:3270-3275, 1999

1ª linha (alternativa)*

Cisplatina	80-100mg/m ²	D1
5-FU	1000mg/m ² /d	D1-5, infusional em 24h

*Demanda infusor cronogramado ou internação

Eur J Surg 164(11):849-57, 1998

2ª linha

Paclitaxel	80mg/m ²	semanal
-------------------	---------------------	---------

J Natl Cancer Inst 20;86(14):1086-91, 1994

V.Seguimento de pacientes tratados com intenção curativa

- » Consulta e exame físico a cada 3 meses nos primeiros dois anos
- » Solicitação de exames dirigidos pelos sintomas
- » Tomografias de tórax e abdome , EDA anualmente.

I. Câncer Gastrointestinal

5. Carcinoma hepatocelular

CID C22

I. Exames de estadiamento

- » Hemograma, função hepática e renal
- » Alfa-fetoproteína
- » Sorologias para hepatite B e C
- » TC e RM de abdome/US de abdome

Observações: Pacientes com lesões com alta suspeita clínica para carcinoma hepatocelular; candidatos a ressecção cirúrgica podem ser encaminhados a cirurgia sem biópsia pré-operatória.

Em pacientes cirróticos com massa hepática suspeita para CA hepatocelular; maior que 2 cm ; alfa-fetoproteína superior a 200 ng/ml e imagem radiológica compatível podem ser tratados sem biópsia.

II. Estadiamento (conforme AJCC, 2002)

Tx: Tumor primário não avaliável

T0: sem evidência de tumor primário

T1: tumor solitário sem invasão vascular

T2: tumor solitário com invasão vascular ou múltiplos tumores nenhum maior que 5 cm

T3: múltiplos tumores maiores que 5 cm ou tumor envolvendo ramo principal da veia porta ou veia hepática

T4: tumor com invasão direta de órgãos adjacentes ou perfuração do peritônio visceral

Nx: Linfonodos regionais não avaliados

N0: ausência de metástase em linfonodos regionais

N1: presença de metástase em linfonodos regionais

Mx: metástases a distância não avaliadas

M1: metástases a distância

Estádio	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
IIIA	T3N0M0
IIIB	T4N1M0
IIIC	qTqTN1M0
IV	qTqTqNM1

III. Tratamento em Estádios iniciais:

» Cirurgia / Radioablação/ Transplante

IV. Tratamento em Estádios intermediários:

» Quimioembolização

V. Tratamento em Estádios avançados

(Doença extra-hepática ou não candidatas a tratamento cirúrgico, trombose de veia porta):

» 1ª Opção: **Sorafenibe 400 mg vo 12/12 h** (Pacientes com Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1).

2ª Opção: **Doxorrubicina 60mg/m²** a cada 3 semanas

(J Natl Cancer Inst 97:1532,2005)

* Importante: correção da dose em pacientes ictericos.

* Sem indicação de terapêutica neoadjuvante e adjuvante.

VI. Seguimento (doença não metastático)

» Exame clínico a cada 3 meses nos primeiros 3 anos e a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano.

» Alfafetoproteína a cada 3 meses nos primeiros 3 anos, e semestral até o quinto ano.

» Raio-x ou tomografia de tórax, tomografia abdômen semestral nos primeiros 3 anos e anual nos 3 anos seguintes.

» Cintilografia óssea se sintomas osteo-articulares.

I. Câncer Gastrointestinal

6. Carcinoma de vesícula biliar e Colangiocarcinoma

CID C23(vesícula biliar)

C24(vias biliares extra-hepáticas)

I. Exames para estadiamento

- » Exame físico
- » Radiografia de tórax
- » Enzimas canaliculares, função e enzimas hepáticas, Ca 19-9 e CEA
- » Tomografias de abdome e pelve ou, preferencialmente, ressonância de abdome com estudo das vias biliares

II. Estadiamento

Tx: Tumor primário não avaliável

T0: sem evidência de tumor primário

T1a: tumor infiltra a lâmina própria

T1b: Tumor infiltra a camada muscular

T2: Tumor infiltra até a serosa sem ultrapassá-la

T3: Tumor perfura a serosa e ou órgão adjacente

T4: Tumor invade veia porta principal ou artéria hepática ou invade múltiplos órgãos extra hepáticos

Nx: Linfonodos regionais não avaliados

N0: ausência de metástase em linfonodos regionais

N1: presença de metástase em linfonodos regionais

Mx: metástases a distância não avaliadas

M1: metástases a distância

Estádio	
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T1-T3N1M0
III	T4qqNM0
IV	qqTqqNM1

II. Tratamento:

Candidatos à cirurgia curativa:

- » Cirurgia

Adjuvância

O tratamento adjuvante, embora controverso, é indicado para pacientes com tumores periampulares com fatores de alto risco de recidiva como linfonodos positivos ou ressecção R1:

Radioterapia com

» **5-FU** 350 mg/m² + **leucovorin** 20mg/m² / D1 a D5 na primeira e última semana da radioterapia

(Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 68:178-182)

Não candidatos à cirurgia

» Quimioterapia paliativa com:

1ª Linha

» **Gencitabina** 1g/m² D1 e D8 + **Cisplatina** 30mg/m² D1 e D8/21d ou

Monoterapia com gencitabina em casos selecionados

(Dig Dis Sci 2008 Feb; 53(2):564-70) / (J Clin Oncol 27:15s,2009 suppl; abstr 4503)

2ª Linha:

» **5-FU** 425mg/m² + **leucovorin** 20mg/m² / 1x/semana

III. Seguimento

» Os pacientes tratados com intenção curativa são seguidos com exame clínico e laboratorial a cada 3 meses nos dois primeiros anos e semestralmente até o quinto ano.

» TC de abdome 6 meses após cirurgia e anual até o quinto ano

I. Câncer Gastrointestinal

7. Carcinoma do pâncreas exócrino

CID C25

I. Exames para estadiamento

- » Exame físico
- » Radiografia de tórax
- » Tomografias de abdome e pelve
- » CA19-9 e CEA
- » Hemograma, função hepática e renal

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

II. Estadiamento

Tx: Tumor primário não avaliável

T0: sem evidência de tumor primário

T1: Tumor limitado ao pâncreas menor ou igual a 2cm

T2: Tumor limitado ao pâncreas maior que 2cm

T3: Tumor se estende diretamente a duodeno, ducto biliar ou tecido peri-pancreático.

T4: Tumor se estende diretamente a qualquer 1 dos seguintes: estômago, baço, cólon, grandes vasos adjacentes.

Nx: sem avaliação

N0: ausência de metástase em linfonodos regionais

N1: presença de metástase em linfonodos regionais

M0: Ausência de metástases a distância

M1: Presença de metástases a distância

III. Tratamento

Candidatos à cirurgia curativa:

» Cirurgia

» Quimioterapia adjuvante

(pacientes com ECOG 0-I e com até no máximo 6 semanas após cirurgia):

1ª opção

Gencitabina $1\text{g}/\text{m}^2$ D1, D8 e D15 /28 dias por 6 ciclos.

(JAMA 297:267,2007)

Alternativa

Leucovorin	$20\text{mg}/\text{m}^2$ bolus	D1-5
5-FU	$425\text{mg}/\text{m}^2$ bolus	D1-5

A cada 4 semanas

(JCO 27:18s, 2009 suppl; abstr LBA4505)

Não candidatos à cirurgia

» Quimioterapia paliativa com:

1ª Linha

» **Gencitabina** $1\text{g}/\text{m}^2$ D1, D8 e D15 a cada 28 dias.

2ª Linha:

» **5-FU** $425\text{mg}/\text{m}^2$ + **leucovorin** $20\text{mg}/\text{m}^2$ 1x/semana

IV. Seguimento

Os pacientes tratados com intenção curativa são seguidos com exame físico e laboratório (incluindo Ca 19-9 nos paciente com elevação prévia do marcador):

» a cada 3 meses nos primeiros dois anos.

» semestralmente até o quinto ano.

II. Câncer de Mama

CID C50

I. Exames de estadiamento

» Cirurgia primeiro:

» Estádio clínico I: Raio-x de Tórax , hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica

» Estadio clínico II: Raio-x de Torax, ultra-som de abdome superior; cintilografia óssea, hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica

» Estadio clínico III: Tomografia de Torax/Abdome superior; Cintilografia óssea, hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica

» Neoadjuvância

» Tomografia de tórax/abdome e pelve, cintilografia óssea, hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica

II. Estadiamento

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	qualquer T	N3	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

Tis: tumor in situ

T1 ≤ 2cm

(T1mic ≤ 0,1cm; T1a > 0,1cm e ≤ 0,5cm; T1b > 0,5cm e ≤ 1cm; T1c > 1 cm e ≤ 2cm)

T2 > 2cm e ≤ 5cm

T3 > 5cm

T4 qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b) ou ambas (T4c); (T4d) câncer inflamatório

N1 metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis

N2a metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre eles ou a outras estruturas

N2b metástase clinicamente aparente apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar

- N3a** metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar
- N3b** metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar
- N3c** metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento das cadeias axilar ou mamária interna
- M0** ausência de metástase
- M1** presença de metástase a distância

II. Câncer de Mama

I. Tratamento adjuvante

Triplo Negativo (TN)

DEFINIÇÃO

1. Ausência de super-expressão ou amplificação do gene HER-2
2. RE <10%
3. RPg <10%

TRATAMENTO ADJUVANTE

Indicação

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

Quimioterapia

LN- (T1b): FAC x 6 (CMF x6 ou TC x4 podem ser considerados)

LN+ ou LN- (à partir de T1c): AC - T (esquema Geicam adaptado)

Protocolos (p/ CMF e TC, ver em 'hormônio-responsivo')

FAC:

Medicamento	Dose
5-Fluorouracil	500 mg/m ²
Doxorrubicina	50 mg/m ²
Ciclofosfamida	500 mg/m ²
Repetir a cada 21 dias x 6 ciclos	

AC-T

Medicamento	Dose
Doxorrubicina	60 mg/m ²
Ciclofosfamida	600 mg/m ²
Repetir a cada 21 dias x 4 ciclos	
Paclitaxel	100 mg/m ²
* Administrar semanalmente por 8 semanas consecutivas	

Her-2 positivo (HER-2)

DEFINIÇÃO

Super-expressão (IHQ 3+) ou amplificação (FISH > 2.2 cópias [relação cópias gene Her2/CEP17] ou > 6 cópias [na ausência de correção para o número de cópias do CEP17]) do gene HER-21

TRATAMENTO ADJUVANTE

Indicação

1. LFN negativo: T ≥ T1b
2. LFN positivo: todos

Tratamento recomendado:

Trastuzumabe + Quimioterapia (o trastuzumabe será acrescentado à quimioterapia somente para tumores ≥ T1c, conforme critérios internacionalmente aceitos. Pacientes com tumores T1bN0 podem receber quimioterapia somente: FAC x6 (na ausência de contra-indicações) ou, alternativamente, TC x4 ou CMF x6

Esquemas de quimioterapia + trastuzumabe:

» AC - TH

» TCH (Opção para pacientes com risco cardiovascular aumentado e/ou outra contra-indicação absoluta ou relativa ao uso de antracíclicos)

Protocolos

AC - TH

Medicamento	Dose
Doxorrubicina	60 mg/m ²
Ciclofosfamida	600 mg/m ²
Repetir a cada 21 dias x 4 ciclos	
Paclitaxel	80 mg/m ² *
Trastuzumabe	8 mg/kg (1 ^o dose - dose de ataque) 6 mg/kg a cada 21 dias - doses subsequentes **
* semanalmente por 12 semanas (Não há dados de segurança e eficácia do esquema GEICAM (100mg/m ² x8) em associação com o trastuzumabe)	
** por 1 ano, iniciar junto com a primeira infusão de paclitaxel	

TCH

Medicamento	Dose
Trastuzumabe	8 mg/kg (1 ^a dose – dose de ataque) 6 mg/kg cada 21 dias (doses subsequentes)
Carboplatina	AUC de 6,0
Docetaxel	75 mg/m ²
Administrar concomitante a cada 21 dias x 6 ciclos Trastuzumab com duração de 1 ano	

Hormônio Responsivo (RH+)

DEFINIÇÃO

RE $\geq 10\%$ independente do status do RPg

TRATAMENTO ADJUVANTE

Determinar o status da menopausa antes de decidir o tratamento.

PRÉ-MENOPAUSA

HORMONIOTERAPIA(HT) ISOLADA	QT seguida de HT
LFN NEGATIVO e todos abaixo: <ul style="list-style-type: none">- Idade ≥ 40 anos- T entre 1 e 2 cm com GH I- RE e RPg positivos- Sem invasão angio-linfática (IVL)- Ki 67 $< 15\%$	LFN NEGATIVO se: <ul style="list-style-type: none">- Idade < 40 anos- T entre 1 e 2 cm com GH 2 ou 3 ou Ki-67 $\geq 15\%$ e/ou IVL +- T ≥ 2 cm- RE positivo e RPg negativo LFN POSITIVO - Todos

Protocolos:

Hormonioterapia

Medicamento	Dose
Tamoxifeno	20 mg/dia
Administrar por 5 anos. Resultados de estudos clínicos nos próximos 5 anos definirão a duração adequada.	

Quimioterapia

LN-: FAC, como acima (alternativa: CMF x6 ou TC x4)

LN+: AC - T (esquema Geicam adaptado, como em 'triplo negativo')

PÓS-MENOPAUSA

HORMONIOTERAPIA(HT) ISOLADA	QT seguida de HT
LFN NEGATIVO e: <ul style="list-style-type: none">- GH 1 e 2- RE positivo- Ki 67 $< 15\%$ LFN POSITIVO e: <ul style="list-style-type: none">- GH 1- RE e RPg positivos- Ki 67 $< 15\%$	LFN NEGATIVO se: <ul style="list-style-type: none">- T > 1 cm e GH 3 OU Ki-67 $\geq 15\%$ LFN POSITIVO se: <ul style="list-style-type: none">- GH 2 ou 3- RE positivo e RPg negativo- Ki-67 $\geq 15\%$

Protocolo

Hormonioterapia

Medicamento	Dose
Tamoxifeno por 2-3 anos	20 mg/dia
Inibidor da Aromatase (após TAM por 2-3 anos)	Anastrozol (1 mg/d) ou Exemestano (25 mg/d) ou Letrozol (2,5 mg/d)

Quimioterapia

LN-: FAC, como acima (alternativa: CMF x6 ou TC x4)

LN+: AC - T (esquema GEICAM adaptado, como em 'triplo negativo')

CMF DI & D8 (esquema cada 21 dias pode ser considerado, em casos excepcionais)

Medicamento	Dose
5-Fluorouracil	600 mg/m ² DI & D8
Methotrexate	40 mg/m ² DI & D8
Ciclofosfamida	600 mg/m ² DI & D8
Repetir a cada 28 dias x 6 ciclos	

TC (Considerar uso de fator de crescimento ou antibioticoterapia como profilaxia primária da neutropenia febril)

Medicamento	Dose
Docetaxel	75 mg/m ² DI
Ciclofosfamida	600 mg/m ² DI
Repetir a cada 21 dias x 4 ciclos	

II. Câncer de Mama

2. Tratamento neoadjuvante

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

Quimioterapia

Por definição, todos estes pacientes têm doença loco-regionalmente avançada devendo ser considerados alto risco. Além disso, a resposta ao tratamento é particularmente crítica neste contexto. O tratamento recomendado é AC - T (esquema GEICAM adaptado, como acima) para todas as pacientes Her2 negativas.

Para as pacientes Her2 positivas, caso o uso de trastuzumabe venha a ser aprovado na neo-adjuvância, esta possibilidade deve ser considerada. Caso não esteja disponível na neo-adjuvância pode-se considerar as seguintes opções:

- » Cirurgia imediata seguido de QT-trastuzumabe (ver 'adjuvância')
- » AC x4 (ocasionalmente X6, se doença ainda inoperável após 4 ciclos), seguido de cirurgia e paclitaxel x12 + trastuzumabe por 1 ano no pós-operatório
- » Para eventuais pacientes que já tenham recebido toda a QT (antraciclina e taxanos) no pré-operatório, administrar trastuzumabe monoterapia por 1 ano conforme esquema HERA

Radioterapia

Por definição, para todas as pacientes após tratamento neoadjuvante

Hormonioterapia

- » Sempre em adjuvância, como protocolo 'adjuvância'.
- » Ocasionalmente, uma HT com IA pode ser considerada na neoadjuvância, em pacientes com tumores ricos em receptores hormonais e não candidatas à cirurgia. A duração ideal é desconhecida, variando de 4 – 12 meses em função de diversos fatores.

II. Câncer de Mama

3. Tratamento da doença metastática

EC IV ou recidiva de doença

Tumor hormônio-responsivo: **Hormonioterapia**

Pré-menopausa

A1. Pacientes não expostas previamente à terapia anti-estrogênica ou tratadas há mais de 1 ano, sem crise visceral:
ablação ovariana* + tamoxifeno (TAM) 20 mg/dia, até progressão de doença**
ou tamoxifeno monoterapia

* o método preferido (mais custo-eficaz) no nosso meio é a ooforectomia cirúrgica

** Meta-análise: combinação TAM e supressão ovariana (análogo LHRH, aLHRH) reduz em 22% no risco de morte e em 30% o risco de progressão em relação a aLHRH
(Klijn et al., JCO 19: 343, 2001)

A2. Pacientes com terapia prévia com TAM há menos de 1 ano ou como primeira linha p/ doença metastática:
ablação ovariana** ou ablação ovariana** + Inibidor específico da aromatase (anastrozol 1 mg/d ou letrozol 2,5mg/d ou exemestano 25mg/d)
** o método preferido (mais custo-eficaz) no nosso meio é a ooforectomia cirúrgica

Pós-menopausa

B1. Pacientes não expostas previamente a terapia anti-estrogênica ou tratadas há mais de 1 ano:

» **Inibidor específico** (não esteroide) da aromatase (IA):

- » **Anastrozol** 1mg: 1cp/dia, até progressão ou
- » **Letrozol** 2,5mg: 1cp/dia, até progressão ou
- » **Tamoxifeno** 20 mg/dia, até progressão

B2. Pacientes com terapia prévia com TAM há menos de 1 ano:

- » Inibidor de aromatase (não esteroide), até progressão
- » **Anastrozol** 1mg: 1cp/dia ou
- » **Letrozol** 2,5mg: 1cp/dia

B3. Pacientes com terapia prévia com IA:

- » **Tamoxifeno** (1° escolha) ou

- » Inativador esteroide da aromatase
- » **Exemestano** 25 mg: 1cp VO 1x/dia, até progressão

B4. Após progressão de doença com os tratamentos prévios:

- » **Exemestano*** ou
- » **Megestrol acetato** 40mg VO 4 vezes ao dia ou
- » **Fulvestranto** 250mg IM a cada mês**

* alternativa mais custo-eficaz

** exige discussão com o grupo e posteriormente aprovação do diretor clínico

Quimioterapia segundo indicações para tumor hormônio resistente

Tumor hormônio resistente ou doença rapidamente progressivo ou Doença visceral predominante

Quimioterapia

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

O tratamento contínuo não se associa a benefício claro e a opção de 6 ciclos seguido de interrupção e reinício somente quando houver progressão da doença, é aceitável (Muss et al., N Engl J Med 325:1342, 1991).

Se não se observar resposta a três diferentes esquemas, oferecer terapia de suporte.

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

Quimioterapia I

A) Pacientes não tratados previamente com antraciclina e sem contra-indicações para seu uso (cardiopatia)

A1) AC

Doxorubicina	60 mg/m ² EV
Ciclofosfamida	600 mg/m ² EV a cada 3 semanas, máximo de 6 ciclos (dose máxima doxorubicina: 360 mg/m ²)

A2) Antraciclina e Taxano

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

Doxorubicina	60 mg/m ² EV
Paclitaxel	175 mg/m ² EV 3h
cada 3 semanas, máximo de 6 ciclos	

B) Pacientes com contra indicação para uso de antraciclina ou baixo KPS / CMF(EV)

Ciclofosfamida	600mg/m ²	EV	d I
Metotrexate	40mg/m ²	EV	d I
5-Fluorouracil	600mg/m ²	EV	d I
Intervalo 21 dias, máximo de 6 ciclos			

C) Pacientes previamente expostos a antraciclina

- » **Paclitaxel** 175mg/m² EV 3hs D1 / Intervalo 21 dias, máximo de 6 ciclos ou
- » **Paclitaxel semanal** 80 mg/m² D1+d8+d15 q28d ou
- » **Docetaxel** 75 mg/m² cada 21 dias, máximo de 6 ciclos

» Paclitaxel (175 mg/m²) + gencitabina (1250 mg/m² D1+D8) cada 21 dias : alternativa para pacientes com doença visceral rapidamente progressiva e/ou altamente sintomática

» Carboplatina (AUC=2) + paclitaxel (80mg/m²) ambos D1+D8+D15 cada 28 dias: alternativa para pacientes com doença visceral rapidamente progressiva e/ou altamente sintomática

* não há provas que seja mais ativo que o paclitaxel semanal ou docetaxel monoterapia, ambos já mostrados superiores ao paclitaxel q3s que foi o comparador neste estudo de fase III, devendo o uso deste esquema ser considerado excepcional.

Quimioterapia II

A) Progressão de doença após antraciclina

- » Taxano, como acima

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

1. Capecitabina 2,5g/m²/d VO (2,0g/m²/d, em pacientes >65a ou com nefropatia) dividido 12/12h, D1 a D14, Intervalo 21d ou

2. Vinorelbina 20-25mg/m² EV D1 e D8, cada 21 dias

Pode ser indicada para pacientes idosos (>60a) e/ou na presença de comorbidades

D) Progressão após 2 ou mais esquemas de quimioterapia (e bom estado geral)

D1

Cisplatina + VINORELBINA:

- » **Cisplatina** 30 mg/m² D1 e D8
- » **Vinorelbina** 25 mg/m² D1 e D8, a cada 21 dias

ou

Cisplatina + Gemcitabina:

- » **Cisplatina** 30 mg/m² D1 e D8
- » **Gemcitabina** 750 mg/m² D1 e D8, a cada 21 dias ou

Cisplatina monoterapia 75 mg/m² cada 21 dias

Recidiva de doença HER2(+)*

Priorizar estudo clínico.

Caso contrário seguir protocolo acima(doença metastática).
Agentes direcionados contra o HER-2, tais como trastuzumabe ou lapatinibe podem ser adicionados, se estiverem disponíveis

Doença sistêmica óssea

Pamidronato 90 mg EV em 2 horas ou zoledronato* 4mg EV em 15 minutos, a cada 28 dias
* avaliar função renal antes de cada ciclo, e adaptar dose em função do clearance de creatinina se necessário

Observações

- » Raramente há indicação de continuidade do tratamento com inibidor da osteólise após 2 anos de tratamento ininterrupto
- » Após 6 meses de tratamento, já é possível questionar-se quanto à necessidade da continuidade (levando-se também em conta efeitos adversos recentemente descritos, dose-cumulativa dependentes, como osteonecrose de mandíbula)
- » Após 6 meses, considerar também redução ou espaçamento das doses (ex. cada 6 ou 8 semanas)

IV.Seguimento

- » Exame clínico e mamografia anual
- » Exames laboratoriais e de imagem conforme necessidade

V.Indicações de exames especiais

- » ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO
- » Sempre: antes do Trastuzumabe, assim como 12 e 24 semanas após início do tratamento
- » Antes de antraciclina : somente se fatores de risco cardio-vasculares e/ou sintomas suspeitos
- » Densitometria óssea: solicitar antes de iniciar tratamento adjuvante com inibidor da aromatase, e posteriormente cada 2 anos ou conforme indicado
- » Ultra-som trans-vaginal, para pacientes usando tamoxifeno: não está indicada. Fazer somente exame ginecológico de rotina (conforme recomendação do NCCN).

III. Câncer de Cabeça e Pescoço

CID10

- C01** - cavidade oral
- C10** - orofaringe
- C11** - nasofaringe
- C12** - hipofaringe
- C32** - laringe

I.Exames necessários para o tratamento:

- » Tomografia computadorizada de face e pescoço (ou RMN). RNM é essencial no caso de tumores da nasofaringe
- » Exame fibroscópico: nasofaringolaringoscopia e EDA
- » Radiografia ou tomografia de tórax
- » Laboratório: incluir perfil tireoidiano

II. Estadiamento

Tumor primário

	T1	T2	T3	T4a	T4b
Cavidade oral	≤ 2 cm	> 2 cm, ≤ 4 cm	> 4 cm	Invasão musculatura profunda da língua, seio maxilar, pele	Invasão espaço mastigatório, lâminas pterigóideas, base crânio, carótida interna
Orofaringe	≤ 2 cm	> 2 cm, ≤ 4 cm	> 4 cm	Invasão laringe, musculatura profunda da língua, m. pterigóideo medial, palato duro, mandíbula	Invasão m. pterigóideo lateral, lâminas pterigóideas, nasofaringe (paredes laterais), base de crânio, carótida interna
Nasofaringe	Tumor restrito à nasofaringe	T2a: invasão orofaringe ou cavidade nasal sem extensão para faríngea T2b: extensão para faríngea	Invasão óssea ou de seios paranasais	Invasão do crânio, nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita, espaço mastigatório	
Hipofaringe	Tumor é restrito a uma área da hipofaringe e ≤ 2 cm	Tumor em mais de uma área da hipofaringe, ou já com extensão local, sem fixação hemilaringe, > 2 cm, ≤ 4 cm	> 4 cm, com fixação hemilaringe	Invasão cartilagem cricóide, cartilagem tireóide, hióide, glândula tireóide, esôfago, partes moles do pescoço	Invasão do espaço pré-vertebral, mediastino ou envolvimento carotídeo
Laringe Supraglote	Tumor confinado a este subsítio, mobilidade normal CCVV	Invasão estruturas adjacentes ou da glote, sem fixação laringe	Fixação CCVV ou extensão para pós-cricóide, paraglote, pré-epiglote ou erosão mínima da cartilagem tireóide	Invasão franca da cartilagem tireóide ou dos tecidos extralaringeos	Invasão do espaço pré-vertebral, mediastino ou envolvimento carotídeo
Laringe Glote	Tumor restrito a uma (T1a) ou duas (T1b) CCVV, com mobilidade conservada	Extensão supra- ou sub-glótica ou alteração da mobilidade das CCVV	Tumor é confinado à laringe, com fixação das CCVV ou invasão paraglótica ou erosão mínima da cartilagem tireóide	Invasão franca da cartilagem tireóide ou dos tecidos extralaringeos	Invasão do espaço pré-vertebral, mediastino ou envolvimento carotídeo
Laringe Subglote	Tumor é confinado à subglote com mobilidade normal das CCVV	Extensão para CCVV com mobilidade normal ou diminuída	Tumor é confinado à laringe, com fixação das CCVV	Invasão ou destruição da cartilagem tireóide	

CCVV: cordas vocais

Linfonodos cervicais (loco-regionais)

N0: ausência de comprometimento linfonodal

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

Metástases à distância

M0: ausência de metástases a distância

M1: presença de metástases a distância

Estadiamento TNM

Cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe:

M0:

	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	I	II	III	IVa	IVb
N1	III	III	III	IVa	IVb
N2	IVa	IVa	IVa	IVa	IVb
N3	Ivb	IVb	IVb	IVb	IVb

M1: IVc

Nasofaringe:

M0:

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

M1: IVC

III.Tratamento

Estádios I, II, III, IVa: cirurgia (ressecção do tumor primário, esvaziamento cervical) seguida ou não de (quimio-)radioterapia adjuvante (ver abaixo as indicações de quimioradioterapia adjuvante)

Doença localmente avançada, irresssecável

Sítio primário: Cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe

Estádio: IVb

I. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

Esquema:

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

Quimioterapia:

» **cisplatina** 100 mg/m² IV dias 1, 22 e 43

Adelstein et al. J Clin Oncol 2003;21(1):92-98

Pignon et al. Lancet 2000;355(9208):949-55

Pignon et al. Radiother Oncol 2009; 92:4-14

II. Em pacientes com performance status reduzido (ECOG-OS superior a I) ou com disfunções orgânicas que contra-indiquem a quimioterapia, o emprego da radioterapia isolada é justificável.

Bourhis et al. Lancet 2006;368: 843-854

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

Esquema:

» **Paclitaxel** 175 mg/m² d1

» **Cisplatina** 75 mg/m² d1

cada 3 semanas

Gibson MK et al. J Clin Oncol 2005;23(15):3562-3567

Doença metastática, ou recidivada, não passível de tratamento com intenção curativa

I. QUIMIOTERAPIA

Esquemas:

» **5-FU** 1000 mg/m²/d d1-d4

» **Cisplatina** 75 mg/m² d1

cada 3 semanas

Forastiere et al. J Clin Oncol 1992;10(8):1245-1251

» **5-FU** 1000 mg/m²/d d1 - d4

» **Carboplatina** 300 mg/m² d1

cada 4 semanas

Forastiere et al. J Clin Oncol 1992;10(8):1245-1251

» **Paclitaxel** 175 mg/m² d1

» **Cisplatina** 75 mg/m² d1

cada 3 semanas

Gibson MK et al. J Clin Oncol 2005;23(15):3562-3567

» **Metotrexato** 40 mg/m²/semana IM ou EV

Forastiere et al. J Clin Oncol 1992;10(8):1245-1251

Preservação da laringe (T2 a T4a e N0 a N2)

I. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

Esquema:

Radioterapia radical 70 Gy sítio primário e 50 Gy em drenagens, divididos em 7 semanas, 2

Gy/dia, 5 vezes/semana

Quimioterapia:

» **cisplatina** 100 mg/m² IV dias 1, 22 e 43

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

Câncer da nasofaringe

Estadio I,IIA: RT isolada

Tratamento da doença sem evidência de metástases à distância (IIb-IVb)

I. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE, SEGUIDA POR QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

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

Quimioterapia:

» **cisplatina** 100 mg/m² IV dias 1, 22 e 43

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE: X 3 ciclos de 28 dias

» **Cisplatina** 80 mg/m² dI

» **5-FU** 1000 mg/m²/d dI-d4

Al Sarraf et al. J Clin Oncol 1998;16:1310-1317

Doença metastática

1ª opção ciclos de 28 dias

» **Cisplatina** 80 mg/m² dI

» **5-FU** 1000 mg/m²/d dI-d4

2ª opção ciclos de 21 dias

» **Cisplatina** 80 mg/m² dI

» **Gemcitabina** 1000 mg/m² dI e d8

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

Tratamento adjuvante da doença de alto risco

Sítio primário: Cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe

Estádios: III - IVa

Definição de alto risco: LN+>I, extravasamento extra-capsular da doença nodal, margens comprometidas ou exígias

I. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE, SEGUIDA POR QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Esquema:

Radioterapia radical 60 Gy sítio primário e 50 Gy em drenagens, divididos em 6 semanas, 2 Gy/dia, 5 vezes/semana

» **Quimioterapia:** **cisplatina** 100 mg/m² IV dias 1, 22 e 43

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

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

IV. Seguimento

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

IV. Câncer Genitourinário

I. Próstata

CID C61

DOENÇA LOCALIZADA

I. Exames de Estadiamento

- » **Hemograma, PSA, Fosfatase alcalina e coagulograma**
- » **Cintilografia Óssea nos casos de:**
 - » PSA > 20ng/ml
 - » Gleason > 8
 - » T3 e T4
 - » Sintomáticos e/ou FA elevada
- » **TC Pélvica ou RNM nos casos de:**
 - » T3 ou T4
 - » T1-T2 com alto risco (ver a seguir)

II. Estadiamento

- T1:** tumor não palpável clinicamente e não visível por imagem
- T1a:** achado histológico incidental em 5% do tecido ressecado
- T1b:** achado histológico incidental em > 5% do tecido ressecado
- T1c:** tumor identificado através de biópsia por agulha
- T2:** tumor confinado à próstata
- T2a:** tumor envolve metade de um lobo ou menos
- T2b:** tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos
- T2c:** tumor envolve ambos os lobos
- T3:** tumor se estende além da cápsula prostática
- T3a:** extensão extracapsular(unilateral ou bilateral)
- T3b:** tumor invade a vesícula seminal
- T4:** tumor fixo ou com invasão de estrutura adjacente: bexiga, reto, parede pélvica, músculos elevadores
- N1:** metástase para linfonodos regionais
- M1:** metástase a distância
- M1a:** metástase em linfonodos não regionais
- M1b:** metástase óssea
- M1c:** outros locais de metástase
- G1:** bem diferenciado
- G2:** moderadamente diferenciado e moderado para pobremente diferenciado
- G3:** pobremente diferenciado

Estadiamento patológico:

pT2: confinado a próstata

pT2a: envolvimento de metade de um lobo ou menos

pT2b: envolvimento de mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos

pT2c: envolvimento bilateral

pT3: extensão extraprostática

pT3b: invasão de bexiga, vesícula seminal, reto

Estádio	
I	T1aN0M0G1
II	T1aN0M0G2,3-4
	T1b-2N0M0qqG
III	T3N0M0qqG
IV	T4N0M0qqG
	qqTN1M0qqG
	qqTqqNM1qqG

III. Tratamento Adjuvante pós-Radioterapia

De acordo com a estratificação de risco:

» **Risco Baixo:** T1-T2a E Gleason ≤ 6 E PSA < 10 ng/ml

Tratamento Adjuvante: NENHUM

» **Risco Intermediário:** T2b-T2c OU Gleason 7 OU PSA 10-20 ng/ml

Tratamento Adjuvante: Análogo de LHRH por 6 meses. Iniciar 2 meses antes do primeiro dia da RT. Pacientes com co-morbidade cardiovascular não receberão tratamento adjuvante

» **Risco Elevado:** T3a OU Gleason 8-10 OU PSA > 20 ng/ml.

Tratamento Adjuvante: Análogo de LH-RH por 2 anos. Iniciar no primeiro dia da radioterapia.

» **Risco “Muito Elevado”:** T3b-T4.

Tratamento Adjuvante: Discutir orquiectomia radical OU tratamento de Radioterapia e

Análogo de LH-RH a exemplo do grupo de risco elevado.

JAMA 2008; 299(3): 289

JAMA 2004; 292(7): 821

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

* Elevação do PSA Pós-Radioterapia

» Definição: aumento do PSA > 2 ng/ml OU PSA > 3 acima do nadir ou aumentos consecutivos $> 0,5$ ng/ml acima do nadir após a radioterapia.

» Tratamento: discutir orquiectomia radical nos pacientes que tinham alto risco na doença inicial OU que tenham tempo de duplicação do PSA < 3 meses, ou ainda que tenham PSA > 10 quando da consulta inicial da recidiva pós-RT.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 10

IV.Tratamento Adjuvante pós-Prostatectomia radical

» Linfonodo POSITIVO

Discutir orquiectomia radical ou análogo de LHRH adjuvante

» Linfonodo NEGATIVO independente do Gleason ou de infiltração da vesícula seminal

» Tratamento adjuvante: Não está indicado.

» Estadio patológico T3b ou margem positiva

» RT adjuvante

* Elevação do PSA Pós-Prostatectomia Radical:

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

» Tratamento: RT de acordo com o nomograma de Stephenson e cols.

» Análogo de LHRH intermitente adjuvante ou orquiectomia.

J Clin Oncol 2007; 25: 2035

V. Seguimento

» Exame físico e PSA a cada 3 meses

» Cintilografia óssea e tomografias se sintomas sugestivos de recidiva

IV. Câncer Genitourinário

I. Próstata

DOENÇA METASTÁTICA

I.Doença hormônio-sensível:

Hormonioterapia de primeira linha

» Orquiectomia bilateral

II.Doença resistente à castração:

Hormonioterapia de segunda linha

» DES VO 1 mg/dia + Marevan ¼ comprimido de 2ª a 6ª feira ou

» Bicalutamida VO 50 mg/dia (alternativa) ou

» Flutamida VO 250 mg 3x/dia ou

» Prednisona VO 10 mg/dia

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

Br J Urol 1996; 77(6): 865

Eur Urol 2000; 38(5): 543

J Urol 2005; 173(5): 1567

III. Doença hormônio-refratária:

Quimioterapia

Primeira Linha:

- » **Docetaxel** 75 mg/m² a cada 21 dias + Prednisona 5mg 12/12 horas ou
- » **Mitoxantrone** 12mg/m² + Prednisona 5mg 12/12 horas (alternativa em baixo status funcional)

Segunda Linha

- » **Ciclofosfamida** 100mg/dia VO por 21 dias a cada 28 dias

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

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

J Urol 2007; 177(6): 2136

Bisfosfonatos:

- » Indicados na doença hormônio-refratária e comprometimento ósseo extenso
- » Zoledronato 4 mg EV (intervalo mínimo de aplicação de 28 dias).
- » Intervalo de aplicação a critério do médico conforme sintomas da doença óssea e extensão do comprometimento esquelético.

IV. Câncer Genitourinário

2. Testículo

CID C62

I. Exames de Estadiamento:

1. Marcadores séricos: DHL, Alfa-fetoproteína e beta-HCG
2. TC tórax, abdome e pelve
3. RNM de crânio se clinicamente indicada ou recidiva de coriocarcinoma

II. Estadiamento

Tumor primário

pTx: tumor primário não avaliável

pT0: sem evidência de tumor primário

pT1: tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão vascular/linfática. Tumor pode invadir a túnica albugínea, mas não a túnica vaginal

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

pT3: tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática

pT4: tumor invade o escroto com ou sem invasão vascular/linfática

Linfonodos regionais - Clínico

Nx: Linfonodos regionais não avaliáveis

N0: sem metástase em linfonodos regionais

N1: metástase em conglomerado linfonodal ≤ 2cm na maior dimensão; ou múltiplos linfonodos, nenhum >2cm

N2: metástase em conglomerado linfonodal >2cm, porém não maior que 5cm no maior diâmetro; ou múltiplos linfonodos, qualquer massa >2cm mas não >5cm no maior diâmetro

N3: metástase em conglomerado linfonodal > 5cm no maior diâmetro

Patológico

pNx: linfonodos regionais não avaliáveis

pN0: sem evidência de tumor em linfonodos

pN1: metástase em conglomerado linfonodal $\leq 2\text{cm}$ no maior diâmetro e ≤ 5 linfonodos positivos, nenhum $> 2\text{cm}$ no maior diâmetro

pN2: metástase em conglomerado linfonodal $> 2\text{cm}$, mas não $>5\text{cm}$ no maior diâmetro; ou >5 linfonodos positivos, nenhum $>5\text{cm}$; ou evidência de extensão extranodal do tumor

pN3: metástase em conglomerado linfonodal $>5\text{cm}$ no maior diâmetro

Metástase a distância

Mx: metástase a distância não avaliável

M0: sem metástase a distância

M1: metástase a distância

M1a: metástase pulmonar ou linfonodal não-regional

M1b: metástase a distância em outros sítios que não pulmão ou linfonodos não regionais

Marcadores Séricos

	DHL	HCG	fetoproteína
S1	$<1,5 \times \text{N}$	<5000	<1000
S2	$1,5-10 \times \text{N}$	$5000-50000$	$1000-10000$
S3	$>10 \times \text{N}$	>50000	>10000
N: Limite superior da normalidade			

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

Estratificação de risco da doença avançada (IGCCCG, 1997):

Risco baixo:

» **Seminoma:** qualquer nível de marcador; ausência de metástase visceral não-pulmonar; qq. localização

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

Risco intermediário:

» **Seminoma:** metástase visceral não-pulmonar.

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

Risco alto:

» **Seminoma:** não há.

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

J Clin Oncol 15:594, 1997

III. Conduta em doença estadio clínico I

» Definição: TCs e marcadores normais após orquiectomia

» Conduta depende da presença de fatores de risco anatomopatológicos.

Não-Seminoma:

» Ausência de predomínio de carcinoma embrionário (< 50% na peça cirúrgica) E ausência de invasão vascular/linfática - 16% de risco de metástase oculta em retroperitônio:

» Observação vigilante: TC abdome e RX de Tórax a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 4 meses no segundo ano e a cada 6 meses do 3º ao 5º ano

» Predomínio de carcinoma embrionário (> 50% na peça cirúrgica) OU invasão vascular/linfática – 30% a 60% de risco de metástase oculta em retroperitônio:

» Linfadenectomia retroperitoneal ou

» BEP x 1 a 2 é aceitável.

Obs.: observação vigilante nos pacientes confiáveis e motivados com apenas uma das variáveis de risco é aceitável.

J Clin Oncol 18:358, 2000

Seminoma:

» Tumor < 3 cm e ausência de invasão de rede testis.

Observação vigilante

» Tumor > 3 cm OU invasão de rede testis

Observação vigilante (nos pacientes motivados) ou

Carboplatina AUC 7, dose única ou RT paraórtica 20 Gy (opção)

» Tumor > 3 cm E invasão de rede testis

Carboplatina AUC 7, dose única ou RT paraórtica 20 Gy (opção)

IV. Conduta na doença estadio clínico/patológico II ou III

» Risco Baixo: BEP x 3 (alternativa EP x 4)

» Risco Intermediário ou Alto: BEP x 4

Obs1.: pacientes com marcadores elevados após orquiectomia (respeitando meia-vida dos marcadores) e sem evidência radiológica de doença são submetidos à BEP x 3.

Obs2.: pacientes submetidos à linfadenectomia retroperitoneal e confirmação de estadió patológico II totalmente ressecado são candidatos à BEP x2 adjuvante ou observação vigilante.

V. Recidiva tumoral

- » Recorrência após remissão com esquema BEP:TIP x 4
 - » Persistência de doença pós-BEP ou recidiva precoce:TIP x2 seguido de QT alta dose com carboplatina e etoposídeo + transplante de células-tronco
 - » Tumor refratário: não há padrão - casos selecionados TIP x 2 seguido de QT alta dose + transplante células-tronco
- 4.B** Persistência ou aumento de lesão sem elevação de marcadores: considerar cirurgia após término da QT pela possibilidade de teratoma maduro

VI. Opções de tratamento paliativo

- » **Irinotecano** 100 a 150 mg/m² EV nos D1 e D15 + cisplatina 20 mg/m²/dia EV do D1 ao D5, a cada 4 semanas.

Cancer 95:1879, 2002

- » **Gencitabina** 1.000 mg/m² EV nos D1 e D8 + oxaliplatina 130 mg/m² EV no D1 a cada 21 dias.

J Clin Oncol 22:108, 2004

- » **Paclitaxel** 110 mg/m² EV + gencitabina 1.000 mg/m² EV nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias.

J Clin Oncol 25:513, 2007.

VII. Protocolos de Quimioterapia :

BEP

- » **Cisplatina** 20mg/m² D1 a D5
- » **Etoposide** 100mg/m² D1 a D5
- » **Bleomicina** 30 UI D2, D9 e D16

Ciclos a cada 21 dias

EP

- » **Cisplatina** 20mg/m² D1 a D5
- » **Etoposide** 100mg/m² D1 a D5

Ciclos a cada 21 dias

TIP

- » Paclitaxel 250mg/m² infusão contínua por 24 horas D1
- » Ifosfamida 1200mg/m² D2 a D6 + mesna na mesma concentração
- » Cisplatina 20mg/m² D2 a D6
- »*Uso de filgrastim 300mcg/dia por 7 dias a partir do D7

Ciclos a cada 21 dias

New Engl J Med 337:242, 1997

J Clin Oncol 8:16, 1990

J Clin Oncol 14:1106, 1996

Annals of Oncology 15:1377, 2004

J Clin Oncol 23:9290, 2005

VIII. Seguimento

- » Alfa-fetoproteína, DHL e beta-HCG a cada 2 meses nos primeiros 6 meses, a cada 3 meses no 1º ano e a cada 6 meses no 2º ano.
- » TC tórax, abdome e pelve a cada 3 meses no 1º ano, a cada 6 meses no 2º ano, e após, se clinicamente indicado.

IV. Câncer Genitourinário

3. Carcinoma de Células Renais

CID C64

Variante de Células Claras

I. Exames de estadiamento

- » Hemograma, função renal, DHL, cálcio sérico, fosfatase alcalina
- » TC de tórax, abdome e pelve
- » Cintilografia óssea se dor óssea ou fosfatase alcalina elevada
- » RNM ou TC de crânio contrastada se sintomas ou candidato ao uso de sunitinibe

II. Estadiamento(AJCC 2002)

- T1a-** tumor \leq 4cm e confinado ao rim
- T1b-** tumor $>$ 4cm e \leq 7cm, confinado ao rim
- T2-** tumor $>$ 7cm e confinado ao rim
- T3a-** tumor invade a supra-renal ou a gordura perirenal ou a gordura do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota
- T3b-** o tumor se estende para dentro da veia renal ou seus ramos segmentares ou veia cava inferior abaixo do diafragma
- T3c-** o tumor se estende para dentro da veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
- T4-** o tumor ultrapassa a fáscia de Gerota
- Nx-** os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0-** ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1-** metástase em um único linfonodo regional
- N2-** metástase em mais de um linfonodo regional
- M0-** ausência de metástase a distância
- M1-** metástase a distância

Estádio	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T1-2N1M0
	T3a-cN0-1M0
IV	T4N0-1M0
	qQT2N2M0
	qQTqQN1

III. Estratificação de risco em doença avançada (critérios de Motzer):

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

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

IV. Tratamento Adjuvante:

- » Não recomendado.

V. Tratamento da doença avançada:

- » **Sunitinibe** 50mg/dia VO por 4 semanas a cada 6 semanas.
 Se toxicidades não-manejáveis mudar para 37,5 mg VO ao dia contínuo
- » **Interferon-Alfa** na dose inicial de 3 milhões UI 3x por semana com elevação da dose até 9 milhões de unidades 3 vezes por semana (alternativa).

Obs.: paciente com prognóstico bom assintomáticos podem ser acompanhados por longos períodos.

Obs2: recomendamos nefrectomia em doença metastática sempre que possível; ressecção de metástase única também deve ser considerada.

New Engl J Med 356: 115, 2007
 Cochrane Database Syst Rev 2005 Jan 25; (1):CD001425

Outras histologias não-células claras, doença avançada Variante papilífero puro:

» Não há padrão

» **Opção: Gencitabina** monoterapia 1000mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias.

J Immunotherapy 2007 ; 30(7): 780

Ductos coletores (ducto de Bellini):

» **Cisplatina** 70mg/m² no D1 e **Gencitabina** 1000mg/m² D1 e D8

Cancer 2002; 94(1):111-6

I. Variante Sarcomatóide:

» **Doxorrubicina** 50mg/m² D1 e **Gencitabina** 1000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 a 28 dias

Cancer 2004; 101:1545

IV. Câncer Genitourinário

4. Bexiga

CID C67

I. Exames de Estadiamento

» Hemograma, função renal, fosfatase alcalina

» Cistoscopia

» TC de abdome e pelve

» Raio-x ou tomografia de tórax

» Cintilografia óssea se sintomas ou FA elevada

II. Estadiamento

Tx: Tumor primário não pode ser avaliado

T0: não há evidência de tumor primário

Ta: carcinoma papilífero não invasivo

Tis: carcinoma in situ: "tumor plano"

T1: tumor que invade o tecido conjuntivo sub-epitelial

T2: tumor que invade músculo

T2a: tumor que invade a musculatura superficial (metade interna)

T2b: tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)

T3: tumor que invade tecido perivesical

T3a: microscopicamente

T3b: macroscopicamente

T4: tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal

T4a: tumor que invade próstata, útero ou vagina

T4b: tumor que invade parede pélvica ou parede abdominal

Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0: ausência de metástase em linfonodo regional

- N1:** metástase em um único linfonodo, com 2cm ou menos em sua maior dimensão
N2: metástase em um único linfonodo, com mais de 2cm até 5cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm em sua maior dimensão
N3: metástase em linfonodo com mais de 5cm em sua maior dimensão
Mx: presença de metástase a distancia não avaliável
M0: ausência de metástase
M1: presença de metástase a distância

Estádio	
0a	TaNOm0
0is	TisNOm0
I	T1NOm0
II	T2a-bNOm0
III	T2a-bNOm0
	T4aNOm0
IV	T4bNOm0
	qqTN1-3M0
	qqTqqNM1

Doença localizada

III. Câncer urotelial localizado de alto risco

Definição: presença de um dos seguintes fatores de risco:

- » Linfonodo positivo
- » Invasão camada muscular (>T2b)
- » Invasão vascular

Quimioterapia neoadjuvante (padrão de tratamento):

» Esquema **M-VAC** a cada 28 dias x 3 ciclos pré-op (altamente tóxico, apenas pacientes com bom status funcional e sem comorbidades):

Metotrexate 30mg/m² no D1, D15 e D21

Vimblastina 3mg/m² no D2, D15 e D21

Cisplatina 70mg/m² no D2

Doxorrubicina 30mg/m² no D2

N Engl J Med 349:859,2003

Lancet 354: 533, 1999

Eur Urol 48: 202, 2005

Obs1.: pacientes com baixo PS ou comorbidades são candidatos a tratamento cirúrgico exclusivo

Tratamento Adjuvante: consideramos M-VAC adjuvante (3-4 ciclos) em pacientes sem comorbidades e bom status funcional com doença de alto risco após cirurgia (linfonodos comprometidos).

IV. Câncer urotelial metastático

Quimioterapia de 1ª linha:

- » **Cisplatina** 70mg/m² no D1 +
- » **Gencitabina** 1000mg/m² no D1 e D8 (padrão)

J Clin Oncol 18:3068,2000

Quimioterapia de 2ª linha:

- » **Paclitaxel** 175mg/m² a cada 21 dias.

V. Doença localizada em paciente com baixo status funcional e comorbidades ou que declinam cistectomia

Quimiorradioterapia concomitante:

- » **Cisplatina** 30 mg/m² semanal durante toda a radioterapia.

J Clin Oncol 14:2901, 1996

VI. Seguimento

- » Após ressecção transuretral, cistectomia parcial, RT ou QRT
- » Cistoscopia e citologia oncológica urinária a cada 3 meses
- » Função hepática, renal, fosfatase alcalina e raio-x de tórax a cada 3 meses por 2 anos
- » Cintilografia óssea e tomografias de abdome/pelve se clinicamente indicadas

IV. Câncer Genitourinário

5. Carcinoma Epidermóide do Pênis

CID C 60

I.Exames de estadiamento

- » Hemograma, função renal, fosfatase alcalina
- » Raio-x ou tomografia de tórax
- » Tomografia ou ressonância Magnética de pelve

II. Estadiamento

Tx: tumor primário não pode ser avaliado

T0: não há evidência de tumor primário

Tis: carcinoma in situ

Ta: carcinoma verrucoso não invasivo

T1: tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2: tumor que invade o corpo esponjoso ou cavernoso
T3: tumor que invade a uretra ou a próstata
T4: tumor que invade outras estruturas adjacentes
Nx: linfonodos regionais não avaliáveis
N0: ausência de metástase em linfonodos regionais
N1: metástase em um único linfonodo inguinal superficial
N2: metástase em linfonodos inguinais superficiais múltiplos ou bilaterais
N3: metástase em linfonodo(s) inguinal(ais) profundos ou pélvicos(s), uni ou bilaterais
Mx: metástase não pode ser avaliada
M0: ausência de metástase
M1: metástase a distância

Estádio	
0	TisN0M0
	TaN0M0
I	T1N0M0
II	T1N1M0
	T2N0-1M0
III	T1-2N2M0
	T3N0-2M0
IV	T4qqNM0
	qqTN3M0
	qqTqqNM1

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

» Tratamento adjuvante: não indicado.

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

Tratamento neoadjuvante:

» Esquema TIP:

Paclitaxel 175 mg/m² no D1

Cisplatina 20 mg/m² D1 a D3

Ifosfamida 1,2 g/m², D1 a D3 a cada 3 semanas

J Urol 2007; 177(4): 1335

Eur Urol 2007, 52(2): 488

» Esquema alternativo

Cisplatina 80mg/m² no D1

Fluoruracil 1000mg/m² nos D1 a D4

J Urol 1992; 147(3):630

V. Carcinoma epidermóide de pênis metastático ou recidivado

Cisplatina 80mg/m² no D1

Fluoruracil 1000mg/m² nos D1 a D4

J Urol 1992; 147(3):630

VI. Carcinoma epidermóide de pênis progressão após 1ª linha:

Paclitaxel monoterapia 175 mg/m² a cada 21 dias

Anticancer drugs 2009 Apr;20(4):277-80

VI. Seguimento

- » Exame físico
- » Exames de imagem conforme sintomas

V. Tumores endócrinos

I. Neuroendócrinos

I. Classificação

Quanto à origem embriológica:

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

Quanto a histologia (OMS)

- » Tumor endócrino bem diferenciado (carcinóide*)
- » Carcinoma neuroendócrino bem diferenciado
- » Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (pequenas ou grandes células)

Quanto às manifestações clínicas

- » Funcionais: secreção de polipeptídeos ativos
- » Não-funcionais: sem manifestações clínicas relacionadas a hormônios ou neurotransmissores.

II. Exames de estadiamento

- I. Tomografias de tórax, abdômen e pelve.
- II. Dosagem urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) apenas se clínica sugestiva de síndrome carcinóide.
- III. Dosagem sérica de cromogranina A, se disponível
- IV. Dosagem de peptídeos específicos quando clinicamente justificável, se disponível

V. Octreoscan para tumores de baixo grau, se disponível

III. Tratamento

I) Tumores ou carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados

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

Tumores localizados ressecáveis

» Cirurgia

Tumores metastáticos ressecáveis

» Cirurgia

Tumores irresssecáveis assintomáticos

Sem evidência de progressão, recomenda-se conduta expectante até sinais de progressão de doença.

Tumores irresssecáveis sintomáticos

Nos pacientes com tumores funcionais recomenda-se:

a) Iniciar tratamento com octreotida (análogos de somatostatina) 100mcg SC 3x/dia, ajustando a dose até controle dos sintomas por 2 semanas.

b) Manter com octreotida LAR 20mg IM 1x/mês.

c) Caso persistam os sintomas ou reapareçam após controle inicial:

IFN-alfa 3 a 5 UM SC 3 x semana

ou

Escalonar dose octreotida LAR IM para 30 mg ou 40 mg mensal

OBS: Sintomáticos como loperamida ou inibidores 5HT3 devem ser utilizados para controle de sintomas.

Acta Oncol (1991) 30:503

Lancet (1998) 352: 799

NEJM (1999) 340:858

Atenção:

Nos pacientes com doença predominantemente hepática considerar como primeira opção **embolização hepática ou citorredução cirúrgica**, se possível.

Se a doença é predominantemente extra-hepática, o tratamento sistêmico impera.

Tumores de ilhota pancreática são mais sensíveis à QT sistêmica.

Opções:

1a.opção:

» **Capecitabina** 2000 mg/m² divididos em duas tomadas diárias por 14 dias associado a **Oxaliplatina** 130 mg/m² DI a cada 21 dias.

2a.opção:

» **Dacarbazina** 1000mg/m² EV a cada 3 sem

Ann Oncol 12:1139,2001

3a.opção:

» **Doxorrubicina** 60mg/m² DI - Cada 3 semanas

JCO (1984) 2: 1255-59

Os tumores neuroendócrinos não-pancreáticos de baixo grau são menos responsivos à QT.

Considerar para estes:

» **Interferon-alfa 5MU SC 3x/semana isolada ou combinada com octreotida LAR IM 20mg/mês.**

Eur J Cancer (1992) 28A:1647

Am J Gastroenterol (1999) 94:1381

2) Tumor ou carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (pequenas células, grandes células ou anaplásico)

Tumores localizados ressecáveis

» Cirurgia

» Tratamento adjuvante com:

Cisplatina 25mg/m² EV D1-3 e

Etoposídeo 100mg/m² EV D1-3

Cada 3 semanas por 4 ciclos

Cancer (1991) 68:227

Digestion (2000) 62:73

ou

Cisplatina 30mg/m² EV D1 e D8

Irinotecano 60mg/m² EV (90 min) D1 e D8

Cada 3 semanas por 4 ciclos

Proc ASCO (2003) 22:375a, abstr 1508

» Discutir RT adjuvante em pacientes ressecados com doença limitada.

Tumores metastáticos

Mesmos esquemas anteriores, de acordo com benefício

IV. Seguimento

» Exame físico

» Paciente com doença metastática indolente, assintomáticos podem ser reavaliados com tomografias a cada 8 semanas, considerar aumentar o intervalo da realização das imagens conforme velocidade de progressão da doença

V. Tumores endócrinos

2. Tireoide

CID C73

Carcinomas de Tiróide Bem Diferenciados

Os carcinomas de tireoide bem diferenciado são originários das células foliculares

(papilífero, folicular e células de Hürthle)

I. Exames de estadiamento

- » Exames gerais, função tireoidiana
- » US tireoide
- » TC ou RM do pescoço indicada em casos de doença localmente avançada para definir a extensão cirúrgica. O uso de contraste iodado deve ser limitado aos casos em que este seja imprescindível. Caso o contraste iodado seja utilizado, postergar a iodoterapia (8-12 semanas após contraste).
- » TC tórax sem contraste iodado na suspeita de metástases pulmonares
- » A dosagem de tireoglobulina sérica só é útil após a tireoidectomia

II. Estadiamento (conforme AJCC 2002)

- » **Limitados à glândula** - T1: tumor ≤ 2 cm; T2: tumor > 2 e ≤ 4 cm; T3: tumor > 4 cm.
- » **Extensão para tecidos adjacentes**: T3: extensão mínima (partes moles ou músculo esternotireoideo); T4a: extensão além da cápsula; T4b: invasão da fáscia pré-vertebral ou englobamento de vasos.
- » **N1a**: linfonodos do nível VI (pré-traqueais, paratraqueais e pré-laríngeos); N1b: linfonodos cervicais ou mediastinais superiores unilaterais, contralaterais ou bilaterais.
- » **M0**: sem metástase à distância; M1: metástase à distância.

Grupos (TNM):

- » Idade < 45 anos: I qqTqqNM0; II qqTqqNM1
- » Idade > 45 anos: I – T1N0M0; II – T2N0M0; III – T3N0M0, T1-3N1aM0; IVa – T4aN0-1M0, T1-4aN1bM0; IVB T4bqqNM0; IVC qqTqqNM1
- » Nota: Alto-risco (metástases à distância, invasão tumoral macroscópica, ressecção incompleta), risco-intermediário (invasão microscópica peritireoidiana, metástases em LN cervicais, invasão vascular, histologia agressiva), baixo-risco (sem metástase local ou distantes, ressecção completa).

III. Tratamento

Cirúrgico (tireoidectomia total, quase-total ou lobectomia ipsilateral a critério do cirurgião)

Ablação com I31I

- » Pacientes com Estadio clínico III ou IV

Todos os pacientes com doença EC II, com idade inferior a 45 anos e alguns pacientes com idade superior a 45 anos

- » Pacientes com EC I selecionados, especialmente aqueles com tumor $> 1,5$ cm, doença multifocal, doença residual, metástase linfonodal, invasão vascular

Supressão do TSH:

- » TSH $< 0,1$ um/L: alto risco e risco intermediário
- » TSH $0,1 - 0,5$ um/L: baixo risco

Doença metastática

- » Tratamento com radioiodo (I31I) se presença de captação

- » Nos pacientes com doença metastática sintomáticos, que falharam a iodoterapia considerar quimioterapia paliativa com doxorubicina ou cisplatina.

(Cancer 56:2155,1985)

- » Manter supressão do TSH mesmo na doença refratária à iodoterapia.
- » Radioterapia externa: tratamento paliativo de doença localmente avançada (selecionados), metástases ósseas.

IV. Seguimento

- » Dosagem sérica de tireoglobulina a cada 6-12 meses após tratamento cirúrgico
- » US de região cervical a cada 6-12 meses no primeiro anos após cirurgia, depois anualmente
- » Tireoglobulina e cintilografia de corpo inteiro com iodo em pacientes de risco intermediário e alto 6-12 meses após a ablação com radioiodo

Nota: A presença de anticorpos antitireoglobulina pode interferir na dosagem da tireoglobulina resultando em níveis falsamente baixos.

Carcinoma Medular da Tiróide (CMT)

Originário da célula parafolicular produtora de calcitonina.

I. Exames de estadiamento

- » Exames gerais, função tireoidiana, dosagem de calcitonina e CEA
- » US tireoide
- » Se calcitonina > 400 pg/mL, considerar rastreamento de doença metastática (TC pescoço, tórax, TC ou RMN de abdome, cintilografia óssea).
- » Metanefrinas e/ou catecolaminas urinárias para excluir feocromocitoma.
 - » 30% dos carcinomas medulares são hereditários e associados à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2)
- » Análise mutacional do gene RET, se disponível.

II. Estadiamento:

Semelhante ao carcinoma bem-diferenciado com exceção dos grupos TNM:

Grupos (TNM):

I - T1N0M0; II - T2N0M0; III - T3N0M0, T1-3N1aM0; IVa - T4aN0-1M0, T1-4aN1bM0; IVB - T4bqqNM0; IVC - qqTqqNM1

III. Tratamento

- » Cirúrgico: tireoidectomia total + esvaziamento do compartimento nível VI. Esvaziamento cervical lateral se doença detectada por imagem ou biópsia positiva.
- » Se doença M1: considerar cirurgia menos agressiva com intuito de controle local com preservação da fala e deglutição.
- » Considerar radioterapia externa em pacientes de alto-risco em que intervenção cirúrgica futura não é mais uma opção
- » A supressão do TSH e a iodoterapia não são utilizados no carcinoma medular da tireoide
- » Doença metastática
 - » Observação clínica em casos de doença estável
 - » Doença progressiva:
 - » DTIC 250 mg/m² D1 a D5 + 5-FU inf. Continua 450 mg/m²/dia d1 a D5 (Ann Oncol 5: 763, 1994)

- » Considerar estudo clínico, se disponível
- » Nos pacientes com CMT recomenda-se monitoramento com exames de imagem e marcadores tumorais (CEA e calcitonina)

Carcinoma Anaplásico da Tireoide

Carcinoma pobremente diferenciado, altamente agressivo

I. Exames de estadiamento

- » Exames gerais, função tireoidiana
- » US tireoide, TC pescoço, tórax, abdome, cintilografia óssea

II. Estadiamento:

Todos os casos são considerados T4, T4a - lesão confinada à tireoide e T4b - lesão extratireoidiana.

Grupos (TNM):

- » IVA - T4aqqNM0; IVB - T4bqqNM0; IVC - qqTqqNM1

III. Tratamento

- » Cirúrgico: tireoidectomia total quando lesão confinada à glândula.
- » Quimioterapia com/sem radioterapia após tratamento cirúrgico ou e com doença irrecorrível:
 - » **Doxorrubicina** 60mg/m² e
 - » **Cisplatina** 80mg/m² DI a cada 3 semanas + radioterapia hiperfracionada (se possível)

(Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:1137, 2004.)

ou

 - » **Doxorrubicina** 20mg/m² semanal concomitante a radioterapia

(Cancer 74:1348, 1994)

(Br J Cancer 86:1848, 2002)
 - » **Paclitaxel** 90 mg/m² durante 3 horas semanal combinado à radioterapia.
- » A supressão do TSH e a iodoterapia não são utilizados no carcinoma anaplásico da tireoide

V. Tumores endócrinos

3. Carcinoma do córtex da supra-renal

CID C74

I. Exames de estadiamento

- » Exame físico e história clínica
- » Avaliação hormonal
- » Excluir hipercortisolismo, hiperandrogenismo:
 - » Dosagem de ACTH e cortisol sérico e cortisol livre na urina de 24hs
 - » Dosagem de testosterona, androstenediona e sulfato de deidroepiandrosterona
- » O hiperaldosteronismo primário é raro nos casos de carcinoma da supra-renal. Considerá-lo nos casos de hipopotassemia. Dosagem de aldosterona e atividade plasmática da renina.

II. Estadiamento

T1: ≤ 5cm

T2: >5cm

T3: invasão da gordura supra-renal

T4: invasão de órgãos adjacentes

N0: Linfonodos negativos

N1: linfonodos positivos

M0: ausência de metástase

M1: presença de metástase a distância

Estádio	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0
	T1-2N1M0
IV	T3N1M0
	T4N0-1M0
	T1-4N0-1M1

III.Tratamento

Estadio inicial:

» Ressecção cirúrgica

» Adjuvância com Mitotano (mesmo para tumores não funcionantes) 1-5g/dia.

(N Engl J Méd 356(23):2372-80, 2007).

Doença metastática

» Considerar mitotano para pacientes metastáticos sintomáticos em função dos tumores serem funcionantes. Iniciar o mitotano com baixas doses e aumentar progressivamente até 10 gramas/dia de acordo com a tolerância do paciente (2-10g/dia).

» Se possível considerar inclusão em estudo clínico.

» Pacientes com doença metastática, jovens e com bom performance clínica podem receber quimioterapia paliativa conforme esquema abaixo:

» **Cisplatina** 40mg/m² - D1 e D9

» **Doxorrubicina** 20mg/m² - D1 e D8

» **Etoposídeo** 100mg/m² - D5 a D7

» **Mitotano** até 4g/dia

A cada 28 dias

(Endocr Relat Cancer 12:657,2005)

(Cancer 83:2194,1998)

IV.Seguimento

» Exame físico, exames de imagem, dosagens hormonais

» Dosagem do nível de mitotano (> 14 mcg/mL), se possível.

» Como o mitotano suprime a função adrenal, deve-se iniciar dexametasona 1-2 g/dia ou prednisona 5mg/dia juntamente com o mitotano.

VI. Câncer Ginecológico

I. Colo Uterino

CID C 53

I. Exames para estadiamento

Para todas as pacientes:

- » Exame físico, incluindo ginecológico e retal
- » Raio-x de tórax
- » Hemograma, função renal, função hepática e DHL

A partir do estadiamento clínico II:

- » RMN de abdome e pelve para estadiamento clínico I

Cistoscopia e retossigmoidoscopia se houver suspeita de infiltração de bexiga ou reto, respectivamente.

II. Estadiamento

T - Tumor Primário

TNM	FIGO	
Categorias	Estadio	
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasor)
T1	I	Carcinoma da cérvix confinado ao útero (extensão ao corpo deve ser desprezada)
T1a	IA	Carcinoma invasor, diagnosticado somente pela microscopia. Todas as lesões visíveis macroscopicamente – mesmo com invasão superficial – são T1b/Estadio IB
T1a1	IA1	Invasão estromal de até 3 mm em profundidade e 7 mm ou menos de extensão horizontal
T1a2	IA2	Invasão estromal maior que 3 mm e até 5 mm em profundidade com uma extensão horizontal de 7mm ou menos
T1b	IB	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1a2/IA2
T1b1	IB1	Lesão clinicamente visível com 4cm ou menos em sua maior dimensão
T1b2	IB2	Lesão clinicamente visível com mais de 4 cm em sua maior dimensão
T2	II	Tumor que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina

T2a	IIA	Sem invasão do paramétrio
T2b	IIB	Com invasão do paramétrio
T3	III	Tumor que se estende à parede pélvica, compromete o terço inferior da vagina, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T3a	IIIA	Tumor que compromete o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
T3b	IIIB	Tumor que se estende à parede pélvica, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T4	IVA	Tumor que invade a mucosa vesical ou retal, ou que se estende além da pélvis verdadeira
M1	IVB	Metástase à distância

N: Linfonodos Regionais

NX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0: Ausência de metástase em linfonodo regional

N1: Metástase em linfonodo regional

M: Metástase à Distância

MX: A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0: Ausência de metástase à distância

M1: Metástase à distância

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

AJCC (2002). AJCC Manual de Estadiamento de Câncer. Sexta edição. Springer Verlag: New York.

UICC (2002). Classificação TNM de tumores malignos. Sexta ed. John Wiley & Sons: New York.

III. Tratamentos - histologia de células escamosas

Estádios IA1

» Conização para as que desejarem manter a fertilidade

(N Engl J Med 334:1030-8, 1996)

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

(Gynecol oncol 36:314, 1989)

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

Primeira escolha:

» Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica.

» Quimiorradioterapia adjuvante se linfonodos comprometidos ao anátomo patológico.

ou

» Quimiorradioterapia definitiva com:

» **Cisplatina** 40 mg/m² EV semanal iniciando no D1 da radioterapia por seis semanas

(NEJM 340:1154-61, 1999)

Estádios IB1 macroscópico, IB2 e IIA < 4 cm

» Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica e para aórtica

Alternativa terapêutica

» Quimiorradioterapia definitiva: radioterapia externa e braquiterapia associado a:

» **Cisplatina** 40 mg/m² EV semanal iniciando no D1 da radioterapia por seis semanas

Dose total: mínimo de 200mg/m²

N Engl J Med 340:1154-61, 1999

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

J Clin Oncol 23:8289, 2005

J Clin Oncol 20:966-72, 2002

Gynecol Oncol. 108(1):195-200, 2008. Epub 2007 Oct 25.

Estádios IA, IB1, IIA < 4 cm, células escamosas, risco intermediário

Uma ou mais alterações: tumor < 4 cm, invasão estromal cervical profunda (terço medial ou profundo), invasão do espaço linfovascular

» **Quimiorradioterapia como acima**

(Gynecol Oncol 96: 721-8, 2005)

Estádios IA, IB1, IIA < 4 cm, células escamosas, alto risco

Uma ou mais alterações: margens positivas ou coincidentes, linfonodos positivos, comprometimento microscópico dos paramétrios

(JCO 18:1806-13, 2000; Cochrane Ver 2005)

» **Quimiorradioterapia como acima**

(NEJM 340:1154-61, 1999; Gynecol Oncol 108:195-200, 2008).

Em pacientes com contraindicação para cisplatina:

» **Carboplatina** AUC 2 EV semanal, início no D1 da radioterapia por seis semanas

(Gynecol Oncol 89:499-503, 2003)

ou

- » **Carboplatina** 60 mg/m² EV semanal, início no D1 da radioterapia por seis semanas
(Am J Clin Oncol 19:317-21, 1996)
(N Engl J Med 340:1144, 1999)

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

- » **Quimioradioterapia:** radioterapia externa e braquiterapia associado a cisplatina 40 mg/m² semanal iniciando no D1 da radioterapia por seis semanas Total mínimo de 200mg/m²
N Engl J Med 340:1154-61, 1999
N Engl J Med 340(15):1137-43, 1999
J Clin Oncol 23:8289, 2005
J Clin Oncol 20:966-72, 2002

Se contraindicação para cisplatina, carboplatina como acima

Estádios IVB ou recidiva sistêmica

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

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

- » **Cisplatina** 50 mg/m² EV D1 e
 - » **Paclitaxel** 135 mg/m² EV 3 horas D1
- Cada 21 dias, por 6 ciclos

JCO 22:3113-9, 2004

2ª opção, em pacientes debilitados:

- » **Cisplatina** 50mg/m² EV em 1h por 6 ciclos, cada 3 ou 4 semanas, ou
- » **Paclitaxel** 80 mg/m² EV , Semanal ou
- » **Vinorelbina** 25mg/m² EV , Semanal ou

- » Carboplatina como acima, se contraindicação para cisplatina,

J Clin Oncol 15:165, 1997

J Clin Oncol 3:1079, 1985

Histologias menos frequentes:

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

IV. Seguimento

- » Exame físico e ginecológico trimestral nos 03 primeiros anos
- » Raio-x de tórax e TC abdome e pelve a cada 6 meses.

VI. Câncer Ginecológico

2. Vagina

CID C52

I. Exames de estadiamento

- » Exame físico e ginecológico
- » Raio-x de tórax
- » Hemograma, função renal, fosfatase alcalina
- » Tomografia ou ressonância de abdome e pelve

II. Estadiamento

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Tumor primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor confinado à vagina
T2	II	Tumor invade tecidos paravaginais mas não se estende à parede pélvica
T3	III	Tumor que se estende à parede pélvica
T4	IVA	Tumor invade a mucosa vesical ou retal, e/ou se estende além da pélvis verdadeira. Nota: A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para classificar um tumor como T4
Linfonodos Regionais		
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	IVB	Presença de metástase em linfonodos pélvicos ou inguinais
Metástases à distância		
MX		Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0		Ausência de metástases à distância
M1	IVB	Presença de metástases à distância (inclui metástases para linfonodos pélvicos)

* Os estágios da FIGO têm por base o estadiamento cirúrgico. Os estágios do TNM têm por base a classificação clínica e /ou patológica

III.Tratamento

CEC, estágio I a II

» Radioterapia +Braquiterapia ou Cirurgia exclusiva

Tratamento dos estádios I e II de câncer vaginal primário com radioterapia externa e braquiterapia em altas doses pode produzir altas taxas de resposta controle local e sobrevida com complicações mínimas.

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

Radiother Oncol 85:362-370,(2007)

FIGO Annual Report, Vol. 26

Radiation Oncology 2008, 3:7

Estádio III e IVa

» Radioterapia e braquiterapia com quimioterapia baseada em cisplatina 40mg/m² por semana durante a radioterapia, por 6 semanas

FIGO Annual Report, Vol. 26

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

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

1ª linha

» **Cisplatina** 50 mg/m² EV a cada 3 ou 4 semanas

Gynecol Oncol 23:101-4, 1986

Recidiva local

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

Radiation Oncology 2008, 3:7

Adenocarcinoma de vagina (Bulky)

Quimioterapia neoadjuvante com:

» **Cisplatina** 50 mg/m² EV em nove semanas e

» **Doxorrubicina** 50mg/m² EV a cada 21 dias

Seguido de histerectomia radical + Radioterapia para aquelas com fatores de risco detectados à cirurgia.

ou Radioterapia exclusiva para as inoperáveis

Gynecol Oncol;64(3):431-5,1997

IV. Seguimento

» Mensal por três meses: inspeção da vagina

» Trimestral por nove meses: inspeção local e vaginoscopia

» Semestral por dois anos: inspeção local e vaginoscopia

VI. Câncer Ginecológico

3. Vulva

CID C51

I. Exames de estadiamento

- » Exame pélvico, ginecológico e retal
- » TC de abdômen e pelve
- » Raio-x de tórax
- » Hemograma, função hepática e renal
- » Linfonodo sentinela se possível (JCO 18:2811,2000)

II. Estadiamento

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Tumor primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor confinado à vulva ou vulva e peritônio, 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T1a	IA	Tumor confinado à vulva ou vulva e peritônio, 2 cm ou menos em sua maior dimensão e com invasão estromal não superior a 1 mm
T1b	IB	Tumor confinado à vulva ou vulva e peritônio, 2 cm ou menos em sua maior dimensão e com invasão estromal superior a 1 mm
T2	II	Tumor confinado à vulva ou vulva e peritônio, mais que 2 cm em sua dimensão
T3	III	Tumor de qualquer tamanho com disseminação por contigüidade para uretra inferior e/ou vagina ou anus
T4	IVA	T invade qualquer um dos seguintes: uretra superior, mucosa vesical, mucosa retal ou fixado ao osso da púbis
Linfonodos Regionais		
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	III	Presença de metástase em linfonodos regionais unilaterais
N2	IVA	Presença de metástase para linfonos regionais bilaterais
Metástases à distância		
MX		Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0		Ausência de metástases à distância

MI	IVB	Presença de metástases à distância (inclui metástases para linfonodos pélvicos)
----	-----	---

*Os estádios da FIGO têm por base os estadiamentos cirúrgicos. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica.

Esta classificação não se aplica para o melanoma de vulva

III.Tratamento

EC IA

» Ressecção local com margens cirúrgicas de 2cm.

EC IB e II

» Tratamento cirúrgico com excisão local radical do tumor ou vulvectomia , com margens cirúrgicas de 2cm e dissecação dos linfonodos inguinais bilaterais. Caso linfonodo positivo, radioterapia adjuvante

The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software

Obstetrics and Gynecology 1986;68:733-40.

International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1994;29:989-98.

Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1997;38:381-89.

EC III e IVA

» Em pacientes com doença localmente avançada e linfonodos normais aos exames clínico e de imagem, recomendamos quimiorradioterapia neoadjuvante, com radioterapia direcionada ao tumor inicial, seguida de excisão do leito tumoral e linfonodos inguinais. Caso haja linfonodos comprometidos, após linfadenectomia (vistos no AP), tratamento adjuvante com RT pélvica e inguinal. Se linfonodos livres, apenas observação no pós operatório.

The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.

1ª opção:

» **Cisplatina** 40 mg/m² EV semanal concomitante à radioterapia.

» **Alternativa:** Em pacientes apresentando contra-indicação para o uso de cisplatina, carboplatina AUC 2 EV semanal em concomitância à radioterapia.

Câncer de vulva (IVB)

» Vide câncer de colo uterino EC IVB.

Câncer de vulva com recidiva locorregional em área não irradiada

» Radioquimioterapia ou radioterapia isolada para aquelas pacientes com comorbidades importantes.

Câncer de vulva com recidiva locorregional em área previamente irradiada

» Avaliação da cirurgia para exenteração pélvica

Gynecol Oncol 58:202, 1995

The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software

IV.Seguimento

» Exame físico trimestral nos primeiros dois anos, seguido de exame semestral do terceiro ao quinto ano.

Physics 1997;38:381-89.

VI. Câncer Ginecológico

4. Sarcomas Uterinos

CID C54

I. Exames de estadiamento

- » Hemograma, função renal , fosfatase alcalina
- » Tomografias de abdome/pelve e tórax;

II. Estadiamento

Estadio I

- IA:** tumor limitado ao endométrio;
IB: invasão tumoral < metade do miométrio;
IC: invasão tumoral > metade do miométrio.

Estadio II: tumor envolve o corpo e a cérvix uterina;

- IIA:** apenas envolvimento endocervical glandular;
IIB: envolvimento do estroma cervical.

Estadio III: tumor estende-se além do útero, porém está confinado à pelve verdadeira;

- IIIA:** invasão da serosa, e/ou anexos, e/ou citologia peritoneal positiva;
IIIB: metástases vaginais;
IIIC: metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.
IVA: invasão da bexiga e/ou mucosa intestinal;
IVB: metástases à distância.

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a	IA	Tumor confinado ao endométrio
T1b	IB	Tumor que invade menos que a metade do miométrio
T1c	IC	Tumor que invade a metade ou mais do miométrio
T2	II	Tumor que invade o colo uterino, mas não se estende além do útero
T2a	IIA	Somente envolvimento endocervical glandular
T2b	IIB	Invasão cervical estromal
T3 e/ou N1	III	Disseminação local e/ou regional, como especificado em T3a, T3b e N1, e IIIA, IIIB e IIIC da FIGO, abaixo:

T3a	IIIA	Tumor que compromete a serosa e/ou os anexos (extensão direta ou metástase) e/ou presença de células malignas em líquido ascítico ou lavados peritoneais
T3b	IIIB	Comprometimento vaginal (extensão direta ou metástase)
NI	IIIC	Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
T4	IVA	Tumor que invade a mucosa vesical e/ou intestinal.
M1	IVB	Metástase à distância (excluindo metástase para a vagina, serosa pélvica ou anexos)

Tipos mais comuns de Sarcoma Uterino:

- » Carcinosarcoma (40%–50%).
- » Leiomiossarcoma (30%).
- » Sarcoma do Estroma Endometrial (15%).

III. Tratamento

Sarcoma do Estroma Endometrial

Estadiamento patológico I e II e Tumor de Baixo Grau

- » Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica (Gynecol Oncol 96:402,2005)

Estádio patológico III-IVA e Tumor de Baixo Grau

- » Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica, seguido de radioterapia pélvica adjuvante, demonstrou diminuição das taxas de recorrência local, porém não evidenciou aumento na sobrevida global (Int J Gynecol Cancer 13:4,2003).

Não existe estudo randomizado que corrobora o uso de adjuvância.

Estádio IVB e Tumores de Baixo Grau

1° linha

- » Acetato de megestrol 160mg/dia VO

Obstet Gynecol 64:173, 1984

2° linha

- » Letrozol 2,5mg/dia VO

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

Obstet Gynecol 40:487, 1972

Estádio Patológico I e Tumores de Alto Grau (Sarcomas Indiferenciados)

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

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

Eur J Cancer. 2008;44:808-18

Estádio Patológico II-IVa e Tumores de Alto Grau (Sarcomas Indiferenciados)

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

Eur J Cancer. 2008;44:808-18

Esquema quimioterápico

- » **Ifosfamida** 1800mg/m² EV D1 a D5
- » **Mesna** 1800mg/m² EV D1 a D5
- » **Doxorrubicina** 25mg/m² EV D1 e D2
- » **G-CSF profilático**, 300 mcg/SC/dia/5dias com intervalo de 21 dias, por 4 ciclos

Adaptado do estudo Gynecol Oncol 75:495, 1999;

Gynecol Oncol 64:265, 1997

Estadio IVb e Tumores de Alto Grau (Sarcomas Indiferenciados)

1ª linha:

- » **Ifosfamida** 1800mg/m² EV D1 ao D5
- » **Mesna** 1800mg/m² EV D1 a D5
- » **Doxorrubicina** 25mg/m² EV D1 e D2
- » **G-CSF profilático**, 300 mcg/SC/dia/5dias com intervalo de 21 dias, por 4 ciclos

Adaptamos do estudo Gynecol Oncol 75:495, 1999

Gynecol Oncol 64:265, 1997

2ª linha:

- » **Gencitabina**, 900 mg/m² EV nos D1 e D8
 - » **Docetaxel**, 100 mg/m² EV no D8
- a cada 3 semanas, associados a G-CSF, 300 mcg SC do D9 ao D15

Gynecol Oncol 109:323, 2008

Pacientes com comorbidades importantes e/ou baixa performance:

- » **Doxorrubicina** 50 mg/m² EV D1 a cada 21 dias

Cancer 52:626, 1983

- » **Ifosfamida** 1500mg/m² EV D1 a D5 e
 - » **Mesna** 1500mg/m² EV D1 a D5
- a cada 21 dias

Obstret Gynecol 87:747, 1996

Leiomiossarcoma

Estadio Patológico Ia-IVa

» Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral com ou sem linfadenectomia pélvica. Não há benefício de radioterapia pélvica nesse subtipo.

Estadio IVb

1ª linha:

- » **Gencitabina**, 900 mg/m² EV D1 e D8
- » **Docetaxel**, 100 mg/m² EV D8 a cada 21 dias, associados a G-CSF, 300 mcg SC do D9 ao D15

Gynecol Oncol 109:323, 2008

2ª linha:

- » **Doxorrubicina** 50mg/m² EV D1 a cada 3 semanas por 4 a 6 ciclos

Cancer 52:626, 1983

Gynecol Oncol 97(2):624-37, 2005

Carcinossarcoma

Estádio I-IVA

- » Histerectomia total + salpingo-ooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica, seguido de quimioterapia.
- » Radioterapia pélvica nos estádios I-II.

Eur J Cancer. 2008;44:808-18

1ª opção:

- » **Carboplatina** AUC 6 EV D1 e
- » **Paclitaxel** 175 mg/m² EV D1

A cada 21 dias por 3 ciclos. Favorecemos o uso de desse esquema pelo melhor perfil de toxicidade.

Gynecol Oncol. 2004;2004:94:774

2ª opção:

- » **Ifosfamida** 1.5 g/m² EV D1 a D4 e
- » **Mesna** 1.5 g/m² EV D1 a D4 e
- » **Cisplatina** 20 mg/m² EV D1 a D4

A cada 21 dias por 3 ciclos

Gynecol Oncol. 2000;79:147-53

Gynecol Oncol. 2005;96:630-4.

Gynecol Oncol. 2007;107:166-8

Doença recorrente ou metastática (IVB)

1ª linha:

- » **Carboplatina** AUC 6 EV D1 e
- » **Paclitaxel** 175 mg/m² EV D1

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

Gynecol Oncol. 2004;94:774

- » **Ifosfamida** 1.5 g/m² EV D1 a D4
- » **Mesna** 1.5 g/m² EV D1 a D4
- » **Cisplatina** 20 mg/m² EV D1 a D4

A cada 21 dias

Gynecol Oncol. 2000;79:147-53

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

IV. Seguimento

- » Exame físico a cada 3 meses por 2 anos, após a cada 6-12 meses;
- » Raio-x de Tórax anual
- » Tomografias/ Ressonância conforme indicação clínica;
- » Não há benefício na solicitação de marcadores tumorais

(Int J Gynecol Câncer 1994;4:156)

VI. Câncer Ginecológico

5. Endométrio

CID C54

I. Exames de Estadiamento

- » Exame pélvico (ginecológico e retal)
- » Hemograma completo, fosfatase alcalina, creatinina, uréia, CA125
- » Raio-x de tórax
- » Tomografia e/ou Ressonância de abdômen e pelve na suspeita de doença localmente avançada/metastática
- » Cistoscopia e retossigmoidoscopia na suspeita de invasão vesical ou de retossigmoido

II. Estadiamento

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a	IA	Tumor confinado ao endométrio
T1b	IB	Tumor que invade menos que a metade do miométrio
T1c	IC	Tumor que invade a metade ou mais do miométrio
T2	II	Tumor que invade o colo uterino, mas não se estende além do útero
T2a	IIA	Somente envolvimento endocervical glandular
T2b	IIB	Invasão cervical estromal
T3 e/ou N1	III	Disseminação local e/ou regional, como especificado em T3a, T3b e N1, e IIIA, IIIB e IIIC da FIGO, abaixo:
T3a	IIIA	Tumor que compromete a serosa e/ou os anexos (extensão direta ou metástase) e/ou presença de células malignas em líquido ascítico ou lavados peritoneais
T3b	IIIB	Comprometimento vaginal (extensão direta ou metástase)
N1	IIIC	Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
T4	IVA	Tumor que invade a mucosa vesical e/ou intestinal.
M1	IVB	Metástase à distância (excluindo metástase para a vagina, serosa pélvica ou anexos)

- G1** - tumores bem diferenciados
- G2** - tumores moderadamente diferenciados
- G3** - tumores indiferenciados

III. Tratamento

Estádio I

IA: histerectomia total + salpingooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica. Braquiterapia e/ou radioterapia pélvica em grau 3.

IB: histerectomia total + salpingoofarectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica. Braquiterapia e/ou radioterapia pélvica para tumores grau 2 ou 3 ou com invasão vascular linfática.

IC: histerectomia total + salpingoofarectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica seguido de braquiterapia e/ou radioterapia pélvica. Quimioterapia adjuvante para tumores grau 3.

Estádio II

Histerectomia total + salpingooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica seguido de braquiterapia e/ou radioterapia pélvica. Quimioterapia adjuvante para tumores grau 3.

Estádio IIIa IVA

Histerectomia total + salpingooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica e paraórtica seguido quimioterapia adjuvante e radioterapia pélvica.

Histologias desfavoráveis (carcinoma seroso papilífero e carcinoma de células claras)

Tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia independente do estadiamento. Esquemas de quimioterapia adjuvante:

» **Doxorubicina** 60 mg/m² EV DI e

» **Cisplatina** 50 mg/m² EV DI

Ciclos de 21 dias por 7 ciclos, seguido por um ciclo de cisplatina isolada

» **Paclitaxel** 175 mg/m² EV DI e

» **Carboplatina** AUC 5 EV DI

Ciclos de 21 dias por 6 ciclos para pacientes idosas ou com comorbidades que contra-indiquem o esquema anterior.

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

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

Gynecol. Oncol. 2004;92:744-751

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

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

Estádio IVB ou recidiva irresscável

Quimioterapia paliativa:

» **Cisplatina** 50 mg/m² EV DI e

» **Doxorrubicina** 45 mg/m² EV DI

Ciclos de 21 dias.

» **Doxorrubicina** 60 mg/m² EV DI

Ciclos de 21 dias para pacientes com contra-indicação a platina.

» **Carboplatina** AUC 5 EV DI e

» **Paclitaxel** 175 mg/m² EV DI

Ciclos de 21 dias para pacientes idosas, com contra-indicação ao esquema anterior ou que tenham recebido o esquema anterior no tratamento adjuvante.

J Clin Oncol 2001;19:4048-53

J Clin Oncol 2004;22:3902-08

J Clin Oncol 2004;22:159-66

Hormonioterapia paliativa com acetato de Megestrol 160 mg via oral por 3 semanas alternado com tamoxifeno 40 mg via oral por 3 semanas é uma opção para pacientes oligossintomáticas com tumores bem diferenciados e com positividade para receptores hormonais.

Gynecol Oncol 2004;92:10-4

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

IV. Seguimento

» Exame clínico a cada 3-6 meses por 2 anos e após anualmente

» Citologia oncológica vaginal a cada 6 meses por 2 anos e após anualmente

» Raio-X de tórax anualmente e CA125 a cada visita se elevado ao diagnóstico.

» Tomografia/Ressonância quando clinicamente indicado

VI. Câncer Ginecológico

6. Ovário

CID C 56

6.1.1 Câncer epitelial de ovário

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

I. Classificação

Aplicável para os tumores estroma-epiteliais superficiais malignos, incluindo aqueles de malignidade limitrofe ou de baixo potencial de malignidade. Os cânceres não epiteliais também podem ser classificados usando este esquema. Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

II. Exames de Estadiamento

» Raio-X de tórax, se alterado complementar com TC de tórax

» Tomografias de abdome superior e pelve

» Ultrasonografia transvaginal quando necessário

» CA 125

- » CEA em portadoras de adenocarcinoma mucinoso
- » Punção de derrame pleural e citologia oncológica se houver derrame pleural
- » Citologia oncológica de ascite, quando presente
- » Função renal, hepática e hemograma completo

III. Estadiamento

Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Tumor primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
TI	I	Tumor limitado aos ovários (um ou ambos)
TIa	IA	Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em líquido ascítico ou lavados peritoneais**
TIb	IB	Tumor limitado a ambos ovários; cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais**
TIc	IC	Tumor limitado a um ou ambos ovários com qualquer um dos seguintes achados: cápsula rompida, tumor na superfície ovariana, células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T2	II	Tumor que envolve um ou ambos os ovários, com extensão pélvica
T2a	IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou em trompa(s); sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T2b	IIB	Extensão para outros tecidos pélvicos; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T2c	IIC	Extensão pélvica (2a ou 2b), com células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T3 e/ou NI	III	Tumor que envolve um ou ambos os ovários com metástase peritoneal fora da pélvis, confirmada microscópicamente e/ou metástase em linfonodo regional
T3a	IIIA	Metástase peritoneal microscópica, além da pélvis

T3b	IIIB	Metástase peritoneal macroscópica, além da pélvis, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T3c e/ou N1	IIIC	Metástase peritoneal, além da pélvis, com mais de 2 cm em sua maior dimensão, e/ou metástase em linfonodo regional
M1	IV	Metástase à distância, exclui metástase peritoneal
Linfonodos Regionais***		
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1		Presença de metástase em linfonodos regionais
Metástases à distância****		
MX		Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0		Ausência de metástases à distância
M1		Presença de metástases à distância (exclui metástases peritoneais)

*Os estádios da FIGO têm por base os estadiamentos cirúrgicos. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica.

** A presença de ascite não maligna não é classificada. A presença de ascite não modifica o estágio, a menos que células malignas estejam presentes. Metástases em cápsula hepática: T3/estádio III, metástases em parênquima hepático: M1/estádio IV. Derrame pleural precisa ter citologia oncológica positiva para ser considerado M1/estádio IV.

***Os linfonodos regionais são os hipogástricos (obturadores), ilíacos comuns, ilíacos externos, sacrais laterais, para-aórticos e inguinais.

**** Exclui metástases peritoneais.

IV.Tratamento

Histologia

- » (cisto)Adenocarcinoma seroso (papilífero)
- » (cisto)Adenocarcinoma mucinoso
- » (cisto)Adenocarcinoma endometrióide
- » Adenocarcinoma de células claras
- » Carcinomas indiferenciados

Câncer epitelial de ovário – estágio I

- » IA, grau I ou 2 e IB grau I: cirurgia exclusiva
- » IA grau 3, IB grau 2 ou grau 3: quimioterapia sistêmica adjuvante

- » IC ou II, todos os graus: quimioterapia sistêmica adjuvante
- » Células claras, todos IA ou IB: quimioterapia sistêmica adjuvante
- » Ruptura de cápsula antes ou após a cirurgia

Esquema

- » **Carboplatina** AUC 6 EV D1 e
 - » **Paclitaxel** 175 mg/m² EV em 3 horas D1
- Cada 21 dias. 6 ciclos

Gynecol Oncol 102: 432-9; 2006
JNCI 105-112; 2003

Câncer epitelial de ovário – estágio II ou III

Quimioterapia sistêmica adjuvante

Esquema

- » **Carboplatina** AUC 6 EV D1 e
 - » **Paclitaxel** 175 mg/m² EV em 3 horas D1
- Cada 21 dias. 6 ciclos

Ann Oncol 16 suppl 8:viii7-viii12, 2005
Gynecol Oncol 85:71-80, 2002
NEJM 351:2519-29, 2004

Câncer epitelial de ovário, estágio IV

Quimioterapia sistêmica paliativa

Esquema

- » **Carboplatina** AUC 6 EV D1 e
 - » **Paclitaxel** 175 mg/m² EV em 3 horas D1
- Cada 21 dias. Enquanto benefício clínico

Câncer epitelial de ovário – recidiva

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

- » **Carboplatina** AUC 6 EV D1 e
 - » **Paclitaxel** 175 mg/m² EV em 3 horas D1
- Cada 21 dias por 6 ciclos

JCO 22:3120-5, 2004

Pacientes com neurotoxicidade significativa no tratamento anterior:

- » **Carboplatina** AUC 4 EV D1
 - » **Gencitabina** 1000mg/m² EV em 30 minutos D1 e D8
- Cada 21 dias, por 6 ciclos

JCO 24:4699-707, 2006

ou

- » **Carboplatina** AUC 5 EV D1
 - » **Doxorrubicina** lipossomal 30 mg/m² EV D1
- Cada 28 dias, por 6 ciclos

JCO 27; 799S; 2009

Pacientes refratários ou resistentes a platina (progressão durante QT baseada em platina ou doença estavel como a melhor resposta à quimioterapia anterior baseada em platina ou recidiva em menos que seis meses apos ter sido completado tratamento anterior com platina):

I. Pacientes não expostos a taxanos previamente:

» **Paclitaxel** 175 mg/m² EV em 3 hs no DI

Cada 21 dias

JCO 10:1748-53, 1992

2. Pacientes refratários a platina e taxanos:

» **Doxorubicina** lipossomal 40 mg/m² EV em 1 hora DI

Cada 4 semanas

JCO 19:3312-22, 2001

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

V. Seguimento

» Trimestral nos dois primeiros anos e semestral nos três anos seguintes.

» Exame clínico em todas as consultas

» Em pacientes que alcançaram resposta completa e normalização do CA125 ao término do tratamento: CA125 a cada consulta e realizar exames de imagem para diagnóstico de progressão se houver sintomatologia compatível ou se houver elevação do CA 125

6.1.2. Ovário – Tumores do cordão sexual

I. Classificação

Utiliza-se a mesma proposta para os tumores epiteliais

II. Histologia

» Tumores da granulosa do tipo adulto

» Tecoma

» Fibroma-Fibrossarcoma

» Tumor Estromal Esclerosante

» Sertoli

» Leydig

» Sertoli-Leydig

III. Exames de Estadiamento

» Raio-x de tórax, se alterado, solicitar TC de tórax

» TC de abdome superior e pelve

» Função hepática, renal e hemograma completo

» Marcadores tumorais:

» nos tumores da granulosa, inibina (se disponível), estradiol e testosterona

» nos tumores de Sertoli e Leydig: andrógenos

IV.Tratamento

Tumores da granulosa tipo adulto

Estádio I baixo risco

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

Estádio I – alto risco, ou estágio maior que I

Critérios de alto risco:

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

Quimioterapia sistêmica adjuvante

Esquema: BEP

- » **Bleomicina** 30 U EV semanal e
 - » **Etoposide** 100 mg/m² EV DI a D5 e
 - » **Cisplatina** 20 mg/m² EV DI a D5
- Cada 21 dias, por quatro ciclos

Recidiva pélvica ou intra-abdominal

- » Citorredução quando possível

Quimioterapia sistêmica baseada em platina (BEP,TIP)

- » Considerar radioterapia para doença localizada

Recidiva com metástases à distância

- » Quimioterapia sistêmica baseada em platina (BEP,TIP)

J Clin Oncol 25: 2944-51; 2007

J Clin Oncol 16:1287, 1998

JCO 12:701-6, 1994

Tecomas e fibromas do ovário

- » Sem indicação de quimioterapia adjuvante

Tumores de Sertoli-Leydig (androblastomas)

Estádio I baixo risco

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

Estádio I – alto risco, ou estágio maior que I

Critérios de alto risco:

- » Estádio I pouco diferenciado ou com componente retiforme ou com elementos mesenquimais heterólogos.
- » IC com ruptura perioperatória

- » Presença de ascite maligna
- » Presença de alto índice mitótico (maior que 4-10 mitoses por campo de grande aumento)
- » Ausência de corpos de Call-Exner
- » Tumor maior que 10 a 15 cm
- » Idade superior a 40 anos
- » Invasão do espaço linfocavascular
- » Doença macroscópica residual

Quimioterapia sistêmica adjuvante

Esquema: BEP (como acima) quatro ciclos

Recidiva

Esquema BEP ou combinações contendo platina e taxano (TIP) (ver em urologia)

J Clin Oncol 25: 2944-51; 2007

JCO 16:1287, 1998

JCO 12:701-6, 1994

V. Seguimento

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

6.1.3. Ovário – Tumores de células germinativas

I. Classificação

Utiliza-se a mesma proposta para os tumores epiteliais

II. Histologia

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

III. Estadiamento

- » Raio-x de tórax, se alterado TC de tórax
- » TC de abdome superior e pelve
- » Marcadores tumorais: DHL, alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriônica (beta HCG)

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

Quimioterapia sistêmica adjuvante

Esquema: BEP

- » **Bleomicina** 30 U EV semanal e
 - » **Etoposide** 100 mg/m² EV DI a D5 e
 - » **Cisplatina** 20 mg/m² EV DI a D5
- Cada 21 dias, por quatro ciclos

JCO 12:701-6, 1994
JCO 17:2760-75, 1999
Gynecol Oncol 95:496-9 2004
JCO 25:2938-43, 2007

Recidiva

Esquema BEP ou combinações contendo platina e taxano (TIP)

IV. Seguimento

- » Exame clínico e marcadores tumorais a cada quatro semanas e RX de tórax a cada 12 semanas no primeiro ano.
- » Exame clínico, marcadores tumorais e RX de tórax a cada três meses no segundo ano.
- » Exame clínico, marcadores tumorais e RX de tórax a cada seis meses por mais três anos.
- » TC de tórax, abdome e pelve se houver elevação do marcador ou sintomas.

VI. Câncer Ginecológico

7. Neoplasia Trofoblástica Gestacional

CID C58

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

1ª opção:

- » **Metotrexate** 1 mg/kg IM D1, D3, D5 e D7 e leucovorin 0,1 mg/kg IM D2, D4, D6 e D8, cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização da BHCG

2ª opção:

- » **Dactinomicina** 12 mcg/kg EV (máximo de 0,5 mg/dia), cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização da BHCG

Gynecol Oncol 1986 Jan;23(1):111-8
Cancer 1982 Nov 15;50(10):2024-7
Gynecol Obstet Invest 1998;46(1):5-8

Estádios II ou III baixo risco:

1ª opção:

- » **Metotrexate** 1 mg/kg IM D1, D3, D5 e D7 e leucovorin 0,1 mg/kg IM D2, D4, D6 e D8, cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização da BHCG

2ª opção:

» **Dactinomicina** 12 mcg/kg EV (máximo de 0,5 mg/dia), cada 14 dias, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização da BHCG

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

Cancer 1982 Nov 15;50(10):2024-7

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

Pacientes refratários a monoterapia: MACIII modificado

» **Metotrexate** 1 mg/kg/d IM D1, D3, D5 D7 e

» **Leucovorim** 0.1 mg/kg/d IM D2, D4, D6, D8 e

» **Dactinomicina** 12 mcg/kg/d EV D1 a D5 (máx 0,5 mg) e

» **Ciclofosfamida** 3 mg/kg/d EV D1 a D5

cada 2 semanas, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização da BHCG

Gynecol Oncol. 1984 Oct;19(2):173-81

Estádios II e II alto risco ou estágio IV

» **Poliqimioterapia, EMA-CO**

» **Etoposide** 100 mg/m² EV em 30 min D1 e D2 e

» **Metotrexate** 100 mg/m² EV bolus seguido por 200 mg/m² EV em 12 hs D1 e

» **Dactinomicina** 0.5 mg EV bolus D1 e D2 e

» **Leucovorin** 15 mg VO cada 12 hs por 4 doses, início 24 hs após o início do MTX e

» **Ciclofosfamida** 600 mg/m² EV D8 e

» **Vincristina** 1.0 mg/m² EV on D8

cada 2 semanas, continuar por 2 ou 3 ciclos após a normalização da BHCG

Reprod Med. 2006 Oct;51(10):767-72

VII. Câncer de Pulmão

I. Neoplasia de pulmão não pequenas células

CID C34

I. Exames de estadiamento

- » Hemograma, DHL, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, bilirrubinas, função renal, cálcio sérico
- » Tomografia de tórax/abdome/pelve
- » Ressonância de encéfalo e cintilografia óssea se sintomas
- » Considerar mediastinoscopia com biópsia se linfonodos mediastinais suspeitos para acometimento secundário

II. Estadiamento(AJCC ,Sétima edição, válido a partir de janeiro de 2010)

Tx: tumor primário não-avaliável

T0: sem evidência de tumor primário

Tis: tumor in situ

T1: Tumor ≤ 3 cm na sua maior dimensão, não invade a pleura visceral, e não tem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que um brônquio lobar

T1a: tumor ≤ 2 cm

T1b: tumor >2 cm a ≤ 3 cm

T2: Tumor com qualquer uma das seguintes características: >3 cm mas <7 cm na sua maior dimensão, invade o brônquio fonte com sua extensão proximal a pelo menos 2 cm da carina. Invade a pleura visceral, ou é associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar sem envolver o pulmão inteiro

T2a: tumor >3 cm a ≤ 5 cm

T2b: tumor >5 cm a ≤ 7 cm

T3: Tumor com qualquer uma das seguintes características: >7 cm em sua maior dimensão, invasão da parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, invade o brônquio fonte com sua extensão proximal a menos de 2 cm da carina, sem invasão da mesma, é associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende ao pulmão inteiro, ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo do tumor primário

T4: tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, carina, corpo vertebral, nódulos tumorais separados no em lobos diferentes do pulmão ipsilateral

Nx: linfonodos não avaliáveis

N0: sem metástase em linfonodos regionais

N1: metástase em linfonodo peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares

N2: metástase em linfonodos mediastinais ipsilateral e/ou subcarinais

N3: metástase em linfonodos mediastinais contra-laterais, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares

M0: ausência de metástase a distância

M1a: derrame pleural maligno, derrame pericárdico ou nódulos pulmonares contralaterais

M1b: metástase a distância

Estádio	
0	TisN0M0
IA	T1a-1bN0M0
IB	T2aN0M0
IIA	T1a-2aN1M0
	T2bN0M0
IIB	T2bN1M0
	T3N0M0
IIIA	T3N1M0
	T1a-3N2M0
	T4N0-1M0
IIIB	T1a-4N3M0
	T4N2M0
IV	qQTqNM1a-1b

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

III. Tratamento

I-IIIa: tratamento cirúrgico se paciente com condições clínicas

QT adjuvante:

Para pacientes com doença EC II-III totalmente ressecada. Considerar quimioterapia para estágio Ib

- » **Cisplatina** 80 mg/m² EV D1
- » **Vinorelbina** 30 mg/m² EV D1, D8, D15

Repetir a cada 3 semanas, total de 4 ciclos

N Engl J Med 350:351,2004

Para pacientes não candidatos ao esquema anterior:

Carboplatina + Paclitaxel

- » **Paclitaxel** 175mg/m² EV D1
- » **Carboplatina** AUC 6 EV D1

Intervalo 21 dias, 4 ciclos

Semin Oncol 24 (Suppl 12):S12-14 - S12-17,1997

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

- » **Cisplatina** 50 mg/m² EV D1, D8, D29 e D36
- » **Etoposídeo** 50 mg/m² EV D1-D5 e D29-D33

Repetir a cada 3 semanas, total de 4 ciclos

J Clin Oncol 21:2004, 2003

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

Primeira linha para doença metastática EC IV:

Até o momento nenhum esquema de QT mostrou superioridade sobre os demais. O número

de ciclos recomendado é 4, observar e, introduzir QT de segunda linha quando progredir.

» **Cisplatina** 80 mg/m² EV D1

» **Gencitabina** 1000 mg/m² EV D1, D8

Repetir a cada 3 semanas, total de 4 ciclos

Ann Oncol 2007;18:317-323. Epub 2006 Nov 1

Opção:

Carboplatina + Paclitaxel

» **Paclitaxel** 175mg/m² EV D1

» **Carboplatina** AUC 6 EV D1

Intervalo 21-28 dias, 4 ciclos

Semin Oncol 24 (Suppl 12): S12-14 - S12-17, 1997

Para pacientes com baixo performance status (ECOG 2), mais de 70 anos ou intolerância a platina é preferível a monoquimioterapia.

Gemcitabina

» **Gemcitabina** 1g/m² EV D1, D8 e D15

Intervalo 28 dias

J Clin Oncol 12: 1535-40, 1994.

Vinorelbine

» **Vinorelbine** 30 mg/m² EV D1, D8

Intervalo 21- 28 dias

J Natl Inst. 95: 362-72, 2003

Segunda linha para doença metastática ou localmente avançada:

» **Docetaxel** 75 mg/m² a cada 21 dias

(J Clin Oncol. 2000 Jun;18(12):2354-62.

J Clin Oncol. 2000 May;18(10):2095-103)

Para pacientes não fumantes, portadores de adenocarcinoma, e em especial naqueles com mutações ativadoras do EGFR, em segunda ou terceira linha:

» **Erlotinib** 150 mg/dia VO ,continuamente.

N Engl J Med. 2005 Jul 14;353(2):123-32.

J Clin Oncol 22 (16): 3238-47, 2004

IV.SITUAÇÕES ESPECIAIS

TUMOR DE PANCOAST:

Cisplatina 50mg/m² d1, d8, d29 e d36 associada a Etoposideo 50mg/m² d1 a d5 e d29 a d33 ambos IV concomitantes à Radioterapia na dose de 45Gy durante 5 semanas.

Toracotomia 3 a 5 semanas após indução.

02 ciclos adicionais de quimioterapia adjuvante semelhantes ao esquema de indução.

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001; 121: 472-483.

METÁSTASE CEREBRAL ISOLADA:

Para pacientes com doença controlada fora do cérebro e bom performance status; ressecção cirúrgica, quando factível, seguida de Radioterapia de cérebro total.

Radiocirurgia, se disponível, para tumores de até 3 cm após radioterapia de cérebro total.

Curr Oncol.2007 Aug; 14(4): 131-43.

METÁSTASE ADRENAL ISOLADA;

Considerar ressecção cirúrgica em pacientes com longo intervalo livre de doença e com bom performance status.

JCO 2008 Mar 1; 26(7): 1142-7.

V. Seguimento

- » Exame físico trimestral nos primeiros dois anos, semestral do terceiro ao quinto ano para pacientes ressecados
- » Tomografia contrastada do tórax a cada 6 meses até 2 anos do diagnóstico, e depois tomografia sem contraste anual para pacientes operados e que realizaram adjuvância.
- » Tomografias de crânio, tórax, abdome, pelve e cintilografia óssea devem ser solicitados conforme sintomas relatados pelo paciente

VII. Câncer de Pulmão

2. Neoplasia de pulmão pequenas células

CID C34

I.Exames de estadiamento

- » Hemograma, função renal e hepática, fosfatase alcalina, DHL, eletrólitos
- » Tomografias de tórax, abdome ,pelve e crânio
- » Cintilografia óssea

II.Estadiamento(Veterans Administration Lung Cancer Study Group)

- » **Doença limitada:** tumor confinado a um hemitórax e linfonodos regionais que podem ser envolvidos em um só campo da radioterapia
- » **Doença extensa:** doença disseminada além da região supraclavicular, fora da definição de doença limitada.

III.Tratamento

QT concomitante com RT para pacientes com doença limitada

Tratar com VPI6 e cisplatina e iniciar a RT concomitante ao primeiro ciclo de QT, em um total de quatro ciclos.

» VPI6 + cisplatina

» **VPI6** 80mg/m² EV 1h D1 a D3

» **Cisplatina** 80 mg/m² EV 2hs D1

Intervalo 21 dias

QT adjuvante

Após cirurgia de neoplasia de pulmão pequenas células recomendamos:

Se N0

» **VPI6** 80mg/m² EV 1h DI a D3

» **Cisplatina** 80 mg/m² EV 2hs DI

Intervalo 21 dias por 4 ciclos

Se N+

Tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia

» **VPI6** 80mg/m² EV 1h DI a D3

» **Cisplatina** 80 mg/m² EV 2hs DI

Intervalo 21 dias por 4 ciclos

Primeira linha para doença metastática ou localmente avançada

Não há um esquema que tenha demonstrado uma superioridade inquestionável sobre os demais.

» **VPI6** 80mg/m² EV 1h DI a D3

» **Cisplatina** 80mg/m² EV 2hs DI

Intervalo 21 dias, de 4 a 6 ciclos

J Clin Oncol 2002;20(24):4665-4672.

J Clin Oncol 1994;12(10):2022-34

CAV

» **Vincristina** 2mg EV DI

» **Doxorubicina** 50mg/m² EVDI

» **Ciclofosfamida** 1g/m² EVDI

Intervalo 21 dias, 4 a 6 ciclos

J Clin Oncol 1989;7(4):450-6

Obs: Para pacientes com bom performance clínico e com doença extensa que apresentaram resposta a quimioterapia de indução e sem doença em SNC recomendamos radioterapia profilática de crânio

N Engl J Med 357:664,2007

Segunda linha para doença metastática ou localmente avançada

Não é possível eleger um esquema como sendo a primeira opção em segunda linha. é aceitável oferecer um outro esquema de primeira linha (como segunda) que use drogas diferentes, ou monoquimioterapia:

Paclitaxel

» **Paclitaxel** 80mg/m² EV semanal

» **Intervalo** 28 dias

Anticancer Res 26:777, 2006

VP oral

» **VPI6** 50mg/m² VO DI a D2I

Intervalo 28 dias

Semin Oncol 19 (Supl 14): 28-35, 1992.

IV. Seguimento

- » Exame físico trimestral nos primeiros dois anos, semestral do terceiro ao quinto ano para pacientes ressecados
- » Tomografias de crânio, tórax, abdome, pelve e cintilografia óssea devem ser solicitados conforme sintomas relatados pelo paciente

VIII. Timoma Invasivo e Carcinoma Tímico

» Não há indicação de tratamento adjuvante

» **Tratamento neoadjuvante:** Para primeira linha pacientes com estadiamento clínico III ou IVA, considerar os mesmos esquemas que o tratamento paliativo

QT

Primeira linha para doença metastática

Não há um esquema que tenha demonstrado uma superioridade inquestionável sobre os demais.

PAC:

» **Cisplatina** 50mg/m² EV DI

» **Adriamicina** 50mg/m² EV DI

» **Ciclofosfamida** 500mg/m² EV DI

Intervalo 21-28 dias, 4-6 ciclos

J Clin Oncol 1994; 12:1164.

VP16 + cisplatina

» **VP16** 80mg/m² EV 1h DI a D3

» **cisplatina** 80mg/m² EV 2hs DI (dose modificada)

Intervalo 21 dias, 4-6 ciclos

J Clin Oncol 14:814-820, 1996

Segunda linha para doença metastática ou localmente avançada

Não há um esquema que seja aceito como segunda linha. É aceitável oferecer um outro esquema de primeira linha (como segunda) que use drogas diferentes ou monoquimioterapia com paclitaxel ou gencitabina.

IX. Mesotelioma

Mesotelioma pleural

CID C45.0

I. Exames de estadiamento

- » Hemograma, DHL
- » Tomografia de tórax e abdome
- » PET-CT se disponível

II. Estadiamento

T1a: tumor limitado a pleura parietal ipsilateral, incluindo a pleura mediastinal e a pleura diafragmática e sem envolvimento da pleura visceral

T1b: tumor limitado a pleura parietal ipsilateral, incluindo a pleura mediastinal e a pleura diafragmática, além de focos esparsos de envolvimento da pleura visceral

T2: tumor envolvendo cada uma das superfícies pleurais (parietal, mediastinal, diafragmática e visceral) e pelo menos um dos seguintes achados: invasão do diafragma e/ou tumor confluyente envolvendo a pleura visceral, ou invasão do parênquima pulmonar adjacente

T3: tumor que envolve qualquer superfície pleural homolateral, com pelo menos uma das seguintes condições: invasão da fáscia endotorácica, invasão da gordura mediastinal, foco solitário de tumor invadindo partes moles da parede torácica, envolvimento do pericárdio, não transmurais

T4: tumor que envolve qualquer superfície pleural homolateral, com pelo menos uma das seguintes condições: invasão multifocal ou difusa de partes moles da parede torácica, qualquer envolvimento de costela, invasão do peritônio, através do diafragma, invasão de qualquer órgão mediastinal, extensão direta da pleura contralateral, invasão da medula espinhal, extensão a superfície interna do pericárdio, invasão do miocárdio, derrame pericárdico com citologia positiva, invasão do plexo braquial

N0: linfonodos regionais não invadidos

N1: metástase para linfonodos broncopulmonares ipsilaterais ou hilares

N2: linfonodos subcarinais ou mediastinais ipsilaterais

N3: linfonodos mediastinais contralaterais, ou cadeia mamária interna contralateral, ou linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais

M0: sem metástase

M1: metástase a distância

III. Tratamento

Estádio	
IA	T1aN0M0
IB	T1bN0M0
II	T2N0M0

III	T3N0M0
	T1-3N1M0
	T1-3N2M0
IV	T4qQNM0
	qQTN3M0
	qQTqQNM1

Estádios I e II

- » Pneumectomia extrapleural
- » Não indicamos tratamento adjuvante
- » **Tratamento neoadjuvante:** Pode ser indicado cirurgia no tratamento de doença que se torne operável após início da quimioterapia

QT PARA DOENÇA METASTÁTICA

Pemetrexede + cisplatina

- » **Pemetrexede** 500mg/m² EV 1h DI
 - » **Cisplatina** 75mg/m² EV 2hsDI
- Intervalo 21 dias

J Clin Oncol 21 (14): 2636-44, 2003

QT protocolos alternativos

- » **Doxorubicina** 60mg/m² DI
- » **Cisplatina** 60mg/m² DI ambos a cada 21 dias

Cancer 67:2984, 1991

- » **Vinorelbina** 30mg/m² DI, D8 e DI5 a cada 28 dias

J Clin Oncol 18:3912, 2000

Mesotelioma peritoneal

CID C45.1

I. Exames de estadiamento

- » Hemograma, DHL, função renal
- » Raio-x de tórax, Tomografia de abdome/pelve
- » PET-CT se disponível

II. Estadiamento

Sem estadiamento padrão

III. Tratamento

- » Peritonectomia com QT intraperitoneal para doença localizada
- » Para doença metastática recomendamos os mesmos esquemas usados no tratamento do mesotelioma pleural metastático

X. Melanoma

CID C44

I. Exames de Estadiamento

Recomendação.

Estágio clínicos I e II ou Paciente N1a e Breslow < 4 mm não ulcerado

» Raio-x de Tórax e DHL

Comprometimento nodal macroscópico ou N1a com Breslow > 4mm ou ulcerado

» Exames laboratoriais com DHL

» TC Tórax e Abdome

» TC de pelve se primário abaixo da cicatriz umbilical

» TC de pescoço de primário de cabeça ou pescoço

» RNM de crânio se documentada doença metastática

II. Estadiamento

Classificação TNM para Melanoma cutâneo.

T1: ≤ 1 mm; **a:** sem ulceração, **b:** com ulceração ou Clark IV e V*

T2: 1,01 a 2,0 mm; **a:** sem ulceração, **b:** com ulceração

T3: 2,01 a 4,0 mm; **a:** sem ulceração, **b:** com ulceração

T4: > 4,0 mm **a:** sem ulceração, **b:** com ulceração

N1: um linfonodo positivo **a:** micro, **b:** macrometástases

N2: dois a três linfonodos positivos **a:** micro, **b:** macrometástases, **c:** metástases em trânsito/satélites e sem metástases linfonodais

N3: quatro ou mais linfonodos positivos ou coalescentes, ou metástases em trânsito/satélite com metástases linfonodais.

M1: metástases a distância para **a:** pele, tecido subcutâneo ou linfonodo distante, **b:** pulmão, **c:** outros órgãos ou DHL elevado

AJCC 2002

Estádio I: T1-T2aN0M0 (sobrevida em 5 anos = 95%)

Estádio II: T2b-T4bN0M0 (sobrevida em 5 anos = 70%)

Estádio III: qqTN1-3M0 (sobrevida em 5 anos = 40%)

Estádio IV: qqTqqNMI (sobrevida em 5 anos = 5%)

III. Tratamento

Tratamento Adjuvante

Não indicamos tratamento adjuvante

Quimioterapia paliativa

Primeira linha

- » **Dacarbazina** 1000mg/m² DI a cada 21 dias.

J Clin Oncol 17: 2745-2751, 1999

Pacientes jovens, bom KPS e doença metastática extensa

CVD

- » **Cisplatina** 20mg/m² DI a D4
- » **Vimblastina** 2mg/m² DI a D4 a cada 21 dias.
- » **DTIC** 800mg/m² DI

J Clin Oncol 20:2411, 2002

Segunda linha

Necessita de discussão caso a caso.

Sugestões:

- » **Paclitaxel** 175mg/m² a cada 21 dias

J Natl Cancer Inst Monogr. 15:185-187, 1993

- » **Interferon alfa** 3.000.000u SC 3x semana contínuo

Curr Opin Oncol 8 (2): 167-74, 1996

IV.Seguimento clínico

Recomendação.

Estádio I:

- » Exame clínico e DHL a cada 4 a 6 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses, até 5 anos.
- » Raio-x de tórax a cada 6 meses, nos primeiros 2 anos a cada 6 a 12 meses, até 5 anos.
- » Após 5 anos, avaliação clínica anual.

Estádio II:

- » Exame clínico e DHL a cada 3 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses, até 5 anos.
- » Raio-x de tórax a cada 6 meses, nos primeiros 2 anos, a cada 6 a 12 meses, até 5 anos.
- » Após 5 anos, avaliação clínica anual.
- » Considerar ultra-sonografia (US) da cadeia nodal da região de drenagem nodal a cada retorno, caso a pesquisa do linfonodo sentinela não tenha sido realizada.

Estádio III:

- » igual ao estágio II, sem considerar o US de cadeias nodais.

Melanoma de Coróide

Não está indicado tratamento adjuvante.

Quimioterapia Paliativa

Pacientes com metástases hepáticas exclusivas

- » Quimioembolização com Cisplatina

Pacientes com metástases extra-hepáticas

» **DTIC** 1000mg/m² a cada 21 dias.

J Clin Oncol 17:2745,1999.

Seguimento

Consultas a cada 6 meses com USG de abdome
exames laboratoriais (função hepática)

XI. Tumores do Sistema Nervoso Central

CID C71

I. Diagnóstico

A ressonância nuclear magnética (RNM) é a modalidade de escolha para o diagnóstico, classificação, definição da melhor estratégia terapêutica e no acompanhamento. Mas o padrão-ouro para o diagnóstico permanece sendo a biópsia.

II. Estadiamento

No caso dos tumores do SNC, a classificação baseada no TNM não se aplica.

II. Tratamento

I. Glioblastoma

I. a) Cirurgia

Recomenda-se sempre que possível a ressecção máxima possível.

I. b) Radioterapia

Recomenda-se a irradiação parcial do cérebro compreendendo o volume tumoral (GTV) com margem de 2 cm. Dose total de 60 Gy em 6 semanas. Em pacientes idosos pode-se considerar RDT isolada em dose de 40 Gy em 15 dias.

JCO 2004; 22:1538).

I. c) Quimioterapia

- » Pacientes com ressecção macroscópica total ou parcial
- » ECOG 0 a 2
- » Idade < 70 anos; sendo que em pacientes acima de 50 anos, apenas os que apresentam MMSE * score > 27 (em condições para o exercício das atividades profissionais habituais)
- » Tumores portadores de metilação do promotor do gene que codifica para a enzima MGMT (metil-guanina DNA-metil-transferase), independente da extensão da ressecção.

*MMSE = Mini-Mental Status Exam

Recomendamos o esquema abaixo:

- » **Temozolamida** 75mg/m²/dia VO concomitante à RDT e, posteriormente,
- » **Temozolamida** 150 a 200mg/m² VO D1 a D5 a cada 28 dias x 6 ciclos

NEJM 2005; 352:987

J Clin Oncol 2006; 24:2563

Atenção: Recomenda-se profilaxia para *P. jirovecii* com TMP-SMZ DS I comprimido ao dia, três vezes por semana, durante a duração da RT.

Seguimento

Para pacientes tratados em adjuvância, deve-se fazer RM 6 semanas após a radioterapia e, posteriormente, a cada 3 meses.

I. d) Tratamento na recorrência:

I.d.1) Considerar citorredução cirúrgica adicional, se a morbidade for baixa

I.d.2) Avaliar RT focal

I.d.3) Tratamento sistêmico – Considerar as opções:

» **Carmustina** 200mg/m² EV D1

ou

» **Carmustina** 80mg/m² EV D1-D3

A cada 6-8 semanas

Administrar 2 ciclos. Se houver resposta clínica ou tomográfica, continuar até progressão da doença ou dose total de 1000mg/m².

» **Lomustina** 130mg/m² (CCNU)

A cada 6-8 semanas

British J Cancer (2000) 83:588-93

» **Irinotecano** 125 mg/m² D1, D8, D15, D22

A cada 6 semanas

(em pacientes que não tomam anticonvulsivantes indutores enzimáticos)

» **Irinotecano** 350 mg/m² D1, D8, D15, D22

A cada 6 semanas

(em pacientes que tomam anticonvulsivantes enzima indutores: difenil-hidantoína, fenobarbital e carbamazepina)

Neuro Oncol (2002) 56:183

Neuro Oncol (2006) 8: 189

OBS: Estes pacientes serão considerados para inclusão em estudo clínico sempre que possível.

2. Astrocitomas anaplásicos

Recomendamos a ressecção cirúrgica sempre que possível. Após o tratamento cirúrgico indicamos a radioterapia nos mesmos moldes dos glioblastomas. O papel da quimioterapia é controverso. Não há estudos randomizados de boa qualidade a respeito de quimioterapia adjuvante. Deste modo, recomendamos para este grupo de pacientes uma de duas opções:

» Radioterapia isolada,

ou

» Radioterapia seguida de quimioterapia com esquema PCV:

» **Procarbazina** 60mg/m²/dia VO D8 a D21

» **CCNU** 110mg/m² VO D1

» **Vincristina** 1,4 mg/m² EV D8 e D29 (máximo 2 mg)

Reciclar a cada 6 semanas, por 6 ciclos.

Lancet 2002;359:1011

3. Oligodendrogliomas anaplásicos (ou oligoastrocitomas)

A ressecção cirúrgica é recomendada sempre que possível, do mesmo modo dos astrocitomas anaplásicos. Indicamos após o tratamento cirúrgico, uma de duas opções abaixo:

» **Radioterapia isolada** (60 Gy / 30 frações)

ou

» PCV

- » **Procarbazina** 60mg/m²/dia VO D8 a D21
 - » **CCNU** 110mg/m² VO D1
 - » **Vincristina** 1,4 mg/m² EV D8 e D29 (máximo 2 mg)
- Reciclar a cada 6 semanas, por 6 ciclos.

J Clin Oncol 24:2715-2722

J Clin Oncol 24:2707-2714

J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA2007)

4. Gliomas de Baixo grau (gliomas grau II OMC)

Inclui:

- » Astrocitomas difusos
- » Oligodendrogliomas
- » Oligoastrocitomas

4. a) Tratamento:

4.a.1) Cirurgia

Sempre que possível indicamos a ressecção cirúrgica. Há dados retrospectivos e mais recentemente o estudo RTOG 9802 demonstrou a importância da extensão da ressecção como fator prognóstico.

4.a.2) Tratamento pós-operatório

Para efeito de indicação de terapia pós-operatória, dividimos os pacientes em dois grupos de risco, de acordo com a extensão da ressecção e a idade:

- » **Baixo Risco:** ressecção macroscópica completa e idade < 40 anos (ambos)
- » **Alto Risco:** ressecção sub-total/ biópsia e/ ou idade > 40 anos.

4.a.2. a) Baixo Risco

Para este grupo recomendamos observação vigilante, indicando tratamento na progressão.

4.a.2. b) Alto Risco

Uma de duas opções, dependendo de fatores prognósticos: idade, extensão da ressecção e histologia predominante (oligodendro vs. astrocitoma):

- » Idade < vs > 40 anos.
- » Ressecção macro total ou sub-total vs. Biópsia
- » Em tumores mistos, componente Oligodendroglioma vs. Astrocítico predominante

4.a.2. b1) Radioterapia

- » Dose total = 54 Gy em 30 frações
- ou

4.a.2. b2) Radioterapia seguida de quimioterapia (PCV):

- » **Procarbazina** 60mg/m²/dia VO D8 a D21
 - » **CCNU** 110mg/m² VO D1
 - » **Vincristina** 1,4 mg/m² EV D8 e D29 (máximo 2 mg)
- Reciclar a cada 6 semanas, por 6 ciclos.

J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 2006)

4.a.3) Recidiva tumoral:

- » **Carmustina** 200mg/m² EV D1
- ou
- » **Carmustina** 80mg/m² EV D1-D3
- A cada 6-8 semanas

Seguimento

Para pacientes submetidos a tratamento adjuvante, o seguimento deve ser feito com RM a cada 3 a 6 meses por cinco anos. Após esse período, a frequência dos exames diminui.

5) Meduloblastoma / Pinealoblastomas (os casos em adultos são muito raros)

5.1) Estadiamento:

Ressonância magnética, incluindo todo o neuro-eixo e a análise do líquido (para evidenciar a disseminação tumoral são mandatórias.

5.2.) Tratamento

5.2.a) Cirurgia

5.2.b) Radioterapia

Crânio-espinal, com reforço na fossa posterior

5.2.c) Quimioterapia (utilidade ainda não clara para pacientes adultos).

Indicado para pacientes de alto risco (ressecção incompleta, envolvimento de tronco cerebral, acometimento de espaço subaracnóide ou citologia líquórica positiva). Nestes casos indicamos:

Cirurgia seguida de RDT associado a:

- » **Vincristina** 1,5mg/m² EV (máx. 2mg) semanal

Ao término da radioterapia, após intervalo de 6 semanas, iniciamos a quimioterapia adjuvante:

- » **Lomustina** 75mg/m² VO D1 (CCNU)
- » **Cisplatina** 75mg/m² EV D2
- » **VCR** 1,5mg/m² EV (máx. 2mg) semanal D1, D8, D15

Ciclos a cada 6 semanas por 8 ciclos

Obs.: A vincristina será administrada por no máximo 8 doses na adjuvância

J Neurosur (1994) 81:690-8
J Clin Oncol 24: 4202 - 4208 (2006)

5.3 d) Recidiva tumoral

Quimioterapia paliativa:

CCNU/Cisplatina/VCR, nitrosuréis, cisplatina ou carboplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, etoposídeo, vincristina.

Tumores raros do SNC

6) Tumores de células germinativas

Responsáveis por menos de 1% dos tumores acometendo o SNC em adultos. Localizados preferencialmente na pineal e na região supra-celar, podem eventualmente acometer o tronco cerebral. Disseminação meníngea pode ocorrer.

6.1) Estadiamento:

- » RM cerebral e de neuro-eixo com contraste
- » Exame citológico do liquor cefalorraquidiano
- » Determinação de níveis de alfa-fetoproteína e gonadotrofina beta-coriônica no soro e no LCR.

6.2) Tratamento

Devido a raridade destes tumores não há consenso sobre a melhor combinação de tratamentos, mas em geral observa-se uma tendência a combinar-se quimio e radioterapia.

6.2.a) Cirurgia

Pela localização, em geral são pouco acessíveis à ressecção. Além disto, por serem tumores quimio e radiosensíveis, a ressecção cirúrgica não é necessária, exceção feita aos teratomas. Em geral a cirurgia tem papel diagnóstico (biópsia aberta ou estereotáxica).

6.2.b) Radioterapia

- » Tumores localizados: RT local (volume tumoral)
- » Tumores com disseminação pelo neuro-eixo: adiciona-se a irradiação cranioespinhal

6.3.c) Quimioterapia

Embora sejam tumores extremamente quimiossensíveis, não há consenso sobre a melhor combinação de drogas. Optamos pelo esquema abaixo (Bouffet et cols.) por ser a maior série reportada com resultados interessantes quando associado seqüencialmente à radioterapia. São quatro ciclos alternados de dois regimes diferentes, precedendo a radioterapia:

Esquema 1 (ciclos 1 e 3)

- » Carboplatina 600 mg/m² D1
- » Etoposídeo 150 mg/m² D1 - D3

Esquema 2 (ciclos 2 e 4)

- » Ifosfamida 1,800 mg/m² D1 - D5
- » Etoposídeo 150 mg/m² D1 - D5

Alternativamente, a este esquema, mais apropriado para a faixa etária pediátrica, consideramos tratar estes pacientes com 3 a 4 ciclos de BEP (vide secção de tumores de células germinativas urológicas) precedendo o tratamento radioterápico.

Bouffet E. British Journal of Cancer (1999) 79(7/8), 1199-1204

7) Meningiomas

- » Considerar protocolo clínico se disponível.
- » O uso de hidroxiuréia tem sido uma alternativa para casos inoperáveis ou para recidivas irresssecáveis, porém com duração de respostas pouco animadoras.
- » Antiestrogênicos e antiprogesterógenos, como o tamoxifeno, são de uso questionável.

8) Ependimomas

- » Considerar protocolo clínico se disponível.
- » Em doenças recidivantes, BCNU pode ser utilizado.
 - » BCNU 150-200mg/m² EV D1 a cada 6-8 semanas

Alternativa:

- » CDDP 45-50mg/m² EV D2 e D3
- » Etoposídeo 60-100mg/m² EV D1, D2 e D3

XII. Sarcomas

I. Partes moles

CID C49(tecidos conjuntivos, subcutâneo e outras partes moles)

C47(nervos periféricos)

C48(retroperitônio)

I.Exames de Estadiamento

- » Tomografia de Tórax
- » Ressonância Magnética da área acometida
- » Em pacientes com sarcoma da região abdominal incluir TC de abdome e pelve.
 - » Lipossarcomas de Alto Grau – Incluir TC Abdome e Pelve
 - » Lipossarcoma Mixoide T2B – considerar RNM de coluna total

II.Estadiamento do AJCC 2002

G1: bem diferenciado;

G2: moderadamente diferenciado;

G3: pouco diferenciado;

G4: indiferenciado.

T1: tumor ≤ 5 cm superficial (a) ou profundo (b);

T2: tumor > 5 cm superficial (a) ou profundo (b).

N0: sem metástase linfonodal;

N1: presença de metástase linfonodal.

M0: sem metástase à distância;

M1: presença de metástase à distância.

Agrupamento (TNM)

Estádio I: G1 a G2, T1a a T2b, N0, M0

Estádio II: G3 a G4, T1a a T2a, N0, M0

Estádio III: G3 a G4, T2b, N0, M0

Estádio IV: qqGqqTNIM0 ou M1

III.Tratamento

Quimioterapia Neoadjuvante: pacientes com tumores grandes (principalmente > 10 cm), de alto grau, com boa performance status e histologia favorável à quimioterapia cuja citorredução pré-operatória do tumor possa facilitar a cirurgia evitando a amputação do membro.

- » **Ifosfamida** $2g/m^2$ D1 a D5
- » **Doxorrubicina** $25 mg/m^2$ D1 a D3

Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4h)
GCS-F 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D6 .

Reavaliação com imagem do membro acometido após 2 ciclos.

» **Quimioterapia Adjuvante:** quimioterapia baseada em antracíclicos e ifosfamida para pacientes com doença com histologia favorável (ex: Sarcoma Sinovial e Lipossarcoma Mixóide), de alto grau de malignidade, tamanho acima de 5 cm, primária de extremidades em pacientes jovens (até 60 anos de idade) em bom estado geral, sem comorbidades que impeçam o regime (em especial o uso da doxorubicina em decorrência da cardiotoxicidade).

Pacientes com condições clínicas que não permitam o esquema a seguir, não devem receber adaptações (redução primária de dose ou droga isolada)

Esquema

» **Ifosfamida** 2g/m² D1 a D5

» **Doxorrubicina** 25 mg/m² D1 a D3.

5 ciclos com intervalos de 21 dias

Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4h)

GCS-F 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D6

(J Clin Oncol 19: 1238-1247, 2001)

Radioterapia Adjuvante: Indicada para pacientes com tumores de extremidades de alto grau e maiores de 5 cm, ou se margem comprometida.

Considerar o uso de braquiterapia se disponível

Quimioterapia paliativa:

Tratamento para primeira linha: poliquimioterapia

Pacientes jovens, sem limitações clínicas e performance preservada.

» **Ifosfamida** 2g/m² D1 a D5

» **Doxorrubicina** 25 mg/m² D1 a D3.

5 ciclos com intervalos de 21 dias

Mesna na mesma dose da ifosfamida, dividida em 2 aplicações (pré e após 4h)

GCS-F 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia por 10 dias iniciando no D6

(J Clin Oncol 19: 1238-1247, 2001)

Tratamento para primeira linha: monoquimioterapia

» Pacientes idosos, com outras comorbidades ou performance limitada.

» Pacientes idosos com função cardíaca normal.

Doxorrubicina isolada 60 a 75mg/m² a cada 21 dias.

(dose acumulativa máxima de 450 mg/m²)

(J Clin Oncol 1987 Jun; 5(6):840-50)

Pacientes que já usaram Doxorubicina na adjuvância

Ifosfamida isolada na dose de 3 g/m² IV em 3 horas (com MESNA) D1 a D3 a cada 21 dias.

(J Clin Oncol 2007 Jul 20;25(21):3 144-50)

Pacientes com FE < 55% ou ICC

» **DTIC** 1000mg/m² a cada 21 dias .

Modificado de Can Treat Rep 1976 Feb;60(2):199-203.

Segunda Linha paliativa

» **DTIC** 1000 mg/m² isolado a cada 21 dias.

Modificado de Can Treat Rep 1976 Feb;60(2):199-203.

Angiossarcoma

Tratamento para primeira linha: monoquimioterapia

» **Paclitaxel** 80 mg/m² semanal (D1, D8 e D15), ciclos a cada 28 dias.

J Clin Oncol 5269-5274, 2008

Eur J Cancer 44: 2433-2436, 2008

Tratamento para segunda linha Angiossarcoma: monoquimioterapia

Doxorrubicina isolada 60 a 75mg/m² a cada 21 dias.

(dose acumulativa máxima de 450 mg/m²)

(J Clin Onc 1987 Jun; 5(6):840-50)

IV. Seguimento

- » Radiografia de Tórax a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano
- » Imagem do sítio primário, a depender do risco recidiva
- » Sarcomas de Retroperitônio – TC Abdome e Pelve a cada 3-4 meses nos dois primeiros anos.
- » Sarcomas de extremidades de alto grau – Ressonância Magnética a cada 6 meses nos dois primeiros anos; anualmente até o quinto ano.
- » Sarcomas de extremidades de baixo grau, T2B - Ressonância Magnética anual até o quinto ano.

XII. Sarcomas

2. Tumor Estromal Gastro-Intestinal (GIST)

I. Exames de Estadiamento

- » Tomografias da região afetada .
- » Nos pacientes com doença inicial do esôfago, estômago ou reto realizar endoscopia/colonoscopia com biópsia.
- » Ressonância de Pelve pode contribuir na avaliação de ressecabilidade em massas pélvicas.

Obs.: Evitar biópsia percutânea ou por agulha em lesões abdominais ressecáveis. Neste caso, encaminhar para ressecção do tumor primário.

II. Estadiamento

AFIP	Gástrico	Não-gástrico	SG 5a %
Baixo risco	≤ 2 cm e qq mit*	≤ 2 cm e ≤ 5 mit	100
Intermediário	> 2-5 cm e > 5 mit	>5-10 cm e ≤ 5 mit	88
Alto risco	> 5-10 cm e > 5 mit	≤ 2 cm e > 5 mit	50
Muito alto risco	> 10 cm e > 5 mit	> 10 cm e > 5 mit	19

* Mit = mitoses por 50 CGA

III. Tratamento

Pacientes operados com doença residual ou com massas inoperáveis, ou com doença metastática.

Imatinibe 400mg/d até progressão.

Avaliação de resposta com Tomografia Computadorizada a cada 2 -3 meses.
J Clin Oncol. 26(4):620-5, 2008.

Após progressão de doença, aumentar dose para 600mg/d.

Em caso de nova progressão progredir dose para 800mg/d.

N Engl J Med 347:472,2002.
J Clin Oncol. 25(9):1107-13, 2007

No caso de progressão após 800mg, preferencialmente incluir em estudo clínico.

Se indisponível, manter em dose máxima tolerável.

IV. Seguimento

Pacientes operados, sem doença residual

- » Exame físico trimestral nos dois primeiros anos, semestral do terceiro ao quinto ano
- » Para pacientes de risco baixo e intermediário, recomenda-se tomografias semestral nos dois primeiros anos , anual do terceiro ao quinto ano
- » Para pacientes de risco alto ou muito alto, recomenda-se tomografias a cada 3-4 meses nos dois primeiros anos, semestral do terceiro ao quinto ano,.

XII. Sarcomas

3. Rabdomiossarcoma

CID C49.9

I. Estadiamento

Classificação IRSG pré-cirúrgica

Agrupamento Clínico – IRSG

Grupo I: Tumor completamente ressecado:

IA tumor confinado ao sítio de origem;

IB tumor com infiltração de órgãos adjacentes.

Grupo II Cirurgia comprometida e/ou acometimento de linfonodos:

IIA tumor localizado, com ressecção macroscópica completa, mas resíduo microscópico;

IIB acometimento linfonodal regional completamente ressecado;

IIIC acometimento linfonodal regional com ressecção macroscópica, mas resíduo microscópico.

Grupo III: Doença macroscópica residual:

IIIA após biópsia;

IIIB após ressecção de grande porte (> 50% de remoção).

Grupo IV: comprometimento metastático à distância.

TNM

T1 tumor confinado ao sítio de origem: T1a < 5cm, T1b > 5cm;

T2 extensão ou fixação a órgãos adjacentes: T2a < 5cm, T2b > 5cm.

N0 sem acometimento de linfonodos regionais.

N1 linfonodos regionais acometidos.

M0 sem metástases à distância; M1 metástases à distância.

Agrupamento TNM pré-tratamento (IRSG)

I: Órbita, Cabeça/Pescoço (exceto para-meníngeo), Genito-Urinário (exceto bexiga e próstata); T1 ou T2; a ou b; N0, N1 ou Nx; M0 (sobrevida de 90% em 5 anos).

II: Bexiga/Próstata, Extremidades, Cabeça/Pescoço para-meníngeo, outros; T1 ou T2; a (somente); N0 ou Nx; M0 (sobrevida de 73-86% em 5 anos).

III: Bexiga/Próstata, Extremidades, Cabeça/Pescoço para-meníngeo, outros; T1 ou T2; b; N0; M0, ou Qualquer T, N1, M0 (sobrevida de 52-69% em 5 anos).

IV: qualquer T, qualquer N, M1 (sobrevida de 23-30% em 5 anos).

Terapia Neoadjuvante – pacientes de alto risco (Grupo 3)

VAC

» Vincristina 1,5mg/m² (max 2,0mg)

» Actinomicina-D 0,015mg/kg/d (max 0,5mg)

» Ciclofosfamida 2,2g/m² (com Mesna na mesma dose)

Indução: Semanas 0 a 16

» Semanas 0, 3, 6 V A C

» Semanas 1, 2, 4, 5, 7, 8 V

» Semanas 9 e 12 V C Radioterapia entre as

» Semanas 10 e 11 V semanas 9 e 14

» Semana 16 V A C

Continuação: Semanas 20-46

- » Semanas 20,23,29,32,38,41 V A C
- » Semanas 21,22,24,25 V
- 30,31,33,34
- 39,40,42,43

J Clin Oncol 19:3091-3102, 2001

Pacientes com doença metastática também podem utilizar-se do mesmo esquema, porém interrompido no momento da melhor resposta.

Tratamento de Resgate

Considerar quimioterapia em alta dose e resgate com transplante de medula óssea.

J Clin Oncol 17:2796-2803, 1999

Quimioterapia paliativa

- » **Ifosfamida** 1,8g/m² DI-5
- » **Etoposide** 100mg/m² DI-5
- » **Filgrastin** 300mcg SC por 10 dias

J Pediatr Hematol Oncol. 23(4):225-33, 2001.

II. Seguimento clínico

Recomendação:

- » Exame Físico e Raio -X de Tórax a cada 3 meses nos dois primeiros anos, 6 meses do terceiro ao quinto ano e anualmente após o quinto ano, indefinidamente.
 - » No casos de tumores abdominais e pélvicos, TC de abdome e Pelve a cada 6 meses nos dois primeiros anos e anualmente, a partir do terceiro ano, indefinidamente.
 - » Nos casos de tumores de cabeça e pescoço, TC de crânio, face ou pescoço 6 meses nos dois primeiros anos e anualmente, a partir do terceiro ano, indefinidamente.
- Nota. Não há diretrizes definidas. Esta é uma adaptação de uma recomendação que consideramos economicamente razoável, sem prejuízo de seguimento do paciente.

XII. Sarcomas

4. Ósseos

CID C40

I. Exames de Estadiamento

- » Ressonância Magnética de toda a extensão do osso comprometido
- » Tomografia Computadorizada de Tórax
- » Cintilografia Óssea

II. Estadiamento TNM

TX: tumor primário não-avaliável;

T0: sem evidência do tumor primário;

T1: tumor ≤ 8 cm; **T2:** tumor > 8 cm;

T3: presença de dois tumores separados no mesmo osso.

NX: linfonodos não-avaliáveis;

N0: ausência de metástases em linfonodos;

N1: linfonodos com metástases (equivalente a doença metastática).

MX: Metástases distantes não-avaliáveis;

M0: ausência de metástases;

M1: metástase a distância; **M1a:** apenas pulmão;

M1b: qualquer outro local de metástases, incluindo linfonodos. **G1** e **G2:** baixo grau;

G3 e **G4:** alto grau.

Estádio IA: G1-2, T1, N0, M0;

Estádio IB: G1-2, T2, N0, M0;

Estádio IIA: G3-4, T1, N0, M0;

Estádio IIB: G3-4, T2, N0, M0;

Estádio III: qualquer G, T3, N0, M0;

Estádio IVA: qualquer G, qualquer T, N0, M1a;

Estádio IVB: qualquer G, qualquer T, N0-I, M1b.

Osteossarcoma

Todos os pacientes com osteossarcoma são candidatos a abordagem multidisciplinar, objetivando cirurgia funcional com preservação de membro, sempre que possível. A quimioterapia envolve a fase neoadjuvante (visando avaliar resposta in vivo pelo critério de Huvos e erradicação de micrometástases) e adjuvante.

Quimioterapia com intenção curativa em pacientes com < 25 anos

Fase de indução (pré-operatória):

Semanas 0 e 5

» **Cisplatina** 60 mg/m² IV, D1 e D2,

» **Doxorrubicina** 25 mg/m² IV, D1, D2, D3

Semanas 3, 4, 8 e 9

» **Metotrexato** 12 g/m² (máximo de 20 g)

Seguido 24 horas após de ácido folínico, 15 mg (dose não ajustada) 6/6h

Manter até nível sérico de metotrexato esteja abaixo de 100 nmol/L ou 0,1 micromol/L.

» **Filgrastin** 300mcg SC por 10 dias, após cada ciclo.

Fase de manutenção (pós-operatória):

Semanas 12 e 17

» **Cisplatina** 60 mg/m² IV, D1 e D2,

» **Doxorrubicina** 25 mg/m² IV, D1, D2, D3

Semanas 22 e 27

» **Doxorrubicina** 25 mg/m² IV, D1, D2, D3

Semanas 15, 16, 20, 21, 25, 26, 30 e 31

» **Metotrexato** 12 g/m² (máximo de 20 g)

Seguido 24 horas após de ácido folínico, 15 mg (dose não ajustada) 6/6h

Manter até nível sérico de metotrexato esteja abaixo de 100 nmol/L ou 0,1 micromol/L.

Se nas doses de metotrexato anteriores aos ciclos de cisplatina e doxorrubicina houver retardo de mais de 1 semana, a segunda dose é omitida para que não se comprometa a intensidade de dose da doxorrubicina.

(Adaptado J Clin Oncol 10: 1579,1992)

Quimioterapia para pacientes com > 25 anos

» **Doxorrubicina** 25mg/m² IV D1, D2, D3

» **Cisplatina** 50-60mg/m² IV D1, D2

Até 6 ciclos de 21 dias com G-CSF por 10 dias.

(adaptado J Clin Oncol 10: 1579-1591, 1992)

Tratamento Paliativo após falha da adjuvância ou recidiva

» **Ifosfamida** 1800 mg/m² EV D1 a D5

» **Etoposide** 100 mg/m² EV D1 a D5

6 ciclos de 21 dias.

(J Clin Oncol 20: 426-433, 2002)

Recomendamos uso de GCS-F 300 mcg subcutâneo 1 vez ao dia, por 10 dias, iniciando no D6 de cada ciclo.

XII. Sarcomas

5. Ewing / Tumor Neuroectodérmico Primário

Terapia Neoadjuvante

» **Vincristina** (V) 2,0 mg (dose total)

» **Doxorrubicina** (D) 75 mg/m²

» **Ciclofosfamida** (C) 1200 mg/m² (com Mesna na mesma dose)

» **Actinomicina-D** (A) 1,25mg/m²

» **Ifosfamida** (I) 1,8g/m² x5d

» **Etoposide** (E) 100mg/m² x5d

VDC* nos ciclos: 1,3,5,7,9,11,13,15,17

IE nos ciclos: 2,4,6,8,10,12,14,16 cada 3 semanas

D substituído por A ao atingir a dose de 375mg/m²

N Engl J Med 348:694, 2003

Cirurgia

Considerar abordagem cirúrgica na semana 12 do tratamento.

N Engl J Med 348:694, 2003

Radioterapia

Considerar avaliação da radioterapia após a cirurgia em tumores com margens positivas ou em tumores considerados irrecorríveis.

N Engl J Med 348:694, 2003

Pacientes com doença metastática

Vincristina (V) 2,0 mg (dose total)

Doxorrubicina (D) 75 mg/m²

Ciclofosfamida (C) 1200 mg/m² (com Mesna na mesma dose)

Actinomicina-D (A) 1,25mg/m² (substituindo D após dose max)

J Clin Oncol 22: 2873-6, 2004

Tratamento de Resgate

» **Topotecano** 0,75mg/m²/d D1-5 cada 28 dias

» **Ciclofosfamida** 250mg/m²/d D1-5

ou

» **Ifosfamida** 1,8g/m² D1-5 cada 21 dias

» **Etoposide** 100mg/m² D1-5

» **Filgrastim** 300mcg/dia D6-10

Conforme a resposta, considerar quimioterapia em alta dose e resgate com transplante de medula óssea.

Pediatr Blood Cancer 44:338, 2005

Pediatr Blood Cancer 47:795, 2006

J Clin Oncol 22: 2873-6, 2004

Seguimento Clínico

» Tomografia de Tórax a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, 6 meses do terceiro ao quinto ano, depois anualmente.

» Realizar Ressonância Magnética do sítio primário acometido anualmente.

XII. Sarcomas

6. Tumores Desmóides

I. Exames de Estadiamento:

» TC abdome e pelve (tumores intra-abdominais)

» Colonoscopia (investigação de Sind. de Gardner)

» Tumores superficiais de partes moles necessitam somente da avaliação local para planejamento cirúrgico.

Tumores raros de crescimento lento sem potencial metastático. Tumores extra-abdominais e de parede abdominal são tratados com cirurgia preferencialmente. Entretanto, os tumores intra-abdominais/mesentéricos recorrentes devem ser tratados com terapia sistêmica devido ao alto índice de recorrência e morbidade cirúrgica.

Pacientes oligossintomáticos com tumores irresecáveis

» **Tamoxifeno** 120mg/dia + Meloxicam 10mg/dia

Adaptado Cancer 100:612, 2004.

Tratamento deve ser mantido por no mínimo 6 meses caso não ocorra progressão, toxicidade ou eventos trombo-embólicos.

Considerar profilaxia de TVP com cumarínico ou heparina SC.

Pacientes sintomáticos com tumores irresecáveis

Primeira linha

» **Doxo** 20mg/m² d1 a d4 - a cada 21 dias com Meloxicam 10mg VO /d

» **DTIC** 150mg/m² d1 a d4 - por 4-6 ciclos ou até resposta máxima.

J Clin Oncol 24: 102-105, 2006

Segunda linha

» **Vimblastina** 6mg/m² - Semanalmente até resposta máxima.

» **Metotrexato** 30mg/m²

Cancer 92: 1259-1264, 2001

Seguimento

» Exame físico cada 3 meses nos dois primeiros anos. Cada 6 meses até o quinto ano

» TC abdome e pelve (tumores intra-abdominais)

» A cada 3 – 6 meses nos dois primeiros anos, anual até o quinto ano

» Ressonância Magnética (tumores de extremidades) semestral nos dois primeiros anos, anual até o quinto ano

Tumor Desmoplásico de células pequenas e redondas

Tumor raro, mais comuns em jovens do sexo masculino. A maior parte dos casos apresenta-se com doença metastática ou inoperável, desde o diagnóstico. Podem ser tratados de acordo com protocolo descrito para Sarcoma de Ewing.

N Engl J Med 348:694, 2003

XII. Sarcomas

7. Kaposi

CID C46

Sarcoma de kaposi relacionado à SIDA

I.Exames recomendados

» Exames gerais como hemograma e bioquímica do soro (função hepática e renal)

» contagem de CD4 e carga viral

» radiografia de tórax

» TC de tórax

» USG ou TC de abdome

» endoscopia e colonoscopia

» broncoscopia

II.Estadiamento e Estratificação de Risco

	Baixo Risco	Alto Risco
	Presença de todos os fatores abaixo	presença de qualquer um dos fatores abaixo
Tumor (T)	doença confinada à pele ou linfonodos e/ou mínima doença oral (no caso SK de palato não nodular)	ulceração ou edema associados
		SK oral extenso
		SK gastrointestinal
		SK visceral (exceto linfonodal)
Sistema Imune (I)	CD4 \geq 200 céls/microL	CD4 <200 céls/microL
Doença Sistêmica (S)	ausência de histórico de infecções oportunistas ou candidíase oral	história de infecções oportunistas e/ou candidíase oral
	ausência de sintomas B	presença de sintomas B
	Karnofsky PS \geq 70	Karnofsky <70
		presença de outra doença relacionada ao HIV (como p.e. doença neurológica ou linfoma)

III. Tratamento

Lesões Cutâneas Solitárias

- » Radioterapia com baixa voltagem em campo envolvido ou campo estendido.
- » Em pacientes não candidatos à radioterapia a excisão da lesão é a alternativa de escolha.

Doença Cutânea Disseminada

- » Quimioterapia sistêmica (com agente único) conforme os esquemas abaixo.

São esquemas possíveis:

- » **Paclitaxel** 80 mg/m² semanalmente (d1, d8 e d15) ciclando a cada 28 dias.
J Clin Oncol 17: 1876-1883, 1999.

- » **Doxorrubicina lipossomal peguilada** 20mg/m² a cada 21 dias, por 6 ciclos.
J Clin Oncol 16: 683-691, 1998.
J Invest Dermatol 128 (6): 1578-80, 2008.

Vinblastina semanal na dose de 0.1 mg/kg, recomenda-se titular a dose para obter uma contagem de pelo menos 3000 leucócitos.

Cancer 47 (4): 637-9, 1981
Arch Dermatol 112 (7): 958-61, 1976.
Cancer 19 (4): 557-64, 1966.
Cancer 45 (3): 427-31, 1980.

Doença com acometimento de órgãos profundos

Recomendamos quimioterapia sistêmica com agente isolado, utilizando um dos mesmos esquemas descritos acima.

Progressão de doença após quimioterapia de primeira linha

Recomendamos o uso de uma das outras alternativas de quimioterapia como resgate, conforme descrito acima.

IV.Seguimento

» História e Exame Físico a cada 3 meses (após o controle das lesões, ou resposta máxima, este acompanhamento pode ser feito pelo infectologista que acompanhará o tratamento anti-retroviral).

» Monitoramento de CD4 e carga viral

» A documentação da resposta das lesões cutâneas é complicada por sua subjetividade. As lesões, ao invés de desaparecerem, tornam-se planas e mudam de cor (deixam de ser violáceas e passam para um tom marrom).

» Exames de imagem e endoscópicos devem ser solicitados a critério do médico, baseados nos sítios de acometimento inicial.

Sarcoma de kaposi clássico

I.Exames de Estadiamento

Não são necessários.Considerar Endoscopia em caso de sintomas Gastrointestinais.

II.Estadiamento

Não existe estadiamento formal para o Sarcoma de Kaposi Clássico.

III.Tratamento

Não existe um consenso sobre a melhor forma de tratamento para cada apresentação da doença.

Doença Localizada

Considerar radioterapia ou quimioterapia sistêmica

Doença Avançada

Quimioterapia sistêmica

Opções :

» **Paclitaxel** 80 mg/m² semanalmente (d1, d8 e d15) ciclando a cada 28 dias.

J Clin Oncol 17: 1876-1883, 1999

» **Doxorrubicina lipossomal peguilada** 20mg/m² a cada 21 dias, por 6 ciclos.

J Clin Oncol 16: 683-691, 1998.

J Invest Dermatol 128 (6): 1578-80, 2008

IV.Seguimento

História e exame físico a cada 3 meses após controle das lesões ou resposta máxima

XIII. Neoplasias Hematológicas

I. Linfoma não-Hodgkin

CID C83

I. Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B

- » Para o diagnóstico realizar biópsia da lesão alvo para Hematoxilina-Eosina e imunohistoquímica
- » Verificar sorologia para hepatite B: se AgHBs positivo manter lamivudina 100mg vo 12/12hs durante o tratamento quimioterápico
- » Verificar sorologia para HIV
- » Avaliar função cardíaca por ecocardiograma ou MUGA
- » Avaliar fatores de risco para infiltração SNC (lesão Paravertebral, Testicular, Mama, Ovário, Seios da Face).
- » Avaliar se há lesão superior ou igual a 7,0 cm (Bulky)
- » Exames de Estadiamento incluem: Tomografias de pescoço, tórax, abdome e pelve, PET/CT e EDA se necessário

Estratificação de Risco:

1) Índice de Prognóstico Internacional (IPI)

Fatores Prognósticos	Risco	Score
Idade > 60 anos	Baixo	0 – 1
Performance status \geq 2	Intermediário baixo	2
DHL elevado	Intermediário alto	3
Estadiamento III / IV	Alto	4 – 5
Sítios extranodais \geq 2		

N Engl J Med. 1993; 329(14):987-94

2) Índice de Prognóstico Internacional ajustado para idade \leq 60 anos (IPI aa)

Fatores Prognósticos	Risco	Score
Performance status \geq 2	Baixo	0
DHL elevado	Intermediário baixo	1
Estadiamento III / IV	Intermediário alto	2
	Alto	3

N Engl J Med. 1993; 329(14):987-94

3) Índice de Prognóstico Internacional modificado (R-IPI)

Fatores Prognósticos	Prognóstico	Score
Idade > 60 anos	Muito bom	0
Performance status ≥ 2	bom	1 – 2
DHL elevado	ruim	3 – 5
Estadiamento III / IV		
Sítios extranodais ≥ 2		

Blood. 2007;109:1857-1861

Protocolos de Tratamento Curativos (Primeira linha)

1ª Opção – R-CHOP:

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	DI
Doxorrubicina	50 mg/m ²	EV	DI
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	DI
Rituximab	375 mg/m ²	EV	DI
Prednisona	100 mg	VO	DI-D5

Intervalo de 21 dias, 4 a 8 ciclos

N Engl J Med. 2002; 346:235-242

1) Profilaxia para infiltração do SNC:

- » Indicações: Lesão paravertebral, infiltração de testículo, ovário, medula óssea, ≥ 2 sítios extralinfonodais, seios paranasais (ver protocolo específico), orofaringe e HIV positivo
- » **Methotrexate** 12 mg IT DI dos ciclos 1, 2, 3 e 4
- » **Dexametasona** 2 mg

2) Pacientes em EC IA, sem bulky e IPI score 0:

- » Avaliar resposta após 2º ciclo
- » Se RC pós 2º ciclo: completar 4 ciclos de R-CHOP e encaminhar para RT em campo envolvido

3) Pacientes em EC I e II com IPI baixo e intermediário-baixo:

- » Avaliar resposta pós 4º ciclo
- » Se RC após 4º ciclo: completar 6 ciclos de R-CHOP

4) Pacientes em EC III e IV e/ou IPI intermediário alto ou alto risco:

- » Programar 8 ciclos de R-CHOP

5) Radioterapia 30 a 40 Gy em campo envolvido:

- » Indicações: Estádio precoce (Ann Arbor I e II) com bulky, em pacientes com infiltração testicular e ovário, lesão óssea única, lesão paravertebral. Pacientes em estágio III e IV com massa residual – avaliar radioterapia.

Protocolos de Tratamento de Resgate (Segunda linha)

1ª Opção - R- IVAC modificado: Recidiva após R-CHOP >18 meses ou recidiva/refratários a CHOP

Ifosfamida	1875 mg/m ²	EV	D2-D5
Etoposide	75 mg/m ²	EV	D2-D5
Ara-C	2000 mg/m ² 12/12 horas	EV	D2-D3
Mesna	20% IFX 0, 4 e 8 h do IFX	EV	D2-D5
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1
Methotrexate	12 mg	IT	D5
Dexametasona	2 mg	IT	D5
GCSF	300 mg/d	SC	D8 até n > 1500/mm ³
ATMO para quimiossensíveis			

Intervalo de 28 dias, 3 a 6 ciclos

Leuk Res. 2006, 30:681-5, Rinsho Ketsueki. 2007 Apr;48(4):326-31

2ª Opção – IVAC modificado: Recidiva pós R-CHOP com < de 18 meses

Ifosfamida	1500 mg/m ²	EV	D1-D5
Etoposide	60 mg/m ²	EV	D1-D5
Citarabina	2000 mg/m ² 12/12 horas	EV	D1-D2
Mesna*	20% IFX 0, 4 e 8 h IFX	EV	D1-D5
Methotrexate	12 mg	IT	D5
Dexametasona	2 mg	IT	D5
GCSF	300 mg/d	SC	D8 até n > 1500/mm ³
ATMO para quimiossensíveis			

*Pode modificar a mesna 8hs EV para o dobro da dose VO às 6hs

Intervalo de 28 dias, 3 a 6 ciclos

Leuk Res. 2006, 30:681-5, Rinsho Ketsueki. 2007 Apr;48(4):326-31

3ª Opção - IMVP-16

Ifosfamida	1000 mg/m ²	EV	D1-D5
Etoposide	100 mg/m ²	EV	D1-D3
Mesna	20% IFX 0, 4, 8 h	EV	D1-D5
Methotrexate	30 mg/m ²	EV	D1 e D5
ATMO para quimiossensíveis			

Intervalo de 28 dias, 3 a 6 ciclos

Croat Med J. 2002 Oct;43(5):550-4

Protocolos de Tratamento Paliativo

1ª Opção - Mini-CHOP

Ciclofosfamida	750mg/m ²	EV	D1
Doxorrubicina	25 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1 a D5

Intervalo de 21 dias, 6 a 8 ciclos

2ª Opção - VP-16/Dexa

Etoposide	50 a 100mg/dia	VO	D1 a D7
Dexametasona	20 mg	VO	D1 a D7

Intervalo de 21 dias, 6 a 8 ciclos

Avaliar manter etoposide do D1 a D14 conforme tolerância do paciente.

II. Linfoma Difuso de Grandes Células B Primário SNC

- » Solicitar exame de fundo de olho e USG de testículos
- » Afastar HIV

Estratificação de Risco:

I) Índice de Prognóstico para LNH Primário SNC

Fatores Prognósticos	Risco	Score
Idade > 60 anos	Baixo	0 – 1
Performance status ≥ 2	Intermediário	2 – 3
DHL sérico elevado	Alto	4 – 5
Hiperproteínoorraquia		
Comprometimento de estruturas cerebrais profundas*		

* Gânglios basais, região periventricular; tronco cerebral, cerebelo

J Clin Oncol 21:266-272.

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção - ABREY

Methotrexate	3500 mg/m ²	EV em 2h	D1, D15, D30, D45 e D60
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1, D15, D30, D45 e D60
CCNU	40 mg	VO	D1, D30 e D60
Leucovorin	50 mg	EV	24 hs após início MTX
Leucovorin	15 mg/m ²	VO	6/6 hs x 11 doses após EV
Methotrexate	12 mg	IT	D8, D22, D37 e D52
Dexametasona	2 mg	IT	
Radioterapia 45 Gy crânio total se < 65 anos Se LNH ocular - 30-40 Gy na região ocular			
Ara-C	3g/m ² < 60 anos 1,5 g/m ² > 60 anos	EV em 3 horas	D1 e D2 2 ciclos 30/30 dias após 3 semanas do término da RT

J Clin Oncol 18:3144-3150, 2000

III. Linfoma Difuso de Grandes Células B HIV+

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção – CHOP + Profilaxia SNC

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	50 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1-D5
Dexametasona	2 mg	IT no D1 dos Ciclos 1, 2, 3 e 4	
Methotrexate	12 mg		
HAART			

Seis a 8 ciclos a cada 21 dias

Int J Haematol 2007, v.86:337-342

IV. Linfomas Agressivos de Células B de seios Paranasais, de Linha Média e com Risco de Infiltração do SNC

1ª Opção – R-CHOMP

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	D2
Doxorrubicina	50 mg/m ²	EV	D2
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D2
Rituximab	375 mg/m ²	EV	D1
Prednisona	60mg/m ²	VO	D2-D6

Metotrexate	1500mg/m ²	EV em 2 horas	D2
Leucovorin	15mg/m ²	VO	D3, D4 e D5 . Iniciar 24 hs após MTX, 6/6h (12 doses)
Radioterapia em campo estendido pós QT			

Intervalo de 21 dias, 6 a 8 ciclos

Experiência do grupo de Linfoma não Hodgkin - HC FMUSP

V. Linfoma Linfoblástico

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção - BFM 86

Introdução I

Vincristina	1,5mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D8, D15, D22 e D29
Daunoblastina	40mg/m ²	EV	D8, D15, D22 e D29
L-Asparaginase	10.000U	IM	D19, D22 , D25, D28, D31, D34, D37 e D40
Prednisona	60 mg/m ²	VO	D1 a D28
Metotrexate	12 mg	IT	D1, D8, D15, D22, D29
Dexametasona	2 mg	IT	D1, D8, D15, D22, D29

Se medula óssea infiltrada: avaliar resposta no D40 com mielograma e hemograma

Introdução II

Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	EV	D43 e D71
Ara-C	75mg/m ²	EV /IM /SC	D45 a D48, D52 a D55, D59 a D62 e D66 a D69
6Mercaptopurina	30mg/m ²	VO	D43 a D70
Metotrexate	12 mg	IT	D45 e D59
Dexametasona	2 mg	IT	D45 e D59

Avaliar resposta ao final da indução II com tomografias. Se medula óssea infiltrada realizar mielograma.

Consolidação

6Mercaptopurina	25mg/m ²	VO	D1 a D56
Metotrexate	3000mg/m ²	EV em 4 h	D8, D22, D36 e D50
Acido folínico	50mg	EV	D9, D23, D37 e D51 (iniciar rigorosamente 24 h. após MTX)

Acido fólinico	15mg/m ²	VO 6/6h	D9, D10 e D11; D23, D24 e D25; D37, D38 e D39; D51, D52 e D53 (Total de onze doses) Iniciar 6hs após a dose de Leucovorin EV.
Metotrexate	12mg	IT	D8, D22, D36 e D50
Dexametasona	2mg	IT	

Reavaliação com tomografias e mielograma se medula óssea infiltrada

Reindução

Vincristina	1.5mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D8, D15, D22 e D29
Adriamicina	30mg/m ²	EV	D8, D15, D22 e D29
L asparaginase	10.000U	IM	D8, D11, D15 e D18
Dexametasona	10mg/m ²	VO	D1 a D21
Ciclofosfamida	1000mg/m ²	EV	D36
6 Tioguanina	60mg/m ²	VO	D36 a D49
Ara-C	75mg/m ²	EV/ IM/ SC	D38 a D41, D45 a D48
Metotrexate	12mg	IT	D38 e D45
Dexametasona	2mg	IT	

No final do protocolo de Reindução:

- » Em pacientes com infiltração do SNC realizar radioterapia craniana com 24 Gy
- » Nos pacientes com infiltração testicular realizar radioterapia em região escrotal com 24 Gy

Manutenção

6 Mercaptopurina	60mg/m ²	VO	18 meses
Metotrexate	20mg/m ²	IM/ sem	18 meses

Durante a manutenção realizar reavaliação a cada 3 meses

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

1ª Opção - CODOX-M IVAC

Ciclofosfamida	800 mg/m ²	EV	D1
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	EV	D2, D3, D4 e D5
Vincristina	1,5 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1, D8
Doxorrubicina	40 mg/m ²	EV	D1
Ara-C	70 mg	IT	D1 e D3
Dexametasona	2 mg	IT	D1 e D3
Methotrexate	1200 mg/m ²	EV em 1 h	D10
Methotrexate	240 mg/m ² /h	EV em 23 h	

Leucovorin	192mg/m ²	EV	36h após início do MTX
Leucovorin	15 mg/m ²	EV 6/6 h	Ajustar conforme metotrexatemia
Methotrexate	12 mg	IT	D15
Dexametasona	2 mg	IT	D15
G-CSF	5 ug/Kg	SC	Até N >1000/mm ³
Iniciar próximo ciclo quando N > 1000/mm ³ e plaq > 75.000/mm ³ - Esquema IVAC			
Ifosfamida	1500 mg/m ²	EV em 1 h	D1 a D5
Etoposide	60 mg/m ²	EV em 1 h	D1 a D5
Ara-C	2000 mg/m ² 12/12 h	EV em 3h	D1 e D2 (4 doses)
Methotrexate	12 mg	IT	D5
Dexametasona	2 mg	IT	D5
Mesna	20% IFX 0, 4 e 8 h IFX	EV	D1-D5
GCSF	5 g/Kg	SC	Até n >1000/mm ³

Intervalo 28 dias, 8 ciclos alternados

Ann Oncol 2002, v.13:1264-1274

VI. Linfoma de Burkitt HIV Negativo

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção – LMB95: Protocolo adaptado para administração ambulatorial

1. Estadiar pacientes de acordo com critérios de Murphy
2. Classificar os pacientes em grupos A, B e C
3. Programar o tratamento de acordo com o grupo

Bull Cancer, 2005 v.92:193-98

Estadiamento de St. Jude / Murphy pra Linfoma de Burkitt

Estádio	Descrição
I	Tumor único extranodal ou nodal, com exceção de tumores mediastinais ou abdominais
II	Tumor extranodal único com envolvimento de linfonodos regionais
	Dois tumores extranodais do mesmo lado do diafragma, com ou sem envolvimento nodal regional
	Tumor primário gastrointestinal com ou sem envolvimento de linfonodos mesentéricos
	Duas ou mais áreas nodais acometidas do mesmo lado do diafragma
IIR	Tumor intra-abdominal completamente ressecado
III	Dois tumores extranodais localizados em ambos os lados do diafragma
	Todos os tumores primários intra-torácicos
	Todos tumores paraespinais ou epidurais
	Doença primária intra-abdominal extensa
	Duas ou mais áreas nodais em ambos os lados do diafragma

IIIA	Doença intra-abdominal localizado, porém não ressecada
IIIB	Doença intra-abdominal com envolvimento multiorgânico
IV	Envolvimento do SNC e/ou medula óssea (se >25% define-se LLA-L3)

Grupo A

- » Qualquer tumor localizado estadio I
- » Tumores abdominais estadio II completamente ressecados

Grupo B

- » Estadio I não ressecado
- » Estadio II abdominal não ressecado
- » Estadio II extra-abdominal
- » Estadio III

Grupo C

- » Estadio IV:
 - » Infiltração de SNC
 - » Infiltração da MO em qualquer grau
 - » LLA-L3

O grupo C é dividido em 6 grupos de acordo com idade e acometimento de SNC:

- » C1: ≤ 40 anos sem acometimento de SNC
- » C2: ≤ 40 anos com acometimento de SNC
- » C3: > 40 e ≤ 60 anos sem acometimento de SNC
- » C4: > 40 e ≤ 60 anos com acometimento de SNC
- » C5: > 60 anos sem acometimento de SNC
- » C6: > 60 anos com acometimento de SNC

ATENÇÃO:

Grupo B: Reavaliar após citorredução (D7 do COP):

- » Pacientes com falha na citorredução devem ter o tratamento intensificado, sendo transferidos para o grupo C
- » Considera-se falha quando não houver um debulky > ou = a 20%

Grupo B: Reavaliar após 1ª fase da consolidação :

- » Se ausência de RC encaminhar para TMO autólogo ao final do protocolo

Grupo C: Reavaliar após 2ª fase da consolidação:

- » Se ausência de RC encaminhar para TMO autólogo ao final do protocolo

Diagrama do Protocolo					
A	COPAD	COPAD	COPAD		
B	COP	COPADM n°1	COPADM n°2	CYM n°1 / CYM n°2	sequência I
C	COP	COPADM n°1	COPADM n°2	CYVE n°1 / CYVE n°2	sequência I a 4
					Se SNC infiltrado encaminhar para radioterapia de crânio (24Gy) após sequência I

Pacientes classificados como Grupo A

Esquema COPAD 3 ciclos:

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60 mg/m ²	VO	D1 a D6

* Iniciar o ciclo seguinte quando neutrófilos >1500/mm³ e plaquetas > 100.000/mm³

Esquema para pacientes classificados como Grupo B

1º) Citorredução: 1 Ciclo de COP

COP

Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	60 mg/m ²	VO	D1 a D7
Methotrexate	15mg	IT	D1
Dexametasona	2 mg	IT	D1

2º) Indução:

Um ciclo de COPADM 1 e um ciclo de COPADM 2

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	3000 mg/m ²	EV em 3 horas	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO	D1 a D6
Methotrexate	15 mg	IT	D2 e D6
Dexametasona	2 mg		
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

COPADM 2: Iniciar D21 COPADM-1 ou n >1500/mm³ e Pl >100.000mm³

Ciclofosfamida	500 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Methotrexate	3000 mg/m ²	EV em 3 horas	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO	D1 a D6
Methotrexate	15 mg	IT	D2 e D6
Dexametasona	2 mg	IT	D2 e D6
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

3º) Iniciar a QT após 21 dias do ciclo anterior ou após neutrófilos >1500/mm³ e plaquetas >100.000/mm³

Methotrexate	3000 mg/m²	EV em 3 horas	D1
Ara-C	50 mg/m² 2 x ao dia	SC	D2 a D6
Methotrexate	15 mg	IT	D2
Dexametasona	2mg		
Ara-C	30 mg	IT	D6
Dexametasona	2 mg		
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin 15 mg/m² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV			

4º) Manutenção: I ciclo da sequência I

Sequência I: Iniciar D21 do CYM 2

Ciclofosfamida	500 mg/m²	EV	D1 e D2
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	3000 mg/m²	EV em 3 horas	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO	D1 a D5
Methotrexate	15 mg	IT	D2
Dexametasona	2 mg		
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

Esquema para pacientes classificados como Grupo C1

1º) Citorredução: I ciclo de COP

COP

Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	60 mg/m ²	VO/EV	D1 a D7
Ara-C	40 mg	IT	D1, D3 e D5
Methotrexate	15 mg		
Dexametasona	2 mg		

2º) Indução: I ciclo de COPADM 1 e I ciclo de COPADM 2

COPADM 1: Iniciar no D8 do COP

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	3000 mg/m ²	EV em 3 horas	D1

Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4 e D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

COPADM 2: Iniciar D2I COPADM I ou n > 1.500/mm³ e PI > 100.000/mm³

Ciclofosfamida	500 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Methotrexate	3000 mg/m ²	EV em 3 horas	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4 e D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

3º) Consolidação: Dois ciclos de CYVE

CYVE I e 2: Iniciar D2I COPADM2 e D28 do CYVE I ou n > 1500 e PI > 100.000/mm³

Ara-C	50mg/m ²	SC às 20:00 h	D1 a D5
Ara-C	2000mg/m ²	EV das 8:00 às 11:00h	D2 a D5
VP-16	200mg/m ²	EV das 14:00 às 16:00h	D2 a D5

4º) Manutenção: Iniciar seqüências no D28 do ciclo anterior: I, II, III e IV. **Seqüência I**

Ciclofosfamida	500 mg/m²	EV	D1 e D2
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1
Metotrexate	3000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO	D1 a D5
ARA-C	40 mg	IT	D2
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m²VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

Seqüência II

ARA-C	50 mg/m ² 2 x ao dia	SC	D1 a D5
VP-16	150 mg/m ²	EV	D1 a D3

Seqüência III

» Igual seqüência I, porém sem MTX-HD e QT IT

Seqüência IV

» Igual a seqüência II

Esquema para pacientes classificados como Grupo C2

1º) Citorredução: 1 ciclo de COP

COP

Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	60 mg/m ²	VO/EV	D1 a D7
Ara-C	40 mg	IT	D1, D3, D5
Methotrexate	15mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	

2º) Indução: Um ciclo de COPADM 1 e 1 ciclo de COPADM 2

COPADM 1: Iniciar no D8 do COP

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	8000 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4, D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 19 doses após dose EV		

COPADM 2: Iniciar D21 COPADM 1 ou n.> 1500/mm³ e plaq > 100.000/mm³

Ciclofosfamida	500 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Methotrexate	8000 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO/EV	D1 a D6

Ara-C	40 mg	IT	D2, D4, D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 19 doses após dose EV		

3º) Consolidação: Dois ciclos de CYVE

CYVE I e 2: Iniciar D21 COPADM2 e D28 CYVEI ou n>1500/mm³ e PI > 100.000/mm³

Ara-C	50mg/m ²	SC às 20:00 h	D1 a D5
Ara-C	3000mg/m ²	EV das 8:00 às 11:00h	D2 a D5
VP-I6	200mg/m ²	EV das 14:00 às 16:00h	D2 a D5

4º) Manutenção: Iniciar sequências no D28 do ciclo anterior

Sequência I

Ciclofosfamida	500 mg/m²	EV	D1 e D2
Vincristina	1,4 mg/m² (maximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	8000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO	D1 a D5
Ara-C	40 mg	IT	D2
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 19 doses após dose EV		

Se SNC infiltrado encaminhar para radioterapia (24Gy) após término da sequência I

Sequência II

Ara-C	50 mg/m ² 2 x ao dia	SC	D1 a D5
VP-I6	150 mg/m ²	EV	D1 a D3

Sequência III

» Igual sequência I, porém sem MTX-HD e QT IT

Sequência IV

» Igual a sequência II

Esquema para pacientes classificados como Grupo C3

1º) Citorredução: I ciclo de COP

COP

Ciclosfosfamida	300 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	60 mg/m ²	VO/EV	D1 a D7
Ara-C	40 mg	IT	D1, D3 e D5
Methotrexate	15mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	

2º) Indução: Um ciclo de **COPADM 1** e um de **COPADM 2**

COPADM 1: Iniciar no D8 do COP

Ciclofosfamida	250 mg/m² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	2000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4 e D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

COPADM 2: Iniciar D21 **COPADM 1** ou n.> 1500/mm³ e plaq > 100.000/mm³

Ciclofosfamida	500 mg/m² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Methotrexate	2000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4, D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 19 doses após dose EV		

3º) Consolidação: Dois ciclos de **CYVE**

CYVE 1 e 2: iniciar D21 **COPADM2** e D28 **CYVE1** ou n.>1500/mm³ e PI > 100.000/mm³

Ara-C	50mg/m ²	SC às 20:00 h	D1 a D5
Ara-C	2000mg/m ²	EV das 8:00 às 11:00h	D2 a D5
VP-16	200mg/m ²	EV das 14:00 às 16:00h	D2 a D5

4º) Manutenção: Iniciar seqüências no D28 do ciclo anterior

Seqüência I

Ciclofosfamida	500 mg/m²	EV	D1 e D2
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	2000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D5
Ara-C	40 mg	IT	D2
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

Seqüência II

Ara-C	50 mg/m ² 2 x ao dia	SC	D1 a D5
VP-16	150 mg/m ²	EV	D1 a D3

Seqüência III

» Igual seqüência I, porém sem MTX-HD e QT IT

Seqüência IV

» Igual a seqüência II

Esquema para pacientes classificados como Grupo C4

1º) Citorredução: Um ciclo de COP

COP

Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	60 mg/m ²	VO/EV	D1 a D7
Ara-C	40 mg	IT	D1,D3,D5
Methotrexate	15mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	

2º) Indução: Um ciclo de COPADM I e um de COPADM 2

COPADM I: Iniciar no D8 do COP

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	3000 mg/m ²	EV	D1

Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4, D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

COPADM 2: Iniciar D2| COPADM 1 ou N>1500/mm³ e plaquetas> 100.000/mm³

Ciclofosfamida	500 mg/m² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Methotrexate	3000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4, D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

3º) Consolidação: Dois ciclos de CYVE

CYVE: Iniciar D2| COPADM2/D28 CYVEI ou n > 1500/mm³ e PI > 100.000/mm³

Ara-C	50mg/m ²	SC às 20:00 h	D1 a D5
Ara-C	2000mg/m ²	EV das 8:00 às 11:00h	D2 a D5
VP-16	200mg/m ²	EV das 14:00 às 16:00h	D2 a D5

4º) Manutenção: Sequência I, II, III e IV iniciar D28 do ciclo anterior

Sequência I

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 e D3
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	3000 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO/EV	D1 a D5
Ara-C	40 mg	IT	D2
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	

Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX
Leucovorin	Leucovorin 50 mg EV 24 hs após MTX

Se SNC infiltrado encaminhar para radioterapia (24Gy) após término da sequência I

Seqüência II

Ara-C	50 mg/m ² 2 x ao dia	SC	D1 a D5
VP-16	150 mg/m ²	EV	D1 a D3

Seqüência III

» Igual seqüência I, porém sem MTX-HD e QT IT

Seqüência IV

» Igual a seqüência II

Esquema para pacientes classificados como Grupo C5

1º) Citorredução: Um ciclo de COP

COP

Ciclosfosfamida	300 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	60 mg/m ²	VO/EV	D1 a D7
Ara-C	40 mg	IT	D1, D3 e D5
Methotrexate	15mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	

2º) Indução: Um ciclo de COPADM I, I COPADM 2

COPADM I: Iniciar no D8 do COP

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	1000 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4 e D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 12 doses após dose EV		

COPADM 2: Iniciar D2I COPADM I ou $n > 1500/\text{mm}^3$ e $\text{PI} > 100.000/\text{mm}^3$

Ciclofosfamida	500 mg/m² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Methotrexate	1000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4 e D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

3º) Consolidação: Dois ciclos de CYVE

CYVE 1 e 2 : Iniciar D2I COPADM2 e D28 CYVE I se $n > 1500/\text{mm}^3$ e $\text{PI} > 100.000/\text{mm}^3$

Ara-C	50mg/m ²	SC às 20:00 h	D1 a D5
Ara-C	1000mg/m ²	EV das 8:00 às 11:00h	D2 a D5
VP-16	200mg/m ²	EV das 14:00 às 16:00h	D2 a D5

4º) Manutenção: Iniciar sequência no D28 do ciclo anterior**Sequência I**

Ciclofosfamida	500mg/m²	EV	D1 e D2
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	1000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D5
Leucovorin	15 mg/m²	VO 6/6 hs x 11 doses após Leucovorin Ev	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Metotrexate	15mg	IT	D2
Ara-C	40mg	IT	
Dexametasona	2mg	IT	

Sequência II

Ara-C	50 mg/m ² 2 x ao dia	SC	D1 a D5
VP-16	150 mg/m ²	EV	D1 a D3

Seqüência III

» Igual seqüência I, porém sem MTX-HD e QT IT

Seqüência IV

» Igual a seqüência II

Esquema para pacientes classificados como Grupo C6

1º) Citorredução: Um ciclo de COP

COP

Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	60 mg/m ²	VO/EV	D1 a D7
Arabinosídeo-C	40 mg	IT	D1, D3 e D5
Methotrexate	15mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	

2º) Indução: 1 Ciclo de COPADM 1 e 1 ciclo COPADM 2

COPADM 1: Iniciar no D8 do COP

Ciclofosfamida	250 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	2000 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4 e D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX		
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 11 doses após dose EV		

COPADM 2: Iniciar D21 COPADM1 ou n > 1500/mm³ e PI > 100.000/mm³

Ciclofosfamida	500 mg/m ² 2 x ao dia	EV	D2 a D4
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1 e D6
Methotrexate	2000 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D2
Prednisona	60mg/m ²	VO/EV	D1 a D6
Ara-C	40 mg	IT	D2, D4 e D6
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	

Leucovorin	50 mg EV 24 hs após o início do MTX	
Leucovorin	15 mg/m ² VO 6/6 hs 11 doses após leucovorin EV	

3º) Consolidação: Dois ciclos de CYVE

CYVE: Iniciar D21 COPADM2 e D28 CYVEI se $n > 1500/\text{mm}^3$ e $\text{PI} > 100.000/\text{mm}^3$

Ara-C	50mg/m ²	SC às 20:00 h	D1 a D5
Ara-C	1000mg/m ²	EV das 8:00 às 11:00h	D2 a D5
VP-16	200mg/m ²	EV das 14:00 às 16:00h	D2 a D5

4º) Manutenção: Sequência I e II alternados por 4 ciclos - iniciar D28

Sequência I

Ciclofosfamida	500mg/m²	EV	D1 e D2
Vincristina	1,4 mg/m² (máximo 2mg)	EV	D1
Methotrexate	2000 mg/m²	EV	D1
Adriamicina	60 mg/m²	EV	D2
Prednisona	60mg/m²	VO/EV	D1 a D5
Ara-C	40 mg	IT	D2
Methotrexate	15 mg	IT	
Dexametasona	2 mg	IT	
Leucovorin 50 mg EV 24 hs após o início do MTX			
Leucovorin 15 mg/m² VO 6/6 hs x 11 após leucovorin EV			

Se SNC infiltrado encaminhar para radioterapia (24Gy) após término da sequência I

Sequência II

Ara-C	50 mg/m ² 2 x ao dia	SC	D1 a D5
VP-16	150 mg/m ²	EV	D1 a D3

Sequência III

» Igual sequência I, porém sem MTX-HD e QT IT

Sequência IV

» Igual a sequência II

VII. Linfoma de Burkitt em pacientes HIV+

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção - Hyper-CVAD: pacientes com Performance Status=0-2

Ciclos 1, 3, 5 e 7

Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV em 2 hs 12/12 hs	D1- D3 (6 doses)
Doxorubicina	50 mg/m ²	EV em 2 hs	D4
Vincristina	2mg	EV	D4 e D11
Dexametasona	40 mg	VO/EV	D1-D4 / D11-D14
Methotrexate	12 mg	IT	D2
Dexametasona	2 mg	IT	D2
Ara-C	100 mg	IT	D7
Dexametasona	2 mg	IT	D7
Mesna se cistite hemorrágica prévia			
HAART			

Ciclos 2, 4, 6 e 8

Methotrexate	1000 mg/m ²	EV em 24 hs	D1
Ara-C	3000 mg/m ²	EV em 2 h 12/12 hs	D2 e D3 (4 doses)
Leucovorin	50 mg	EV 12 h após término do MTX	
Leucovorin	15 mg	EV 6/6 h 8 doses ou até metotrexatemia < 0,1 µM	
Methotrexate	12 mg	IT	D2
Dexametasona	2 mg	IT	D2
Ara-C	100 mg	IT	D7
Dexametasona	2 mg	IT	D7
HAART			

1) Ciclos com intervalo de pelo menos 14 dias e até contagem de neutrófilos > 1500/mm³ e plaquetas > 60.000/mm³

2) Profilaxias primárias: levofloxacina, fluconazol, aciclovir e SMX+ TMP

3) GCSF 10mcg/kg/d SC após 24hs do término do ciclo, manter até N > 1500/mm³

Cancer 2002, v.94:492-499

VIII. Linfoma de Células do Manto

Estratificação de Risco

1) MIPI:

Pontos	Idade (anos)	ECOG PS	DHL (x LSN)*	Leucócitos / mm ³
0	< 50	0 – 1	< 0,67	< 6700
1	50 – 59	-	0,67 – 0,99	6700 – 9999
2	60 – 69	2 – 4	1,00 – 1,49	10.000 – 14999
3	≥ 70	-	≥ 1,50	≥ 15.000
Baixo Risco			0 – 3 pontos	
Risco Intermediário			4 – 5 pontos	
Alto risco			6 – 11 pontos	

*LSN: limite superior da normalidade

Blood. 2008;111:558-565

2) Índice de proliferação celular: Ki67 > 20%

Cancer. 2009 Mar 1;115(5):1041-8

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção – R-Hyper-CVAD

Ciclos 1, 2, 3, 5 e 7

Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1
Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV 12/12 h	D2-D4
Adriamicina	50 mg/m ²	EV	D5
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D4 e D11
Dexametasona	40 mg	VO/EV	D1-D4 e D11-D14

Methotrexate	12 mg	IT	D2
Dexametasona	2 mg	IT	D2
Ara-C	100 mg	IT	D7
Dexametasona	2 mg	IT	D7

Ciclos 2, 4, 6 e 8

Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1
Methotrexate	1000 mg/m ²	EV	D2
Ara-C	3000 mg/m ²	EV 12/12 h'	D3 e D4
Leucovorin	50 mg	EV 24 h após MTX	
Leucovorin	15 mg/m ²	VO 6/6 h 11 doses	
Methotrexate	12 mg	IT	D2
Dexametasona	2 mg	IT	D2
Ara-C	100 mg	IT	D7
Dexametasona	2 mg	IT	D7
Pacientes < 65 anos avaliar ATMO			

Ann Hematol 2007;86:101-105

2ª Opção – R-CHOP

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	DI
Doxorubicina	50 mg/m ²	EV	DI
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	DI
Prednisona	100 mg	VO	DI-D5
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	DI

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

J Clin Oncol 2005;23:1984-1992

IX. Linfoma Folicular

1) Estratificação de Risco – FLIPI:

Fatores Prognósticos	Risco	Score
Idade > 60 anos	Baixo	0 – 1
Hemoglobina < 12g/dl	Intermediário	2
DHL elevado	Alto	3 – 5
Estadiamento III / IV		
Sítios nodais envolvidos ≥ 5		

Blood. 2004;104:1258-1265

2) Critérios para tratamento:

» Critérios elaborados pela Groupe pour l'Etude de Lymphome Folliculaire (GELF)

GELF
Massa com diâmetro > 7 cm
≥ 4 sítios nodais envolvidos
Sintomas sistêmicos
Baço > 16cm (pela CT)*
Derrames cavitários significativos
Presença de risco de compressão local
Linfoma em fase leucêmica*
Presença de citopenias (Hb≤10g/dl, leuco<3000/mm3 e plaquetas<100.000/mm3)

* Considerar tratamento de outros fatores associados

J Clin Oncol. 1997;15:1110-1117

- » Estádios Avançados Assintomáticos - **Observar**
- » Estádios Localizado (Ann Arbor I e II) sintomáticos / assintomáticos - **Radioterapia**
- » Estádios Avançados Sintomáticos - **Quimioterapia**

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção – FCR

Ciclofosfamida	250 mg/m ²	EV	D1-D3
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D3
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1

Seis ciclos 30/30 dias

Câncer, 2007 v.110:121-128

2ª Opção – R-CVP

Ciclofosfamida	250 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1-D5

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

Blood, 2005,V.105:1417-1423

3ª Opção – R-CHOP: FLIPI alto risco, LF grau IIIB

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	50 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1-D5

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

Blood, 2005 v.106:3725-3732

X. Linfoma da Zona Marginal Esplênica

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção – Monoterapia com Rituximab

Rituximabe	375 mg/m ²	EV	Semanas 1, 2, 3, 4, 5 e 6
-------------------	-----------------------	----	---------------------------

Intervalo semanal

Cancer 2006;107:125-35

2ª Opção – Esplenectomia

Esplenectomia

Cancer 2006;107:125-35

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

1ª Opção – FC

Ciclofosfamida	250 mg/m ²	EV	D1-D3
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D3

Seis ciclos com intervalo de 30 dias

Cancer 2006;107:125-35

2ª Opção – Clorambucil

Clorambucil	10mg/m ² /d	VO	D1-D6
--------------------	------------------------	----	-------

Mínimo 6 ciclos 30/30 dias

Haematologica 2006;91:1662-1673

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

XI. Leucemia de Células Pilosas

1ª Opção – Monoterapia com 2 chlorodeoxyadenosine (2-CdA)

Cladribina 2-CdA	0,09 mg/kg/dia	EV contínuo	D1 - D7	ou
Cladribina 2-CdA	0,14 mg/kg/dia	EV em 2 hs	D1 - D5	

Ciclo único

N Engl J Méd 1987 v.317:901 e Ann Oncol, 2000 v.13: 1641-9

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

1ª Opção – Monoterapia com Rituximab

Rituximabe	375 mg/m ²	EV	Semana 1, 2, 3 e 4
-------------------	-----------------------	----	--------------------

Quatro doses semanais

Haematologica, 2008, v.93, p.1426-1428.

2ª Opção – Monoterapia com Interferon

Interferon alfa	3 milhões IU	SC	2ª 4ª 6ª feiras
------------------------	--------------	----	-----------------

Best Pract Res Clin Hematol 2003, 16:69-81

3ª Opção – Esplenectomia

Esplenectomia

Best Pract Res Clin Hematol 2003, 16:57-68

XII. Leucemia Linfocítica Crônica B/Linfoma Linfocítico

- » Avaliar citogenética Tumoral : del 17p/p53 mutado
- » Avaliar indicações de tratamento

Indicações de Tratamento
Sintomas B ou fadiga extrema
Esplenomegalia progressiva ou > 6 cm (exame físico)
Linfonodomegalia progressiva ou > 10 cm
Tempo de duplicação linfocitária ≤ 6 meses
Hb < 11 g/dl
Plaquetas < 100.000/mm ³
Fenômenos auto-imunes refratários e terapia convencional

NCCN Practice Guidelines in Oncology, 2009

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção – FCR

Ciclofosfamida	250 mg/m ²	EV	D1-D3
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D3
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1 1º ciclo
Rituximabe	500 mg/m ²	EV	D1 ciclos 2 a 6

Seis ciclos 30/30 dias

Blood 2008 v.112:975-980

2ª Opção – Monoterapia com Clorambucil

Clorambucil	10mg/m ² /d	VO	D1-D6
--------------------	------------------------	----	-------

Mínimo 6 ciclos 30/30 dias

Haematologica 2006;91:1662-1673

3ª Opção – Monoterapia com Fludarabina

Fludarabina	40 mg/m ²	VO	D1-D5	ou
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D5	

Seis a 8 ciclos 30/30 dias

N Engl J Med 2000, 343:1750-1757

4ª Opção – mini-CHOP

Ciclofosfamida	650 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	25 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1-D5

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

Baillieres Clin Haematol 1993 v. 6:867-78

5ª Opção – CVP

Ciclofosfamida	650 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1-D5

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

Baillieres Clin Haematol 1993 v. 6:867-78

XIII. Leucemia Prolinfocítica B

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª Opção – FC

Ciclofosfamida	250 mg/m ²	EV	D1-D3
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D3

Seis ciclos 30/30 dias

Med Sci Monit, 2007; 13(4): RA69-80

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

1ª Opção – Monoterapia com Fludarabina

Fludarabina	40 mg/m ²	VO	D1-D5	ou
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D5	

Seis a 8 ciclos 30/30 dias

Med Sci Monit, 2007; 13(4): RA69-80

XIV. Linfoma MALT gástrico

- » Aplicar estadiamento de Lugano
- » Checar positividade para H.pylori pelo exame histopatológico ou testes não invasivos

1) Doença localizada (Estádio I) em pacientes H. pylori positivos

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª opção – Antibioticoterapia para H. pylori

Esquema de escolha

Clarithromicina	500mg	VO	12/12h	Tratar por 7 dias
Amoxicilina	1000mg	VO	12/12h	
Omeprazol	20mg	VO	12/12h	

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

Antibioticoterapia (esquema de falência) ou radioterapia

- a. Paciente com persistência do linfoma, H. pylori negativo e assintomático:
 - » **Observar e repetir EDA em 3 meses; aguardar 12 meses antes de considerar refratário a terapia de erradicação**
- b. Paciente com persistência do linfoma, H. pylori negativo e sintomático:
 - » **Radioterapia**
- c. Persistência de H. pylori positivo com linfoma estável:
 - » **Antibioticoterapia (esquema de falência)**
- d. Persistência de H. pylori positivo e linfoma em progressão:
 - » **Radioterapia + antibioticoterapia (esquema de falência)**

Esquema de falência

Sal de Bismuto	240mg	VO	12/12h	Tratar por 14 dias
Furozolidona	200mg	VO	12/12h	
Omeprazol	20mg	VO	12/12h	
Amoxicilina	1000mg	VO	12/12h	

2) Doença localizada (Estadio I e III e II2) em pacientes H. pylori negativos

Protocolo de Tratamento de Primeira Linha

1ª opção – Radioterapia

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

1ª opção – Fludarabina: em pacientes sintomáticos

Fludarabina	40 mg/m ²	VO	D1-D5	ou
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D5	

2ª opção – clorambucil: em pacientes sintomáticos

Clorambucil	10mg/m ² /d	VO	D1-D6
-------------	------------------------	----	-------

Mínimo 6 ciclos 30/30 dias

3) Doença avançada (estadio III e IV)

» Tratar se doença sintomática, presença de bulky ou progressão

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

1ª opção

Ciclofosfamida	250 mg/m ²	EV	D1-D3
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D3
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1

Seis ciclos 30/30 dias

2ª Opção

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1-D5

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

3ª Opção – R-CHOP:

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	DI
Adriamicina	50 mg/m ²	EV	DI
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	DI
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	DI
Prednisona	100 mg	VO	DI-D5

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

1ª opção – Fludarabina: em pacientes sintomáticos

Fludarabina	40 mg/m ²	VO	DI-D5	ou
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	DI-D5	

Seis a 8 ciclos 30/30 dias

2ª opção – clorambucil: em pacientes sintomáticos

Clorambucil	10mg/m ² /d	VO	DI-D4
--------------------	------------------------	----	-------

Mínimo 6 ciclos 30/30 dias

XIII. Neoplasias Hematológicas

I.I. Linfoma não-Hodgkin de Células T

I. Leucemia Linfoma de Células T do Adulto

CrITÉRIOS para definição de ATLL

CrITÉRIOS ClÍNICOS	Pontos
Hipercalcemia	1
Lesão de pele	1
Fase Leucêmica (> 2% de células linfóides anormais)	1
CrITÉRIOS Laboratoriais	
Células T com fenótipo aberrante	2
Anticorpo anti-HTLV-I	2
Expressão do receptor alfa da IL-2 (CD25)	1
Integração monoclonal do HTLV ao genoma da célula tumoral	2
Classificação	Score total
Clássica	≥ 7 pontos
Provável	5 – 6 pontos
Possível	3 – 4 pontos
Inconsistente com ATLL	< 3 pontos

Int J Cancer. 1994, 59(4):491-3

Formas ClÍNICAS – WHO 2008

	Smoldering	Crônica	Aguda	Linfomatosa
Linfocitose	Não	Presente	Presente	Não
Linfócitos anômalos	>5%	Aumentado	Aumentado	<1%
DHL	Normal	Pouco aumentado	Aumentado	Aumentado
Hipercalcemia	Normal	Normal	Presente	Raramente
Rash cutâneo	Discreto	Variável	Variável	Variável
Linfadenopatia	Ausente	Discreta	Presente	Proeminente
Hepatoesplenomegalia	Ausente	Discreta	Presente	Discreta
Infiltração da medula óssea	Ausente	Ausente	Presente	Ausente

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

ATLL formas smoldering e crônica de baixo risco

1ª opção – Interferon + AZT

Interferon	3 milhões ui	3 x semana	Contínuo
Zidovudina	1000 mg/d	VO	Contínuo

Leukemia Lymphoma, 2007, v. 48:330-336

ATLL formas Linfomatosa e Aguda

1ª opção – CHOEP seguido de TMO alogênico ou manutenção com interferon + AZT

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	DI
Adriamicina	50 mg/m ²	EV	DI
Etoposide	100 mg/m ²	EV	DI-D3
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	DI
Prednisona	100 mg	VO	DI-D5

Seis a 8 ciclos, 21/21 dias

Pacientes < 60 anos com doador compatível » Avaliar TMO alogênico

Pacientes com contraindicações ao TMO alogênico: Manutenção com interferon e AZT

II. Linfoma de Células T/NK Nasal

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

Radioterapia campo estendido antes da quimioterapia				
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	DI	
Doxorubicina	50 mg/m ²	EV	DI	
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	DI	
Methotrexate	1500 mg/m ²	EV	DI	
Leucovorin	15 mg/m ²	VO 6/6 hs 12 doses 24 hs após início do MTX		
Prednisona	100 mg	VO	DI-D5	
Methotrexate	12 mg	IT DI dos Ciclos 1, 2, 3 e 4		
Dexametasona	2 mg			

1ª Opção - Radioterapia-CHOMP

Intervalo 21 dias, 6 a 8 ciclos

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

L-asparaginase	6.000 IU/m ²	EV	D1-D7
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Dexametasona	10 mg	EV	D1-D7

1ª Opção - Esquema com L-Asparaginase

Intervalos de 28 dias, 6 ciclos

Hematol Oncol. 2006;24(1):28-32

III. Leucemia Prolinfocítica T

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

Ciclofosfamida	250 mg/m ²	EV	D1-D3
Fludarabina	25 mg/m ²	EV	D1-D3

1ª Opção – FC: pacientes < 60 anos

Seis ciclos, 30/30 dias

European Journal of Haematology, Feb, 2008

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

IV. Linfoma T Periférico Não Classificados

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	D1
Adriamicina	50 mg/m ²	EV	D1
Etoposide	100 mg/m ²	EV	D1-D3
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1-D5
Se < 60 anos » Encaminhar para ATMO em RC1			
Anaplásico ALK negativo » Encaminhar para ATMO em RC1			

1ª Opção – CHOEP

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	DI
Adriamicina	50 mg/m ²	EV	DI
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2mg)	EV	DI
Prednisona	100 mg	VO	DI-D5
Se < 60 anos » Encaminhar para ATMO em RC I Anaplásico ALK negativo » Encaminhar para ATMO em RC I			

2ª Opção – CHOP

Seis a 8 ciclos 21/21 dias

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

Ifosfamida	1500 mg/m ²	EV	DI-D5
Etoposide	60 mg/m ²	EV	DI-D5
Citarabina	2000 mg/m ² 12/12 horas	EV	DI-D3
Mesna	20% IFX 0,4 e 8 h IFX	EV	DI-D5
Methotrexate	12 mg	IT	D5
Dexametasona	2 mg	IT	D5
GCSF	300 mg/d	SC	D8 até n > 1500/mm ³
ATMO para quimiossensíveis			

1ª Opção – IVAC modificado**V. Linfomas T Cutâneos****Micose Fungóide e Síndrome de Sézary****Protocolos de Tratamento de Primeira Linha**

PUVA		3 x semana	Contínuo
Interferon	3 milhões UI SC	3 x semana	

1ª Opção – PUVA + Interferon: Síndrome de Sézary

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

Gemcitabina	1000 mg/m ²	EV D1 e D8	Contínuo
Vinorelbina	25 mg/m ²	EV D1 e D8	

2ª Opção – Gemcitabina + vinorelbina: Síndrome de Sézary refratária ou estágio III / IV

Seis a 8 ciclos a cada 21 dias

Oncology. 2007;73(1-2):130-5

Pacientes < 60 anos » avaliar Mini alo TMO

VI. Leucemia de linfócitos T Grandes Granulares

1) Pacientes assintomáticos e sem citopenias

» Manter observação

2) Pacientes sintomáticos ou com citopenias

Protocolos de Tratamento de Primeira Linha

Fludarabina	40 mg/m ²	VO	D1-D5
--------------------	----------------------	----	-------

1ª Opção – Fludarabina

Reavaliar após 3 ciclos e completar 6 a 8 ciclos.

Protocolos de Tratamento de Segunda Linha

CSA	100 mg 2x dia até 5 mg/kg/dia	VO	Contínuo
------------	-------------------------------	----	----------

1ª Opção – Ciclosporina A: pacientes refratários ou recidivados após fludarabina

Reavaliar após 3 ciclos

» Manter nível sérico entre 100 a 120 ng/ml

» Avaliar função renal (Cr < 2 mg/dl) e repor magnésio

Metotrexate	15 mg/m ²	IM	1 x semana contínuo
--------------------	----------------------	----	---------------------

2ª Opção – Metotrexate: pacientes refratários a CsA e fludarabina ou com contra indicações para estas

Reavaliar após 3 meses

XIII. Neoplasias Hematológicas

2. Linfoma de Hodgkin

CID C81

Doença de Hodgkin

Diagnóstico

- » Para diagnóstico realizar biópsia da lesão alvo para Hematoxilina-Eosina e imunohistoquímica
- » Verificar sorologias para Hepatite B, C e HIV
- » Avaliar função cardíaca por ecocardiograma ou MUGA
- » Avaliar se há lesão superior ou igual a 7,0 cm (Bulky)
- » Exames de Estadiamento incluem: CT pescoço, tórax, abdome e pelve, PET/CT

1.1 Primeira Opção

ABVD

Fármaco	Dose	Via	Dias
ADRIPLASTINA	25 mg/m ²	EV	D1 e D15
BLEOMICINA	10 mg/m ²	EV	D1 e D15
VINBLASTINA	6 mg/m ²	EV	D1 e D15
DTIC	375 mg/m ²	EV	D1 e D15

N.Engl. J Med, 1992. 327:1478-1484

Realizar 4 a 8 ciclos conforme estágio clínico e resposta

1.2 Segunda Opção

GIV

Fármaco	Dose	Via	Dias
IFOSFAMIDA	1500 mg/m ²	EV	D1 a D5
MESNA	20% da dose de IFX antes, 4 e 8 h após	EV	D1 a D5
GEMCITABINA	1000 mg/m ²	EV	D1 e D8
VINOELBINA	25 mg/m ²	EV	D1 e D8

Rev. Bras. Hematol. Hemoter; 2007;29(4)
Haematologica 2007;92(1):35-41

Realizar 1 ciclo a cada 28 dias e encaminhar a TMO autólogo

I.3 Terceira Opção:

ICE modificado

Fármaco	Dose	Via	Dias
IFOSFAMIDA	1500 mg/m ²	EV	D1 a D3
ETOPOSIDE	100 mg/m ²	EV	D1 a D3
CARBOLATINA	5 x AUC	EV	D1

Repetir esquema a cada 21 dias

Blood 2001;97(3):616-623

I.4 Esquema paliativo:

CEM

Fármaco	Dose	Via	Dias
CITOSTAL	100 mg/m ²	VO	D1
ETOPOSIDE	100 mg/m ²	VO	D1 a D3 D21 a D23
METOTREXATE	30 mg/m ²	IM	D1 e D8 D21 e D28

Repetir esquema a cada 42 dias

J Clin Oncol. 2003 Oct 1;21(19):3601-8

I.5 RADIOTERAPIA

Indicações:

- » Bulky (massa ≥ 7 cm, ou razão mediastino/tórax $> 0,33$)
- » Estádios Clínicos I e II sem sintomas sistêmicos: 4 ciclos de QT + radioterapia de campos acometidos I
- » Estádios Clínicos I e II com sintomas sistêmicos ou bulky: 4 a 6 ciclos QT + radioterapia de campos acometidos I
- » Pacientes com estágio clínico IA acometimento cervical alto ou mediastino anterior com contra-indicação a quimioterapia ou intolerantes devido a múltiplas comorbidades: considerar a radioterapia isolada (NCCN clinical practice guidelines v2. 2009).

XIII. Neoplasias Hematológicas

3. Mieloma Múltiplo

CID C90 Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos

I. Exames diagnósticos

- » Eletroforese de proteínas
- » Imunofixação sérica e urinária
- » Proteinúria de 24 horas
- » Aspirado de medula óssea para mielograma, para FISH para Del 17, t(4;14), t(14;16) ou citogenética convencional para pesquisa da deleção 13 e hipodiploidia
- » Raio X de esqueleto.

II. Pacientes candidatos ao Transplante de Medula Óssea autólogo

CTD – 1ª linha, 1ª Opção

Ciclofosfamida	500mg	VO	D1, D8 e D15
Dexametasona	40 mg/dia	VO	D1 - D5 e D14 - D18
Talidomida	100 mg/dia	VO	contínuo

Número de ciclos: 3 a 4 ciclos pré TMO

Leukemia & Lymphoma 2006;47(11) 2335-2338

- » Intervalo dos ciclos: 30 dias
- » Associar: Ondansetron 8mg vo 8/8h D1, D8 e D15
- » Talidomida: monitorizar frequência cardíaca, trombose, neuropatia periférica e autonômica e rash cutâneo
- » Reduzir dexametasona se DM, ICC, Solução, HAS.
- » Realizar profilaxia para TVP

Dexametasona indução (3 fases) – 1ª linha, segunda opção

Dexametasona	40 mg/dia	VO	D1 - D4, D9 - D12, D17 - D20
---------------------	-----------	----	------------------------------

Número de ciclos: 3 a 4 ciclos.

Blood, 80, 887-890, 1992

- » Intervalo dos ciclos: 30 dias.
- » Reduzir dexametasona se DM, ICC, Solução, HAS.

Bortezomibe + dexametasona – 1ª linha e Primeira opção em pacientes com insuficiência renal e/ou FISH apresentando t(4;14), t(14;16) ou citogenética convencional com deleção do cromossomo 13 ou hipodiploidia. Considerar uso em pacientes sem resposta a CTD.

Dexametasona	40 mg/dia	EV/OU	D1, D4, D8, D11
Dexametasona	40 mg/dia	VO	D2, D5, D9, D12

Bortezomibe	1,3 mg/m ² /dia	EV, BOLUS	D1, D4, D8, D11
--------------------	----------------------------	-----------	-----------------

N Eng J Med 2003; 348:2609-2617

- » Associar: Ondansetrona 8 mg EV pré QT no D1, D4, D8 e D11
- » Hidratação com SF 1000 ml EV apenas no ciclo I
- » Número de ciclos: 3 a 4 ciclos pre TMO. Máximo de 8 ciclos
- » Intervalo dos ciclos: 21 dias
- » Bortezomibe: intervalo das doses devem ser rigorosamente de 72 hs, monitorizar função renal, transaminases, neuropatia periférica e hemograma.
- » Reduzir dexametasona se DM, ICC, Soluço, HAS.

Observação: se não obtida resposta após 2 ciclos de bortezomibe e dexametasona será adicionado ciclofosfamida, conforme protocolo abaixo

Dexametasona	40 mg/dia	EV	D1, D4, D8, D11
Dexametasona	40 mg/dia	VO	D2, D5, D9, D12
Bortezomibe	1,3 mg/m ² /dia	EV, BOLUS	D1, D4, D8, D11
Ciclofosfamida	500 mg	VO	D1, D8, D15

Blood 2005; 106:2.549

- » Dose de Dexametasona pode ser reduzida se Diabetes, ICC, Soluço, HAS
- » Associar: Ondansetrona 8 mg EV pré QT no D1, D4, D8 e D11 e VO 8/8hs no D15
- » Hidratação com SF 1000 ml EV apenas no ciclo I
- » Número de ciclos: 3 a 4 ciclos pre TMO
- » Intervalo dos ciclos: 21 dias
- » Bortezomibe: intervalo das doses devem ser rigorosamente de 72 hs, monitorizar função renal, transaminases, neuropatia periférica e hemograma.

» Pacientes com recidiva ou refratário após TMO autólogo

» MM recidiva < 1 ano após ASCT ou refratário

1ª Opção : DTPACE – 1ª linha

Dexametasona	40 mg/dia	VO	D1 - D4
Talidomida	400 mg/dia	VO	CONTÍNUO
Cisplatina	10 mg/m ² /dia	EV, infusão contínua 24 hs	D1 - D4
Doxorrubicina	10 mg/m ² /dia	EV infusão contínua	D1 - D4
Ciclofosfamida	400 mg/m ² /dia	EV infusão contínua	D1 - D4
Etoposide	40 mg/m ² /dia	EV infusão contínua	D1 - D4

Número de ciclos: 4 a 6 ciclos

JCO, 21:2732-39, 2003

Número de ciclos:

- » Intervalo dos ciclos: a cada 4 a 6 semanas ou neutrófilos > 1000/mm³ e plaquetas > 100.000/mm³. Se toxicidade não hematológica ≥ grau 3, adiado adiar próximo ciclo até toxicidade ≤ 2 e reduzir próximas doses em 25 a 50%. As doses diárias de cisplatina, ciclofosfamida e etoposide são diluídas em 1 litro de SF. A doxorrubicina é administrada separadamente em SG 5%. Administrar via catéter venoso central.

» Reavaliar após 2 ciclos: se redução do pico monoclonal \geq a 50% avaliar encaminhamento para TMO mini-alogênico. Paciente não candidatos a TMO mini-alogênico manter tratamento até no máximo 6 ciclos.

III. Pacientes não candidatos ao Transplante de Medula Óssea autólogo

1ª linha, 1ª Opção: MDT

Melfalano	10 mg/m ² /dia	VO	D1 - D4
Dexametasona	20mg/dia	VO	D1 - D4
Talidomida	100 mg/dia	VO	Contínuo

Medical Oncology 17, 219-226, 2002.

9 ciclos:

- » Dose de dexametasona pode ser reduzida se Diabetes, ICC, Solução, HAS
- » Talidomida: monitorizar frequência cardíaca, trombose e neuropatia periférica e autonômica.
- » Melfalano: monitorizar com hemograma (ajuste de dose para manter neutrófilos acima de 1500/mm³) e função renal.
- » Profilaxia para TVP

1ª linha 2ª Opção : CTD

Ciclofosfamida	150 mg 12/12 hs - Dose total	VO	D1 - D5
Dexametasona	20 mg/dia	VO	D1 - D5; D14 - D18
Talidomida	100 mg/dia	VO	D1 - D5; D14 - D18

Hematol J, 2004;5(2):112-7

- » Ondansetron 8mg vo 8/8h D1 a D5
- » Número de ciclos: máximo 9
- » Intervalo dos ciclos: 30 dias
- » Talidomida: monitorizar frequência cardíaca, trombose e neuropatia periférica e autonômica

1ª Opção: Bortezomibe + dexametasona – 1ª linha e Primeira opção em pacientes com insuficiência renal e/ou FISH apresentando t(4;14), t(14;16) ou citogenética convencional com deleção do cromossomo 13 ou hipodiploidia.

Dexametasona	20 mg/dia	EV	D1, D4, D8, D11
Dexametasona	20 mg/dia	VO	D2, D5, D9, D12
Bortezomibe	1,3 mg/m ² /dia	EV, BOLUS	D1, D4, D8, D11

N Eng J Med 2003; 348:2609-2617

- » Associar: Ondansetrona 8 mg EV pré QT no D1, D4, D8 e D11
- » Hidratação com SF 1000 ml EV apenas no ciclo 1
- » Número de ciclos: 3 a 4. Máximo de 8 ciclos.
- » Intervalo dos ciclos: 21 dias
- » Bortezomibe: intervalo das doses devem ser rigorosamente de 72 hs, monitorizar função renal, transaminases, neuropatia periférica e hemograma.

Se não obtida resposta após dois ciclos, será acrescentado ciclofosfamida, conforme protocolo abaixo

Dexametasona	20 mg/dia	EV	D1, D4,D8,D11
Dexametasona	20 mg/dia	VO	D2, D5, D9,D12
Bortezomibe	1,3 mg/m ²	EV, BOLUS	D1, D4, D8, D11
Ciclofosfamida	500 mg	VO	D1, D8,D15

Blood 2005; 106:2.549

- » Dose de Dexametasona pode ser reduzida se Diabetes, ICC, Solução, HAS
- » Associar: Ondansetrona 8 mg EV pré QT no D1, D4, D8 e D11 e VO 8/8hs no D15
- » Hidratação com SF 1000 ml EV apenas no ciclo I
- » Número de ciclos: 8 ciclos
- » Intervalo dos ciclos: 30 dias
- » Bortezomibe: intervalo das doses devem ser rigorosamente de 72 hs, monitorizar função renal, transaminases, neuropatia periférica e hemograma.

IV.Tratamento adjuvante- Doença óssea

Pacientes com lesões Líticas, fraturas e/ou fraturas compressivas por osteopenia.

1ª Opção : Ácido Zoledrônico

Pamidronato	90 mg/dia	EV	Aplicação mensal - Infusão em 3 horas
--------------------	-----------	----	---------------------------------------

JCO, 25:2464-72, 2007

- » Máximo de 24 ciclos
- » Se indicada a medicação após os 24 ciclos, prescrever aplicação trimestral
- » Avaliação odontológica pré tratamento
- » Monitorização: função renal, cálcio sérico e microalbuminúria

XIII. Neoplasias Hematológicas

4. Leucemia Mielóide Aguda

CID C92.0

Leucemia Mielóide Aguda

I. Exames diagnósticos

- » Mielograma
- » Imunofenotipagem painel para leucemia aguda de medula óssea ou sangue periférico
- » Citogenética de medula óssea ou sangue periférico
- » Amostra de medula óssea ou de sangue periférico para exames de biologia molecular para pesquisa de FLT3, PML-RARA, bcr-abl e outros marcadores de acordo com o subtipo de leucemia.

II. Protocolo 1ª Linha para LMA M0, M1, M2, M4, M5, M6, M7

Pacientes < 60 anos; Fração de Ejeção normal; ECOG 0-2

(modificado do Mayer et al., NEJM, 331: 896-90, 1994)

Indução – Esquema D3A7 (até dois ciclos)

Fármaco	Dose	Via	Dias
Daunorrubicina (DRM)	60mg/m ²	EV	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV infusão contínua	D1 a D7

Alternativa: Esquema I3A7

Fármaco	Dose	Via	Dias
Idarrubicina (IDA)	12mg/m ²	EV	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV infusão contínua	D1 a D7

» Mielograma no D14: se blastos >5% ou celularidade >20% na BMO: iniciar 2º ciclo. Se blastos <5% ou BMO hipocelular: aguardar e realizar mielograma no D30 ou quando começar a recuperar contagem de sangue periférico.

» Administrar G-CSF 5 mcg/Kg/dia pós esquema de indução nos neutropênicos febris

Se RC : iniciar consolidação,

Se RP : 2º ciclo idêntico ao 1º e realizar mielograma após.

Profilaxia SNC: Ara-C 60mg + Dexametasona 2mg IT no dia 30

» Se infiltrado realizar LCR semanal com ARA-C + Dexametasona até clarear e após + 2.

Observações:

» Reduzir dose de DRM se:

» BT 1,2-3,0mg/dl: 75% dose

- » BT >3,0mg/dl: 50% dose
- » Se creatinina sérica > 3,0mg/dl: 50% dose

Consolidação (4 ciclos)

Fármaco	Dose	Via	Dias
Citarabina (Ara-C)	3000 mg/m ²	EV em 3h. 12/12h (6 doses)	D1, D3 e D5

- » 4 ciclos c/ 28 dias ou 1 semana após recuperação medular : (N ≥ 1500/mm³ e plaquetas ≥ 100.000/mm³)
- » Utilizar colírio de metilcelulose 2/2h
- » Realizar mielograma c/ 2 ciclos
- » As doses de ARA-C HD durante consolidação deverão ser modificadas da seguinte forma:

A) subtrair 1 dose de ARA-C HD no ciclo seguinte se:

- 1) recuperação medular >28 dias
- 2) erupção cutânea maculo-papular e/ou descamação de pele
- 3) fotofobia ou conjuntivite sem melhora com esteróides oftálmicos
- 4) diarreia >4 episódios/dia
- 5) TGO, TGP ou FA > 4 x valor normal
- 6) BT >3mg/dl

B) diminuir todas as doses de ARA-C HD para 400mg/m² se:

- 1) ataxia cerebelar (modificação da escrita ou sinais precoces)
- 2) confusão mental
- 3) outras manifestações neurológicas leves não associadas a uso de antieméticos

C) suspender ARA-C HD se lesão neurológica grave ou persistente

Manutenção (6 ciclos)

Meses 1; 3 e 5 – POMP

Meses 2; 4 e 6

Fármaco	Dose	Via	Dias
6mercaptopurina (6MP)	70 mg/m ²	VO	D1 a D5
Vincristina (VCR)	1.4mg/m ²	EV	D1
Metotrexate (MTX)	30 mg/m ²	EV	D1
Prednisona (PRD)	60 mg/m ²	VO	D1 a D5

Obs: durante manutenção realizar mielograma cada 3 meses.

Fármaco	Dose	Via	Dias
Citarabina (Ara-C)	100 mg/m ²	SC/ IM 12/12h	D1 a D5
6 tioguanina (6TG)	100 mg/m ²	VO 12/12h	D1 a D5

Considera-se remissão completa: MO normal <5% blastos, N ≥ 1500/mm³ e plaquetas. ≥ 100.000/mm³

- » Pacientes primariamente refratários a este protocolo, <50 anos e boas condições clínicas deverão ser encaminhados para TMO alogênico.

III. Protocolo 1ª Linha para LMA M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7

Pacientes 61-65 anos; Fração de ejeção normal, ECOG 0-2, não secundária a SMD.

(modificado do Rowe; Leukemia, 14: 480-87, 2000)

Indução – Esquema M3A7

Fármaco	Dose	Via	Dias
Mitoxantrona (MTZ)	12 mg/m ²	EV	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	100 mg/m ²	EV infusão contínua	D1 a D7

» Mielograma no D14: se blastos >5% ou celularidade >20% na BMO: iniciar 2º ciclo. Se blastos <5% ou BMO hipocelular: aguardar e realizar mielograma semanal.

Se RC : iniciar consolidação,

Se RP : 2º ciclo idêntico ao 1º e realizar mielograma após.

» G-CSF: 5µg/kg/d a partir do D8 até N>1500/mm³

» Profilaxia SNC:ARA-C 60mg + Dexta 2mg IT no dia 30.

Se infiltrado realizar LCR semanal + ARA-C + Dexta até clarear e após +2.

Consolidação

Fármaco	Dose	Via	Dias
Citarabina (Ara-C)	1500 mg/m ²	EV em 3h. 12/12h (6doses)	D1, D3 e D5

» 2 ciclos cada 28 dias ou 1 semana após recuperação medular.

» Utilizar colírio de metilcelulose 2/2h

» G-CSF: 5µg/kg/d a partir do D6 até N>1500/mm³

» As doses de ARA-CHD durante consolidação deverão ser modificadas da seguinte forma:

A) subtrair 1 dose de ARA-C HD no ciclo seguinte se:

- 1) recuperação medular >28 dias
- 2) erupção cutânea maculo-papular e/ou descamação de pele
- 3) fotofobia ou conjuntivite sem melhora com esteróides oftálmicos
- 4) diarreia >4 episódios/dia
- 5) TGO,TGP ou FA > 4 x valor normal
- 6) BT>3mg/dl

B) diminuir todas as doses de ARA-CHD se:

- 1) ataxia cerebelar (modificação da escrita ou sinais precoces)
- 2) confusão mental
- 3) outras manifestações neurológicas leves não associadas a uso de antieméticos

C) suspender ARA-C HD se: Lesão neurológica severa ou persistente

Manutenção

Meses 1;3 e 5 (POMP)

Fármaco	Dose	Via	Dias
6-mercaptopurina (6MP)	70 mg/m ²	VO	D1 a D5
Vincristina (VCR)	1.4mg/m ²	EV	D1
Metotrexate (MTX)	30 mg/m ²	EV	D1
Prednisona (PRD)	60 mg/m ²	VO	D1 a D5

Meses 2; 4 e 6 (Ara-C + 6-TG)

Fármaco	Dose	Via	Dias
Citarabina (Ara-C)	100 mg/m ²	SC/ IM 12/12h	D1 a D5
6-tioguanina (6TG)	100 mg/m ²	VO 12/12h	D1 a D5

Obs: durante manutenção realizar mielograma cada 3 meses.

IV. Protocolo 1ª Linha para LMA M3 (Promielocítica Aguda)

(Fenaux et al, modificado.- Blood, 4:1192-1200, 1999)

Indução

Se leucócitos < 5.000/mm³ (baixo ou intermediário risco) e < 65 anos

Fármaco	Dose	Via	Dias
Ácido all-trans-retinóico (ATRA)	45 mg/m ²	VO dividido em 2 tomadas por dia	D1 a D90 se necessário
Daunorrubicina (DRM)	60mg/m ²	EV em 1h 1x/dia	D3 a D5
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV em infusão contínua	D3 a D9

Alternativa:

Fármaco	Dose	Via	Dias
Ácido all-trans-retinóico (ATRA)	45 mg/m ²	VO dividido em 2 tomadas por dia	D1 a D90 se necessário
Idarrubicina (IDA)	12 mg/m ²	EV em 1h 1x/dia	D3 a D5
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV em infusão contínua	D3 a D9

Se leucócitos > 5.000/mm³ (alto risco), independente da idade

Fármaco	Dose	Via	Dias
Ácido all-trans-retinóico (ATRA)	45 mg/m ²	VO dividido em 2 tomadas por dia	D1 a D90 se necessário
Daunorrubicina (DRM)	60mg/m ²	EV em 1h 1x/dia	D1 a D5
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV em infusão contínua	D1 a D7

Alternativa:

Fármaco	Dose	Via	Dias
Ácido all-trans-retinóico (ATRA)	45 mg/m ²	VO dividido em 2 tomadas por dia	D1 a D90 se necessário
Idarrubicina (IDA)	12mg/m ²	EV em 1h 1x/dia	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV em infusão contínua	D1 a D7

Pacientes > 65-75 anos

Fármaco	Dose	Via	Dias
Ácido all-trans-retinóico (ATRA)	45 mg/m ²	VO dividido em 2 tomadas por dia	D1 a D90 se necessário

Se atingir remissão completa:

Fármaco	Dose	Via	Dias
Daunorrubicina (DRM)	60 mg/m ²	EV em 1h 1x/dia	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV em infusão contínua	D1 a D7

Alternativa:

Fármaco	Dose	Via	Dias
Idarrubicina (IDA)	12 mg/m ²	EV em 1h 1x/dia	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV em infusão contínua	D1 a D7

» Reavaliação com mielograma no D30. Se MO < 5% de blastos, aguardar critérios de remissão completa. Assim que RC (plaq > 100.000 e neutrófilos > 1.000), seguir para consolidação (manter ATRA até início da consolidação). Se MO hipocelular porém com < 5% de blastos, manter ATRA até 90 dias e ir reavaliando com mielograma semanal.

» Profilaxia SNC: Ara-C 60 mg + dexametasona 2mg IT após RC. Se infiltração do SNC, aplicar semanalmente até clarear; após, consolidar com mais 2 aplicações.

Consolidação

- » Pacientes < 65 anos: 2 ciclos
- » Pacientes > 65 anos: realizar somente o 2º ciclo

1º Ciclo: idêntico à indução (DRM + Ara-C ou IDA + Ara-C), sem ATRA.

2º Ciclo:

Fármaco	Dose	Via	Dias
Daunorrubicina (DRM)	45 mg/m ²	EV em 1h 1x/dia	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	1000 mg/m ²	EV 1x/dia	D1 a D4

Manutenção (24 meses)

Fármaco	Dose	Via	Meses
ATRA	45 mg/m ²	VO diário	D1 a D15 a cada 3 meses
6 mercaptopurina (6MP)	90 mg/m ²	VO diário	24 meses
Metotrexate (MTX)	15 mg/m ²	VO/IM semanal	24 meses

Observações:

1 - Se ocorre Síndrome do ATRA (febre não explicada, aumento de peso, infiltrado pulmonar intersticial, derrame pleural e/ou pericárdico, insuficiência respiratória, insuf. renal) suspender ATRA e iniciar Dexametasona 10mg EV 12/12 horas x 3 ou mais dias até resolução dos sintomas.

Se o quadro clínico remite reiniciar ATRA 75% da dose inicial, aumentar gradualmente a dose até 100% em 3 a 5 dias.

2 - PCR para PML/RAR@ deve ser feito em amostras de medula óssea a cada 3 meses a partir da RC até 2 anos. Após, colher semestralmente até 5 anos e após, anualmente. Hemograma e bioquímica (com eletrólitos, função hepática e renal) devem ser feitos mensalmente até 2 anos, após semestralmente até 5 anos, posteriormente anualmente.

3 - Se o PCR para PML-RAR@ mantiver-se positivo após 3 meses da data do diagnóstico, ou tornar-se positivo após ter sido negativo, deve ser repetido em 2 semanas. Se confirmado, trata-se de falência ou recaída molecular. Reiniciar então reindução e avaliar TMO alogênico.

Tratamento de suporte:

1 - Concentrado de plaquetas irradiadas: manter >50.000/mm³ até desaparecimento da coagulopatia.

2 - Plasma fresco se INR > 1,5 e/ou sangramento

3 - Crioprecipitado se fibrinogênio < 100 e/ou sangramento

V. Protocolo 2ª Linha para tratamento LMA M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7

Protocolo FLAG

Pacientes < 55 anos, ECOG 0-2, recidiva precoce (até 12 meses após RC) ou refratário a 1 ou 2 ciclos de indução de 1ª linha. 2ª linha para LMA secundária a SMD com cariótipo normal.

Fármaco	Dose	Via	Dias
Fludarabina (FDR)	30 mg/m ²	EV em 50 minutos	D1 a D5
Citarabina (Ara-C)	2000 mg/m ²	EV em 4 h. (Infundir após 3h do fim da Fludara)	D1 a D5
G-CSF	5µg/kg	Iniciar no dia anterior à QT	D0 até neutrófilos >500/mm ³

» Utilizar colírio de metilcelulose 2/2h desde o início até 24h após a administração de Ara-C altas doses

» Se RC, encaminhar para TMO alogênico

» Se remissão parcial, realizar mais um ciclo

VI. Protocolo 3ª Linha para tratamento LMA M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7

Protocolo MEC

Pacientes < 65 anos, ECOG 0-2 e recidiva precoce

(Amadori et al. JCO, 9: 1210-14, 1991)

Indução

Fármaco	Dose	Via	Dias
Etoposide (VP-16)	80 mg/m ²	EV em 1 h.	DI a D6
Citarabina (Ara-C)	1000 mg/m ²	EV em 6 h (Infundir imediatamente após VP16)	DI a D6
Mitoxantrona (MTZ)	6 mg/m ²	EV em 1 hora (Iniciar 3h após o fim do Ara-C)	DI a D6
Citarabina (Ara-C)	60 mg	IT	D15
Dexametasona (Dx)	2mg	IT	D15

Precauções:

Aplicar Colírio de Metilcelulose 1 gota em cada olho de 2 em 2 horas durante todo o ciclo de QT.

Observação:

Vepeside (VP16) diluir cada 1mg do fármaco em 1ml de SF 0.9%.

Consolidação

Idêntica à indução, porém durante 4 dias.

Se 2ª RC e < 50 anos: Encaminhar para TMO alogênico.

Se não tiver doador HLA idêntico ou > 50anos :TMO autólogo

Manutenção (a ser realizada enquanto aguarda o TMO)

Meses 1, 3, 5: POMP:

Fármaco	Dose	Via	Dias
6mercaptopurina (6MP)	70 mg/m ²	VO	DI a D5
Vincristina (VCR)	1.4mg/m ²	EV	DI
Metotrexate (MTX)	30 mg/m ²	EV	DI
Prednisona (PRD)	60 mg/m ²	VO	DI a D5

Meses: 2, 4, 6:ARA-C + 6TG

Fármaco	Dose	Via	Dias
Citarabina (Ara-C)	100 mg/m ²	SC/ IM 12/12h	DI a D5
6-tioguanina (6TG)	100 mg/m ²	VO 12/12h	DI a D5

Durante manutenção realizar hemograma mensal, mielograma cada 3 meses.

VII. Protocolo para tratamento da LMA em RECIDIVA TARDIA - M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7

Pacientes <65 anos, ECOG 0-2

(Berman et al., Blood, 77: 1666-1674)

Reindução (2 ciclos)

Fármaco	Dose	Via	Dias
Idarubicina (IDA)	12 mg/m ²	EV	D1 a D3
Citarabina (Ara-C)	200 mg/m ²	EV (inf.cont.)	D1 a D7

- » Mielograma no D14: se blastos >5% ou celularidade >20% na BMO: iniciar 2º ciclo. Se blastos <5% ou BMO hipocelular: aguardar e realizar mielograma semanal.
- » Se RC : encaminhar para TMO ALOGÊNICO se < 50 anos.
- » Se RP : 2º ciclo e realizar mielograma após. Se RC após 2o ciclo e < 50 anos TMO alogênico
- » Se não tiver doador HLA compatível ou > 50 anos: TMO AUTÓLOGO.

VIII. Protocolo para tratamento da LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (NÃO M3) IDOSOS OU PALIATIVO

Pacientes > 65 anos ou < 65 anos

sem possibilidade de inclusão nos protocolos de QT intensiva.

1ª Linha para pacientes com CTG de não alto risco

Fármaco	Dose	Via	Dias
Ara-C	20 mg	SC 12/12h	D1 a D10 (20 doses)

- » Repetir o ciclo a cada 4 a 6 semanas, total de 4 ciclos
- » Se leucócitos > 30 000 realizar citorredução com hidroxiuréia antes de iniciar o protocolo
- » Critério de exclusão: transaminases e/ou bilirrubinas > 2x o valor da normalidade

2ª Linha e/ou leucocitose >20.000

Fármaco	Dose	Via	Dias
Hidroxiureia (HU)	500 mg-2.5g	VO	Diário
Etoposide (VP-16)	100mg	VO	Diário

3ª Linha com leucócitos < 20.000

Fármaco	Dose	Via	Dias
Talidomida	50 a 100mg	VO	Diário

Associar AAS 100 mg/dia

* Idade entre 55 e 75 anos com ECOG > 2 e/ou comorbidades importantes

IX - Monitorização e considerações terapêuticas gerais

O objetivo final da terapia deveria ser a erradicação do clone leucêmico e restabelecimento da hemopoese normal. Com esta finalidade o tratamento da LMA se divide em duas grandes etapas :

a. Indução da remissão completa.

Objetivo: restaurar a hematopoese normal caracterizada no sangue periférico por ausência de blastos, níveis normais de plaquetas, neutrófilos e hemoglobina; MO com <5% de mielo-blastos, sem bastonete de Auer.

b.Tratamento pós- remissão.

Objetivo: erradicar o clone leucêmico.

Indução da remissão completa

É um procedimento que deve ser feito com o paciente internado, requer serviço especializado e profissionais com experiência no tratamento de pacientes leucêmicos.

Nesta etapa do tratamento deverá:

- » Evitar a síndrome de lise tumoral
- » Tratar processos infecciosos bacterianos , fúngicos e eventualmente virais agressivamente
- » Terapia de suporte com hemocomponentes para manter nível de hemoglobina com a qual o paciente se sinta confortável ($> 8\text{g/dl}$), manter número de plaquetas $> 10.000 \times \text{mm}^3$ se paciente estiver afebril, $> 20.000 \times \text{mm}^3$ se febril/infectado ou hipertenso não controlado, com exceção da LMA M3 onde o número de plaquetas deve ser mantido $> 50.000 \times \text{mm}^3$
- » Utilizar hemocomponentes irradiados e leucodepletados.As unidades de plaquetas devem ser obtidas por aférese.
- » terapia antileucêmica específica
- » Após RC, deve-se colher mielograma a cada 3 meses nos 3 primeiros anos após o tratamento e a cada 6 meses no quarto e quinto anos. Após, anualmente. Colher mielograma também sempre que suspeita de recidiva (citopenias inexplicadas, blastos em SP, etc.)

CONTRAINDICAÇÕES: não há contraindicações absolutas, sim relativas: cuidado com administração de quimioterápicos em pacientes com insuficiência renal, cardíaca ou hepática. Para isso são realizados exames de laboratório previamente ao início da QT.

Exames de laboratório

- » Bioquímica completa: Uréia, Creatinina, sódio, potássio, bilirrubinas totais e frações , DHL, TGO, TGP, Fosfatas alcalina, gama-GT , exame parasitológico de fezes com Kato-Katz), ácido úrico, cálcio, fósforo, Magnésio.
- » Tipagem HLA do paciente e dos seus irmãos
- » Urina tipo I
- » Sorologia completa: hepatites A, B, C, HIV, HTLV, Chagas, Varicela, CMV, Toxoplasmose.
- » Citogenética, Fish, PCR 15;17 (morfologia M3), FLT3, PCR para BCR/ABL (aspirado de medula óssea)
- » Pacientes com morfologia de LMA M2 ou M4 variante eosinofílica colher PCR para AML/ETO (RUNX1/RUNX1) ou CBFb/MYH11, respectivamente. (MO)
- » Nos pacientes com t (8;21) -RUNX1/RUNX1, t (16;16) ou inv (16) - CBFb/MYH11 sollicitar pesquisa de mutação do c-Kit (MO)
- » Rx de Tórax F e P
- » Ultrassom de abdome
- » Ecocardiograma ou MUGA
- » Coagulograma completo

X. Considerações sobre transplante de medula óssea em LMA

» O transplante de medula óssea alogênico aparentado HLA “full-match” é recomendado em primeira remissão completa para:

» pacientes com menos de 55 anos e sem comorbidades importantes (ECOG 0-2), com citogenética de alto risco. Considerar pacientes jovens com citogenética de risco intermediário (exceto com mutação do NPM-1 e com FLT3-ITD negativo). Considerar também pacientes com mutação do FLT3-ITD, LMA secundária a mielodisplasia, LMA com displasia multilineagem ou LMA secundária a terapêutica.

» pacientes com menos de 55 anos e sem comorbidades importantes que necessitaram de 2 ciclos de indução para atingir remissão completa, independente da citogenética.

» Pacientes com menos de 55 anos e sem comorbidades importantes (ECOG 0-2) com refratariedade primária aos esquemas de indução de 1ª linha ou que apresentaram recidiva precoce ou tardia também tem indicação de TMO alogênico aparentado. Considerar TMO não-aparentado ou autólogo na ausência de doador.

» O transplante de medula óssea alogênico não-aparentado é considerado para pacientes com menos de 50 anos, sem comorbidades importantes (ECOG 0-1), em primeira remissão completa em casos de citogenética de alto risco ou necessidade de 2 ciclos de indução para atingir RC.

» O transplante de medula óssea autólogo é indicado como alternativa à terapia de consolidação em casos de contra-indicação à QT (por exemplo toxicidade ou efeitos adversos ao Ara-C altas doses).

» Considerar TMO autólogo em 2ª RC na ausência de doador aparentado.

XIII. Neoplasias Hematológicas

5. Leucemia Linfóide Aguda

CID C91

I. Exames diagnósticos

» Mielograma,

» Imunofenotipagem painel para leucemia aguda de medula óssea ou sangue periférico,

» Citogenética de medula óssea ou sangue periférico a

» Amostra de medula óssea ou de sangue periférico para exames de biologia molecular para pesquisa de bcr-abl e outros marcadores de acordo com o subtipo de leucemia

II. Estratificação de risco e fatores prognósticos

Com base nos fatores de risco (tabela 5), o protocolo GMALL 07/03 classifica os pacientes em três grupos: risco padrão (RP), alto risco (AR) e muito alto risco (MAR). Os pacientes de AR e MAR devem realizar TMO alogênico após a Consolidação I (1ª remissão).

Tabela 5. Estratificação de risco e fatores prognósticos (GMALL 07/03)

Estratificação I (Fatores de risco)		
Linhagem B	Linhagem T	
RC>D2 6 (só no D46, após Indução II)		Alto risco(AR)
Leucocitose>30.000/mm3		
LLA pró-B	LLA-T precoce (pró e pré-T)	
T(4;11)/LLA1-AF4	LLA-T madura	
CTG complexa*	CTG complexa*	
T(9;22)/BCR-ABL		Muito alto risco (MAR)
Nenhum dos acima	Nenhum dos acima (LLA tímica)	Risco padrão (RP)
Estratificação II (DRM)		
Avaliação intermediária: D71 a 16ª semana		
$\geq 2 \times \text{DRM} > 10^{-4}$		Alto risco antecipado (AR)
Avaliação Final: (ao final do primeiro ano de tratamento)		
D71	16ª a 52ª semana	
DRM>10-4	$\geq 2 \times \text{DRM} > 10^{-4}$ ou sem queda $2 \times$ consecutivas <10-4	Alto risco (DRM-AR)
Não foi possível ou inconclusiva		Risco intermediário (DRM-RI)
após D71 DRM <10-4 e negativa na 52ª semana		Baixo risco (DRM-BR)

* Definição: ≥ 3 aberrações e pelo menos uma aberração estrutural (são excluídos: hiperdiploidia (>50 cromossomos), t(9;22), aberração 11q23, t(10;14), t(1;19), 8q24, t(14;18) ou t(11;14)).

III. Tratamento

Atenção:

Adaptações: Realizamos a seguintes adaptações devido à indisponibilidade em nosso serviço no momento de algumas medicações do protocolo original:

1. Substituímos vindesina 3mg/m² por vimblastina 6mg/m²
2. Substituímos pegasparginase (Oncaspar®) 1.000UI/m²/dose no D20 da Indução I por L-asparaginase (Elspar®) 7.000UI/m²/dose em 5 doses (D17, D19, D21, D23 e D25) da Indução I.
3. Substituímos pegasparginase (Oncaspar®) 500UI/m²/dose no D2 e D16 das Consolidações II, III e VI por L-asparaginase (Elspar®) 10.000UI/m²/dose no D2 e D16 das mesmas Consolidações (dose semelhante era adotada no GMALL 05/93)
4. Na falta de tenoposide (100mg/m² em D1 a D5), substituir por etoposide 60mg/m² em D1 a D5 da Consolidação IV.
5. Como não dispomos de anfotericina BVO no Brasil e a candidemia tem baixa prevalência em nossos pacientes não faremos uso dessa medicação profilaticamente.
6. Adriamicina 50mg/m² ou Idarrubicina 10mg/m².

Assim que as medicações originais estiverem disponíveis, serão prontamente adotadas.

IV. Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão:

- » Pacientes com diagnóstico recente de LLA, virgens de tratamento.
- » Idade: 15 a 65* anos (*55 a 65 anos quando biologicamente jovens).

Exclusão:

- » Pacientes <15 anos e >65 anos.
- » Complicações graves decorrentes da leucemia ou doenças secundárias.
- » Insuficiência renal não causada pela leucemia
- » Insuficiência cardíaca e renal crônica
- » Doenças pulmonares crônicas obstrutivas ou restritivas
- » Infecção por HIV que não permitem o tratamento dos pacientes com quimioterapia intensificada
- » Doença psiquiátrica grave que não permita compreensão e cooperação do paciente.
- » Tratamento prévio com citostáticos (há >7 dias)
- » LLA-B madura (burkitt-like).
- » Recidiva tardia de LLA da infância.
- » Gravidez.
- » Doenças psiquiátricas graves ou outras situações que não permitem que o paciente compreenda as explicações ou não garantam sua cooperação durante o tratamento.
- » Participação em outro estudo clínico, que possa interferir na terapia em questão.

Tratamento da LLA Ph-negativo (15 a 65 anos)

(GMALL 07/2003)

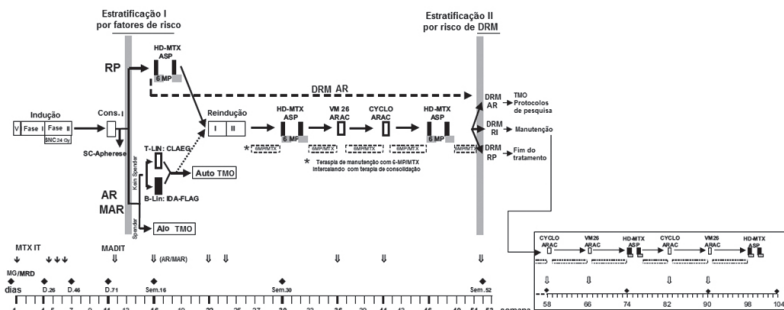


Figura 1. Esquema completo de tratamento para LLA adaptado do Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.

Estratificação de Risco: RP,AR ou MAR.(vide página 4)

Mielograma com coleta de imunofenotipagem, PCR (translocações mais comuns e BCR-ABL P190 e P210) e CTG no D0

OBS: O resultado do BRC-ABL deve estar pronto em no máximo 7 dias.

OBS2: GCSF sempre que $N < 500$ até $N > 1000$ (por 2 dias).

OBS3: Profilaxia com levofloxacina VO e anfotericina B VO sempre se $N < 500$. Manter SMZ+TMP profilático durante todo o tratamento.

PARA TODOS OS PACIENTES CONTACTAR RADIOTERAPIA NO INÍCIO DA PRÉ-FASE/INDUÇÃO I PARA PROGRAMAR RDT SNC

PARA TODOS OS PACIENTES PEDIR HLA DOS IRMÃOS E PAIS AO DIAGNÓSTICO

Se leucócitos ≥ 25.000 , iniciar pela pré-fase, se leucócitos < 25.000 iniciar pela indução I

Se LCR infiltrado realizar MADIT 2-3x/semana até 2 resultados negativos, em seguida LCR conforme protocolo

Pré-fase: (1ª semana) – MTX(IT)/Dexa/Ciclo. Todos os pacientes com $L > 25.000$.

Metotrexate	15mg	IT	Pré-QT	DI
Dexametasona	10mg/m ² /d	VO	3x/d	D1-D5
Ciclofosfamida SF 0,9%	200mg/m ² 250mL	IV	1h	D3-D5
Mesna	40mg/m ²	IV	0, 4 e 8h pós-início CTX em D3-D5	
SF 0,9%+ Bic.Na 8,4%	2000mL+80mEq/d	IV	24h	D1-D5 (pH urina >7,4)
GCSF	5ug/Kg/d	SC	1x/d	\geq D1 se $L < 500$
Metoclopramida	50mg	VO/IV	30' pré-CTX	D3-D5
Alopurinol	300mg	VO	1x/d	D1-D5
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	D1-D5
Omeprazol	20mg	VO	Cedo	D1-D5
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	A partir do D1
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	se $N < 500 > 10$ dias

Adaptado do Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.
Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

* Não disponível no Brasil via oral.

Controle: HMG, Eletrólitos, Uréia e Creatinina, Clearance de creatinina, ácido úrico, DHL, balanço hídrico, enzimas hepática. Monitorização de lise tumoral. Atrasar punção LCR se blastos elevados em SP.

Indução I: (1ª a 3ª semana) – Dexa/VCR/DNR/ASP. Todos os pacientes.

Dexametasona	10mg/m ² /d	VO	3x/d	D6-D7; D13*-D16
Daunorubicina** SF 0,9%	45mg/m ² (30mg/m ² >55a) 100mL	IV	1h	D6-D7 D13*-D14
Vincristina**	2mg (1mg >65a)	IV	Bolus	D6, D13*, D20

Mielograma				D11
PEG-Asparaginase** SF 0,9%	1.000U/m ² (500U/ m ² >55a) 100mL	IV	2h	D20
Controle sérico aspar				D20, D26 e D32
GCSF	5ug/Kg	SC	1x/d	L<500 até L>1000 2d
SF 0,9%	1.000mL	IV	4h	15'pré-QT D6-D7;D13*- D14
SF 0,9%	500mL	IV	2h	15' pré-QT D20
Metoclopramida	50mg	IV	15min	pré e 4h-pós QT D20
Ondansetron	8mg	IV	Bolus	15'pré-QT D6-D7;D13*- D14
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até L>500
Omeprazol	20mg	VO	Cedo	Contínuo
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	profilático
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	N<500 por >10d até N>1000

Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.

Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

* Iniciar D13 se N>500, atrasar no máximo 1 semana. Se RC ou RP no D11 e N<500, associar GCSF e atrasar até 1 semana o início da QT. Se não houver RC/RP ou se progressão a terapia deve continuar.

** Ajuste de dose e cuidados: PEG-ASP: vide anexo 2 e vide equivalência para o L-aspar se necessário. DNR: vide anexo 3. VCR: vide anexo 3.

Controle: Hemograma, eletrólitos, amilase, lipase, bilirrubinas total e frações, transaminases, monômeros fibrina. Durante Asparaginase: TAP; TTPa, Fibrinogênio, ATIII. Se citopenia durante Radioterapia, interromper todas as drogas da QT e seguir com RDT.

Se RC após Indução I: fazer RDT do SNC (A) durante a indução II

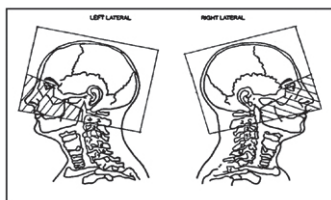
Se não há RC após a indução I, fazer indução II e só após, a RDT do SNC

Com ou sem RC, se LCR infiltrado realizar RDT durante a indução II

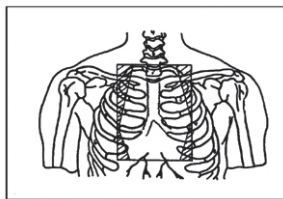
A consolidação I inicia-se pelo menos 4 semanas após a RDT

TC de tórax no D26 e D46 se LLA T com tumor mediastinal ao diagnóstico

Se massa mediastinal residual >2cm fazer RDT mediastinal (B) após a Indução II



A. RDT do SNC.



B. RDT mediastinal.

Indução II: (4ª a 7ª semanas) – MTXIT/ARAC/CICLO/6-MP.Todos os pacientes.

Metotrexate	15mg	IT	Plaq>20.000	D28, D35, D42
6-MP*	60mg/m ²	VO		D26-D46
Ciclofosfamida SF 0,9%	1.000mg/m ² 500mL	IV	1h	D26 e D46
ARA-C SF 0,9%	75mg/m ² 250mL	IV	1h	D28-D31, D35-D38, D42-D45
Mesna	200mg/m ²	IV bolus	0, 4h e 8h pós-CTX iniciar	D26 e D46
GCSF	5ug/Kg	SC	1x/d (manhã)	até L>1000
Radioterapia (LLA-T)	24 Gy	mediastino	massa≥2cm (TC)	D26 e D46
Radioterapia	24 Gy	SNC		D26 a D46
Mielograma			DRM	D26 e D46
SF 0,9%	1000mL	IV	4h	D26 e D46
Dexametasona	8mg	IV bolus	15'pós-CTX em 15'	D26 e D46
Ondansetron	8mg	IV bolus	15' pré-QT	D26, D28-D31, D35-D38, D42-D45
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Alopurinol			1x/d	S/N
Omeprazol	20mg	VO	1x/d (cedo)	Contínuo
Metoclopramida	50mg	IV	15min	S/N
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Levofloxacina	500mg	VO	1x/dia	até N>500
Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003. Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.				
* Se em uso de alopurinol reduzir 1/3 da dose. Se citopenias prologadas atrasar tratamento, evitar reduzir doses.				

Controle: Hemograma, eletrólito, enzimas hepáticas, glicemia, coagulograma, Uréia e Creatinina, Clearance de creatinina, ácido úrico, monitoramento da asparaginase em D26 e D32. RDT: dose total 24 cGy (1,8 até 2 Gy, 5 x semana).

Consolidação I: (11ª semana) – ARA/Dexa/ETP/MTX/VND.Todos os pacientes

Mielograma			DRM	DI
Dexametasona	10mg/m ² /d	VO	3x/d	DI-D5
Vindesina* (Max=5mg)	3mg/m ²	IV	bolus	DI

Metotrexate* SF 0,9%	1,5g/m ² (1g/ m ² >55 ^a) 500mL	IV	10% 30min 90% 23,5h	D1
Etoposide* SF 0,9%	250mg/m ² 250mL	IV	1h	D4 e D5
ARA-C SF 0,9%	2x2g/m ² (2x1g/ m ² >55a) 250mL	IV	3h	D5
Ácido folínico	30mg/m ² 15mg/m ²	IV IV/VO	conforme protocolo de resgate (vide anexo I)	
Dosagem MTX			24, 36, 42h, 48h e 54h após MTX iniciar	
GCSF	5ug/Kg	SC	1x/d	D7-D15/D16 até coleta
MTX/ARA-C/ Dexa	15mg/40mg/4mg	IT		D12
Hidratação (anexo I)	3.000ml/m ²	IV	24h	D1-D3 pHurina>7,4
Bicarbonato de Sódio	500mg	VO	2cp 4x/d	D1-D4
Furosemda	40mg	IV	6 e 12h pós início MTX	D1
Ondansetron	8mg	IV	15' pré-QT	D1-D4 e D5
SF 0,9%	1.000mL 2000mL	IV	15'pré-QT, 12h - 24h	D4 D5-D7
Dexametasona colírio	2gts/olho	IO	4/4h	D5-D6
SF 0,9%	2-3gts/olho	IO	4/4h(alternar colírios)	D5-D12
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Omeprazol	20mg	VO	1x/d (cedo)	Contínuo
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	até N>500
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	até N>500
Coleta de stem cell	por aférese		se iniciado ATMO	D15/D16
Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003. Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.				
Se citopenia pausar tratamento, evitar reduzir doses. Se sintomas cerebelares ou cerebrais interromper. *Ajuste de dose e cuidados:VMB ou VND: vide anexo 3, vide equivalência da vimblastina se necessário. MTX: vide anexo I. ETP: vide anexo 3. # Não disponível no Brasil via oral.				

Controle: Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, coagulação, Uréia e Creatinina, Clearance de creatinina, balanço hídrico, neurotoxicidade, MTX-sérico.

À continuação, o protocolo muda, conforme o risco inicial! Em resumo:

Risco padrão: consolidação II » reindução II » ... » manutenção

Alto risco:

- » Sem doador: coleta de stem cell » consolidação II (CLAEG se LLA-T ou FLAG-IDA se LLA-B) » ATMO (se não for possível TMO » seguir em QT pela reindução II)
- » Com doador: TMO alógeno aparentado ou não-aparentado

As consolidações III, IV, V, VI são intercaladas (antes/depois) com a manutenção (6-MP/MTX)

Não iniciar o ciclo da consolidação até que $N > 1000$ e plaquetas > 50.000

Consolidação II, III, VI:

- » Pacientes risco padrão: semanas 16-18, 30-32 e 46-48
- » Pacientes alto/muito alto risco que não fizeram TMO: 30-32 e 46-48
- » Manutenção Intensiva: meses 17 e 23

6-MP*	60mg/m ²	VO		D1-D7 e D15-D21
Metotrexate* SF 0,9%	1,5g/m ² (1g/m ² > 55*) 500mL	IV	10% 30' 90% 23,5h	D1 e D15
MTX sérico			24, 36, 42h, 48h e 54h após MTX iniciar	
PEG Asparaginase* SF 0,9%	500U/m ² 100mL	IV	2h	D2 e D16
Ácido fólico	30mg/m ² 15mg/m ²	IV IV/VO	Conforme protocolo de resgate (vide anexo 1)	
Hidratação (anexo 1)	3.000mL/m ²	IV	24h	D15-16(7), D1-D2(3) controle K ⁺ , pHurina > 7,4
Furosemida	40mg	IV bolus	6 e 12h pós início MTX	D1 e D15
Bicarbonato de sódio	500mg	VO	2cp 6/6h	D1, D2, D15, D16
Dexametasona	20mg	IV	15' pré-QT	D1 e D15
Ondansetron	8mg	VO	15' pré-QT	D1 e D15
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N > 500
Omeprazol	20mg	VO	Cedo	Contínuo
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Até N > 500
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	se L < 500 > 10d até L > 500
Mielograma				D1 (Cons. II e III)

Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.
Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

*Ajuste da dose e cuidados: MTX: vide anexo 1.ASP: vide anexo 2. 6-MP: Se alopurinol reduzir 1/3 da dose.
Não disponível via oral no Brasil.

Controle: Hemograma, eletrólitos, Uréia e Creatinina, Clearance de Creatinina, balanço hídrico; monitorização da aparaginase: TP, TTPa, ATIII, fibrinogênio, glicemia, amilase, lipase, Bilirrubinas total e frações, transaminases, PDF, dosagem sérica do MTX.

Consolidação II: (16ª semana) – CLAEg . Pacientes AR com LLA-T que farão ATMO

Mielograma			DRM	DI
MTX/ARA-C/Dexa	15mg/40mg/4mg	IT		DI
Cladribina SF 0,9%	0,2mg/kg 500mL	IV	2h	DI-D5
Etoposide* SF 0,9%	60mg/m ² 100mL	IV bolus	15'	DI-D5
ARA-C* SF 0,9%	1,5g/m ² (1g/m ² >55a) 250mL	IV	1,5h	DI-D5 até 6a hora tto
GCSF	5ug/Kg	SC	1x/d	≥D6 até N>1000
Dexametasona colírio	2gts/olho	IO	3/3h	DI-D7
SF 0,9%	2-3gts/olho	IO	3/3h	DI-D14
Dexametasona colírio	2gts/olho	IO	3/3h	DI-D7
SF 0,9%	2-3gts/olho	IO	3/3h	DI-D14
Dexametasona colírio	2gts/olho	IO	3/3h	DI-D7
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Omeprazol	20mg	VO	Cedo	Contínuo
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	se N<500 >10d até N>500

Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.
Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

*Ajuste da dose e cuidados: ETP: vide anexo 3.ARA-C: vide anexo 3.
Não disponível via oral no Brasil.

Controle: Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, glicemia, Uréia, Creatinina, Clearance de creatinina, balanço hídrico.

OBS: Encaminhar paciente para ATMO

Consolidação II: (semana 16ª) – FLAG-IDA. LLA-B AR ou MAR que farão ATMO.

Mielograma			DRM	DI
MTX/ARAC/Dexa	15mg/40mg/4mg	IT		DI
Idarrubicina	10mg/m ² (7mg/m ² >55ª)	IV	15min	15' pré-ARAC em DI e D3
Fludarabina SF 0,9%	30mg/m ² 250mL	IV	1h	DI-D5
ARA-C* SF 0,9%	2g/m ² (1g/m ² >55ª) 250mL	IV	2h	4h pós-término da fludara em DI-D5
GCSF	5ug/Kg	SC	1x/d	Até N>1000
SF 0,9%	2.000mL	IV	24h	DI-D5
Dexametasona/SF	20mg/100mL	IV	15min	15' pré-QT em DI-D5
Dexametasona. colírio	2gts/olho	IO	3/3h	DI-D7
SF 0,9%	2-3gts/olho	IO	3/3h	DI-D14
Ondansetron	8mg	IV	15'	bolus pré-QT em DI-D5
Anfotericina B	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Omeprazol	20mg	VO	Cedo	Contínuo
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	N<500 >10d até N>500
Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003 Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.				
* Ajuste de dose e cuidados: ARA-C: vide anexo 3.				

Controle: Hemograma, eletrólitos, DHL, enzimas hepáticas, glicemia, Ur, Cr; ácido úrico, gasometria, função cardíaca, neurotoxicidade, ECG para idarrubicina.

OBS: Encaminhar paciente para ATMO!

Reindução I: VND/ADR

» Pacientes risco padrão: semanas 22 e 23

» Pacientes alto risco/muito alto risco que não fizeram TMO: semanas 22 e 23

Mielograma			DRM	DI
MTX/ARAC/Dexa	15mg/40mg/4mg	IT		DI
Prednisolona**	3x 20mg/m ²	VO		DI-D14 » desmame
Vindesina* (Max=5mg)	3mg/m ²	IV	bolus	DI e D7
Adriamicina*	50g/m ²	IV	15' bolus	DI e D7
Pamidronato	60mg	IV	3h	DI
SF 0,9%	1.000mL	IV	4h	15' pré-QT DI e D7

Metoclopramida	50mg	IV	15' pré-QT; 4h e 8h pós-QT; em 15'	
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Omeprazol	20mg	VO	Cedo	Contínuo
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	se N<500 >10d até N>500

Adaptado do Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003. Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

Se citopenia prolongada atrasar tratamento (evitar reduzir doses).
 * Ajuste de dose e cuidados: ADRIA: vide anexo 3. VMB: vide anexo 3.
 **A partir do D15 reduzir dose da prednisolona: ½ dose/dia/3dias » ¼ dose/d/3dias » 1/8 dose/d/3 dias
 # Não disponível no Brasil via oral.

Controle: Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, glicemia, Uréia, Creatinina, Clearance de creatinina, função cardíaca, neurotoxicidade.

Reindução II: ARAC/CICLO/THIOG

» Pacientes risco padrão: semanas 24 e 25

» Pacientes alto risco/muito alto risco que não fizeram TMO: semanas 23 e 24

MTX/ARAC/ Dexa	15mg/40mg/4mg	IT		D15
Ciclofosfamida* SF 0,9%	1.000mg/m ² 500mL	IV	1h	D15
6-Thioguanina*	60mg/m ² /d	VO	(muito líquido)	D15-D28
ARA-C SF 0,9%	75mg/m ² 250mL	IV	1h	D17-D20, D24-D27
Mesna	200mg/m ²	IVbolus	0, 4h e 8h pós-CTX	D15
SF 0,9%	1000mL	IV	15'pré-QT em 4h	D15
Dexametasona	8mg	IV	15' bolus, 15' pós-CTX	D15, D17-D20, D24-D27
Dexametasona	8mg	VO	2x/d	D16
Ondansetron	8mg	IV	bolus 15' pré-QT	D15
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Omeprazol	20mg	VO	1x/d (cedo)	Contínuo
Metoclopramida	50mg	IV bolus	15' pré-QT e 8h pós-QT, em 15'	D17-D20 D24-D27
Metoclopramida	30mg	VO	6/6h	D16
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	Até N>500

Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.

Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

Se citopenia prolongada pausar tratamento (evitar reduzir dose).

* Ajuste de dose e cuidados: CTX: vide anexo 3. 6-TG: vide anexo 3.

Não disponível no Brasil via oral.

Controle: Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, glicemia, Ur e Cr, CICr, ácido úrico.

OBS: Entre o fim da reindução II e o início da consolidação III: fazer manutenção 6-MP/MTX

Consolidação IV: TENOPOSIDE/ARAC

» Pacientes risco padrão: semana 36

» Pacientes alto risco/muito alto risco que não fizeram TMO: semanas 36

» Manutenção intensiva: meses 15 e 21

MTX/ARAC/Dexa	15mg/40mg/4mg	IT		DI
ARA-C* SF 0,9%	150mg/m ² 250mL	IV	1h	DI-D5
Teniposide* SF 0,9%	100mg/m ² 10mL	IV	1h	DI-D5
SF 0,9%	250mL	IV	15' pré-QT em 2,5h	DI-D5
Dexametasona	8mg	IV bolus	15'-pré QT	DI-D5
Ondansetron	8mg	IV bolus	15' pré-QT	DI-D5
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Metoclopramida	50mg	IV bolus	15'	
Ácido fólico	5mg	VO		A partir DI
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	até N>500

Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.

Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

* Ajuste de dose e cuidados: ARA-C: anexo 3. TNP ou ETP: anexo 3. Vide equivalência ao etoposide se necessário.

Não disponível no Brasil via oral.

Controle: Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, glicemia, Ur eCr, CICr e diurese.

OBS: Entre o fim da consolidação IV e o início da V: fazer manutenção 6-MP/MTX

Consolidação V: CICLO/ARA-C

» Pacientes risco padrão: semana 41

» Pacientes alto risco/muito alto risco que não fizeram TMO: semanas 41

» Manutenção intensiva: meses 13, 17

Mielograma			DRM	DI
MTX/ARAC/Dexa	15mg/40mg/4mg	IT		D15
ARA-C* SF 0,9%	500mg/m ² 250mL	IV	24h	DI
Ciclofosfamida* SF 0,9%	1.000mg/ m ² (650mg/ m ² >55a 500mL	IV	1h	DI
Mesna	200mg/m ²	IV bolus	15'pré; 4h e 8h pós- CTX	DI
SF 0,9%	2.000mL	IV	24h	DI
Dexametasona	8mg/100mL SF	IV bolus	15'-pré; 6 e 12h pós ARAC	DI
Ondansetron	8mg	IV bolus	15' pré-QT	DI
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	Até N>500

Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.

Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

* Ajuste da dose e cuidados:ARA-C:vide anexo 3. CTX: vide anexo 3.

Controle: Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, glicemia, Ur eCr, ClCr, neurotoxicidade.

Iniciar manutenção de Hb>10, N>1500 e plaquetas>100.000

A manutenção inicia-se após a reindução e se intercala com as etapas de consolidação

Manutenção: MTX/6-MP

» Pacientes risco padrão: semanas 26-29, 33-35, 37-40, 42-45

» Pacientes alto risco/muito alto risco que não fizeram TMO: semanas 26-29, 33-35, 37-40, 42-45

Metotrexate**	20mg/m ²	IV	bolus	D1, D8, D15(22)
6-MP*	60mg/m ²	VO	Manhã	D1-D21(-D28)
SF 0,9%	500mL	IV	1h	D1, D8, D15(22)
Dexametasona	4mg	IV bolus	15'-pré QT em 15'	D1, D8, D15(22)
SMZ-TMP 160/800	1cp	VO	2x/d	Profilático
Anfotericina B#	500mg/5mL	VO	6/6h	Até N>500
Levofloxacina	500mg	VO	1x/d	Até N>500

Adaptado de Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003.

Engelhardt M., Berger D., Mertelsmann R. Das Blaue 2007-2008: Chemotherapie-manual Hämatologie und internistische Onkologie.

* Reduzir 1/3 da dose se alopurinol concomitantemente.
 * e ** Se citopenia: L 2000-3000 ou plaq 100.000-150.000 reduzir ambos 66%. Se L 2000-1500 ou plaq 50.000-100.000 reduzir ambos 50%. Se <1500 ou plaq<50.000: pausar tratamento.
 # Não disponível no Brasil via oral.

Controle: Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, glicemia, Ur e Cr, ClCr, ácido úrico.

Fazer MADIT em DI da 52ª semana

Mielograma e avaliação de DRM para estratificação de risco na 52ª semana

Estratificação de risco II: (conforme Doença Residual Mínima)

- » DRM alto risco: transplante/protocolo experimental
- » DRM risco intermediário: manutenção intensa: (doses semelhantes às da consolidação/manutenção)
 - » Intercalar 6-MP/MTX com:
 - » 1º Ciclo/ARA-C/MADIT (semana 58)
 - » Mielograma » DRM
 - » 2º VM/ARA-C/ MADIT (semana 66)
 - » 3º HD-MTX/ASP (semana 74)
 - » Mielograma » DRM
 - » 4º Ciclo/ARA-C/MADIT (semana 82)
 - » 5º VM/ARA-C/MADIT (semana 90)
 - » Mielograma » DRM
 - » 6º HD-MTX/ASP (semana 96)
 - » Semana 104: mielograma » DRM
- » DRM risco padrão: fim do tratamento

Monitorização (vide anexos)

- » FE% para antracíclicos
- » Função renal para MTX
- » Alcalinizar a urina para MTX
- » BT para vincristina e antracíclicos

Tratamento de LLA - Protocolo Hiper C-VAD (2ª opção)

(8 ciclos alternados)

Estratificação de risco:

Estratificação de Risco LCR	Fatores
Alto Risco	DHL>600 Índice de proliferação (S+G2M)≥14%
Risco desconhecido	Desconhecido
Baixo risco	Sem os fatores acima

Se LCR infiltrado realizar QT IT 2x/semana até pelo menos 2 resultados negativos consecutivos

Indução: Ciclos 1, 3, 5, 7:

Ciclofosfamida	300mg/m ²	EV em 3h de 12/12h	D1, D2, D3 (6 doses)
Vincristina	2mg	EV	D4 e D11
Adriamicina	50mg/m ²	EV (em 24h)	D4
Dexametasona	40 mg	VO / EV	D1 a D4; D11 a D14
Mesna*	600mg/m ² /dia	IV contínuo 24h	D1 a D3 (começar com CTX e terminar 6h após última dose)
MTX	12mg	IT	D2
Ara-C	100mg	IT	D7

Ciclos 2, 4, 6, 8:

Metotrexate	1000mg/m ²	EV 10% em 30min e 90% em 23,5h	D1
Ara-C	3000mg/m ²	EV em 2 h de 12/12h	D2 e D3 (4 doses)
Ácido folínico (Lv)	25mg/m ²	EV	D2 (iniciar rigorosamente 24h pós-início do MTX)
Ácido folínico (Lv)	25mg/m ²	IV/VO 6/6h	D2, D3, D4 (6h após Lv IV) (8 doses)
Bicarbonato de sódio	500mg	VO de 6/6h	D-1 a D3 (intercalar com Lv)
Hidratação (vide anexo I)			
Dexametasona colírio	2gts/olho	IO	3/3h D1-D7
SF 0,9%	2-3gts/olho	IO	3/3h D1-D14
MTX	12mg	IT	D2
Ara-C	100mg	IT	D7

E.H. Estey • S.H. Faderl • H.M. Kantarjian. ALL Therapy: Review of the MD Anderson Program. Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. Springer Berlin Heidelberg 2008.

Kantarjian H.M. et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2000 Feb; 18(3): 547-61

Radioterapia mediastinal pós 8º bloco com 24 cGy se massa mediastinal e LLA-T

1. Usar GCSF durante indução e consolidação: começar no D5 e D4, respectivamente.
2. Profilaxia: levofloxacina 500mg/d, fluconazol 200mg/d e aciclovir 200mg/2x/d

3. LCR:

Hyper-CVAD (original) (2000)		Hyper-CVAD (modificado)(2008)	
Grupo de Risco	Total de QT IT	Grupo de Risco	Total de QT IT
Baixo risco	4 IT (blocos 1-2)	Baixo risco e Risco Padrão	6 IT

Risco Padrão e desconhecido	8 IT (blocos 1–4)	Alto risco	8IT
Alto risco	16 IT (courses 1–8)	LLA B Madura	16 IT

Se envolvimento de nervos cranianos: RDT 24 cGy (dividida em 10-12 cursos)

Consolidação: HD-MTX/ARAC

Metotrexate	200mg/m ² 800mg/m ²	IV	2h 24h	D1
Acido folínico (ajustar por anexo I)	15mg	IV	6/6h (24h após início do MTX)	Total=8 doses
Dosar Metotrexatemia				
Hidratação (vide anexo I)				
ARA-C	3g/m ²	IV	2h de 12/12h	D2-D3 (4 doses)
Dexametasona colírio	2gts/olho	IO	3/3h	D1-D7
SF 0,9%	2-3gts/olho	IO	3/3h	D1-D14
Metilprednisolona	50mg	IV	2x/d	D1-D3

Encaminhar para TMO!

Se não houver a possibilidade de TMO:

Manutenção: POMP (por 2 anos)

6-MP	50mg	VO	3x/d	
MTX	20mg/m ²	VO	Semanalmente	
Prednisona	200mg	VO	1x/mês	D1-D5
Vincristina	2mg	IV	1x/mês	com prednisone

Profilaxia: SMZ-TMP: 2x/d fins de semana e aciclovir 200mg/d (ou 3x/semana).

No hyper-CVAD modificado: pode-se estender a manutenção por 2-3 anos com 2 cursos adicionais de MTX/L-ASPAR nos meses 6º e 8º da manutenção. (E. H. Estey • S. H. Faderl • H. M. Kantarjian. ALL Therapy: Review of the MD Anderson Program. Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. © Springer Berlin Heidelberg 2008).

XIII. Neoplasias Hematológicas

5.1. Leucemia Linfóide Aguda CD20+

Considera-se o paciente como LLA CD20+ quando:

CD20+: quando CD20 presente em >20% dos blastos

TRATAMENTO DA LLA NO IDOSO (>65 anos)

(ALL GMALL Elderly 01/2003)

"Multicenter Study To Optimize Treatment in Elderly Patients (> 55 Years, No Upper Age Limit) With Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL Elderly 1/2003) (Amend 2)"

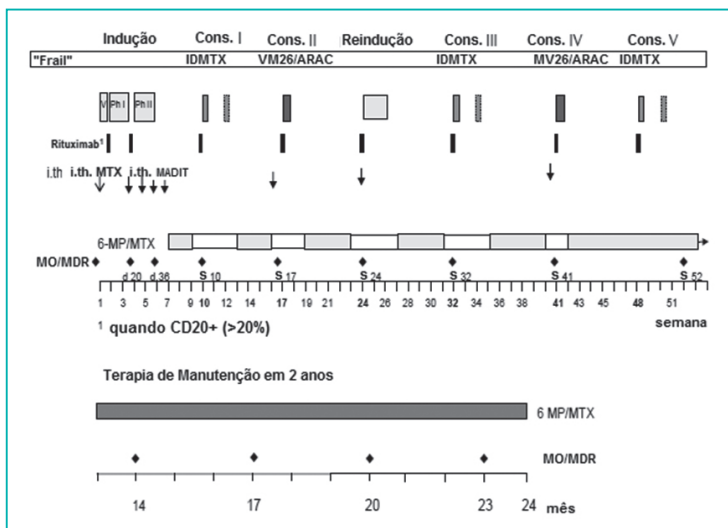
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (emenda 2)

- » Diagnóstico de LLA B precursora (pró-B, pré-B ou B-comum) ou LLA-T pela morfologia e imunofenotipagem
- » Idade >55 anos (sem limite superior de idade)
- » Consentimento informado por escrito

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (amend 2)

- » Complicações graves associadas à leucemia não controladas antes do tratamento:
- » Infecções que ameaçam a vida: sepse, pneumonia, hipóxia, choque
- » Hemorragia que ameace a vida
- » Doença grave secundária
- » Insuficiência renal descompensada (não causada pela leucemia) com $Cr > 2 \times$ LSN
- » Insuficiência cardíaca (NYHA III/IV), angina instável, estenose coronariana grave, insuficiência hepática ex. cirrose ou hepatite crônica ativa, com $B > 1,5 \text{ mg/dl}$ e/ou TGO, TPG ou TP > 2,5 LSN
- » Desordem metabólica descompensada (ex. diabetes não tratável)
- » Doença obstrutiva ou restritiva pulmonar grave com hipoxemia
- » Doença psiquiátrica ou neurológica, prejudicando a aderência do paciente
- » Neoplasias secundárias ativas
- » Infecção pelo HIV
- » Condição geral muito reduzida
- » Tratamento citostático da LLA pré-tratada – participação em outros estudos clínicos, interferindo com a terapia do estudo

GMALL ELDERLY 01/2003



Mielograma com coleta de imunofenotipagem, PCR (BRC-ABL P190 e P210) e CTG no D0

OBS: Manter SMZ-TMP e profilaxias da mesma forma que no paciente jovem.

PRÉ-FASE: (D1 a D5) – DEXA/C

Dexametasona	10mg/m ² /d	VO	3x/d	D1-D5
Ciclofosfamida SF 0,9%	200mg/m ² 250mL	IV	1h	D3-D5
Mesna	40mg/m ²	IV bolus	0, 4 e 8h pós-CTX	iniciar D3-D5
SF 0,9%+ Bic.Na 8,4%	2000mL+80mEq/d	IV	24h	D1-D5 (pH urina>7,4)
Metoclopramida	50mg	VO/IV	30' pré-CTX	
Metotrexate	12mg	IT		D1

Schmoll H.J. et al. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.

Determinar status do BCR-ABL e do CD20 em no máximo 7 dias
Se BCR-ABL+: (GIMEMA) protocolo LAL0201-B

INDUÇÃO I: (D6 a D17) – VNC/IDAR

Vincristina*	1mg	IV	Bolus	D7 e D14
Idarrubicina*	10mg	IV	30min	D7-D8 e D14-D17
GCSF	5ug/Kg/d	SC	1x/d	a partir do D1 (N>500)
SF 0,9%	1000mL	IV	4h	D7-D8 e D14-D17
MTX/ARAC/Dexa	12mg/ 40mg/4mg	IT		D13

*Ajuste de dose e cuidados: RTX: vide anexo 4. VCR: vide anexo 3. IDR: vide anexo 3.

Schmoll H.J. et al. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.

INDUÇÃO II: (D20 a D35) – CTX/ARAC

Mielograma			DRM	D20
Ciclofosfamida* SF 0,9%	500mg/m ² 500mL	IV	1h	D21 e D35
ARA-C* SF 0,9%	60mg/m ² 250mL	IV	1h	D22-D25 e D29-D32
Mesna	40mg/m ²	IV	bolus 0, 4 e 8h pós-CTX iniciar D21 e D35	

SF 0,9%+ Bic.Na 8,4%	1000mL	IV	4h	D21 e D35
Dexametasona	8mg	IV	pré-CTX	D21 e D35
Ondansetron	8mg	IV	Pré-ARA-C	D22-D25 e D29-D32
MTX/ARAC/Dexa	12mg/40mg/4mg	IT		D21, D28 e D35
Mielograma			DRM	D36
* Ajuste de dose e cuidados: RTX: vide anexo 4. CTX: vide anexo 3. ARA-C: vide anexo 3.				
Schmoll H.J. et al. Compendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.				

CONSOLIDAÇÃO I, III e V: (semana 10a, 32a e 48a) – IDMTX

Metotrexate** SF 0,9%	500mg/m ² 500mL	IV	24h (contínuo)	D2 e D16
6-MP*	25mg/m ²	VO		D2-D8 e D16-D22
MTX sérico			24, 36, 42h, 48h e 54h após MTX iniciar	
Ácido folínico	30mg/m ² 15mg/m ²	IV IV/VO	Conforme protocolo de resgate (vide anexo I)	
Hidratação (anexo I)	3.000mL/m ²	IV	24h	D2-D4 e D16-D18 controle K ⁺ , pHU- rina>7,4
Furosemda	40mg	IV bolus	6 e 12h pós início MTX	D2 e D16
Bicarbonato de sódio	500mg	VO	2cp 6/6h	D2, D3, D16, D17
Dexametasona	20mg	IV	15' pré-QT	D2 e D16
Ondansetron	8mg	IV	Pré-QT	D2 e D16
Mielograma			DRM	Semanas 10, 32 e 52
* Reduzir para 1/3 da dose se uso concomitante de alopurinol.				
** Ajuste da dose e cuidados: RTX: vide anexo 4. MTX: vide anexo I.				
Schmoll H.J. et al. Compendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.				

CONSOLIDAÇÃO II e IV: (semana 17ª e 41ª) - VM26/ARAC

ARA-C* SF 0,9%	75mg/m ² 250mL	IV	1h	D2-D6
VM26*	60mg/m ²	IV	1h	D2-D6
GCSF	5ug/Kg	SC	1x/d	a partir do D7
Ondansetron	8mg	IV	Pré-ARA-C	D2-D6

MTX/ARAC/Dexa	12mg/40mg/4mg	IT		D2
Mielograma			DRM	Semana 17 e 41
* Ajuste de dose e cuidados: RTX: vide anexo 4. ARA-C: vide anexo 3. VM26: vide anexo 3, vide equivalência para etoposide se necessário.				
Schmoll H.J. et al. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.				

REINDUÇÃO: (semana 24ª) – RTX/DEXA/IDAR/CTX/ARAC

Dexametasona	10mg/m ² /d	VO	3x/d	D2-D9
Vincristina*	1mg	IV	Bolus	D2
Idarrubicina*	10mg	IV	30min	D2, D5 e D9
Ciclofosfamida* SF 0,9%	500mg/m ² 500mL	IV	1h	D11
ARA-C* SF 0,9%	60mg/m ² 250mL	IV	1h	D13-D16
Mesna	40mg/m ²	IV bolus	0,4 e 8h pós-CTX iniciar D21 e D35	
GCSF	5ug/Kg	SC	1x/d	a partir do D2
SF 0,9%+ Bic.Na 8,4%	1000mL	IV	4h	D21 e D35
Dexametasona	8mg	IV	Pré-CTX	D11
Ondansetron	8mg	IV	Pré-ARAC e CTX	D11, D13-D16
MTX/ARAC/Dexa	12mg/40mg/ 4mg	IT		D2
Mielograma			DRM	Semana 24
* Ajuste de dose e cuidados: VNC: vide anexo 3. IDAR: vide anexo 3. ARA-C: vide anexo 3.				
Schmoll H.J. et al. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.				
MTX/ARAC/Dexa	12mg/40mg/ 4mg	IT		Semana 52
Schmoll H.J. et al. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.				

MANUTENÇÃO: MTX/6MP

» 1º ano: após indução II, entre as consolidações.

» 2º ano: contínuo

MTX	20mg/m ²	IV ou VO	1x/semana	
6-MP	60mg/m ²	VO		Diariamente
MTX/ARAC/Dexa	12mg/40mg/4mg	IT	Se "frail"	meses 14, 17, 20 e 23
Mielograma			DRM	meses 14, 17, 20 e 23
Schmoll H.J. et al. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 4. Aufl. edition, 2006.				

XIII. Neoplasias Hematológicas

6. Leucemia Mielóide Crônica

Definição:

A leucemia mielóide crônica (LMC) representa 15% das leucemias e se caracteriza pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, resultando na formação do cromossomo Filadélfia. Esta translocação leva à fusão dos genes BCR (break point cluster region) do cromossoma 22 com o gene ABL (Abelson murine leukemia) do cromossoma 9. O produto da fusão codifica a proteína BCR-ABL1 com hiperatividade de tirosino-quinase (TK) e consequente alteração da proliferação, diferenciação celular e apoptose.

Diagnóstico:

- » Hemograma completo
- » Aspirado de medula óssea, citogenética de medula óssea, PCR para BCR-ABL qualitativo e quantitativo. Biópsia de medula óssea não é obrigatória
- » Para LMC em crise blástica (CB) ou fase acelerada (FA) solicitar pesquisa de mutação do gene BCR-ABL.

Classificação:

A LMC é classificada em fases crônica, acelerada e crise blástica. A Fase Crônica é definida pela ausência de critérios de FA ou CB e divide-se em precoce (< 1 ano de diagnóstico) ou tardia (> 1 ano de diagnóstico).

Critérios para Fase Acelerada

Sokal	IBMTR	MDACC	OMS
<ul style="list-style-type: none"> Blastos SP ou MO $\geq 5\%$ Basófilos $> 20\%$ Plaquetas $> 1000 \times 10^9/l$, sob tratamento adequado freqüentes neutrófilos Pelger-Huet-simile, eritrócitos nucleados, fragmentos de megacariócitos fibrose medular anemia ou trombocitopenia não relacionada ao tratamento esplenomegalia progressiva tempo de duplicação de leucócitos < 5 dias febre de origem desconhecida 	<ul style="list-style-type: none"> leucocitose de difícil controle com bussulfan ou hidroxiuréia tempo de duplicação de leucócitos < 5 dias Blastos SP ou MO $\geq 10\%$ blastos e promielócitos $\geq 20\%$ em SP ou MO basófilos ou eosinófilos $\geq 20\%$ em SP anemia ou trombocitopenia não responsiva à hidroxiuréia ou bussulfan trombocitose persistente evolução clonal esplenomegalia progressiva Mielofibrose 	<ul style="list-style-type: none"> blastos $\geq 15\%$ em SP blastos e promielócitos $\geq 30\%$ em SP basófilos $\geq 20\%$ em SP plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ não relacionada ao tratamento evolução clonal 	<ul style="list-style-type: none"> 10-19% blastos em SP ou total de células nucleadas em MO basófilos $\geq 20\%$ em SP plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ não relacionada ao tratamento ou plaquetas $> 1000 \times 10^9/l$ sob tratamento adequado progressão da esplenomegalia ou aumento de leucócitos não responsivo ao tratamento evolução clonal pela citogenética

Critérios para Crise Blástica

OMS	IBMTR
<ul style="list-style-type: none"> blastos $\geq 20\%$ em SP ou total de células nucleadas em MO proliferação de blastos extramedular clusters de blastos em MO 	<ul style="list-style-type: none"> blastos $\geq 30\%$ em SP ou MO infiltrado de blasto extramedular

Tratamento:

» **Hidroxiuréia:** iniciar com 50mg/kg/dia com aumento progressivo até controle de leucocitose ou trombocitose. Se leucocitose sintomática associar leucaférese. Se trombocitose sintomática realizar trombocitaférese e antiagregante plaquetário. Pesquisar doença de Von Willebrand adquirida. Em gestantes indicar trombocitaférese se plaqueta superior a 1.000.000 x mm³. Após controle da leucocitose e confirmação do diagnóstico iniciar imatinibe nas doses de 400mg/d para FC e 600mg/d para FA ou CB.

» Indicar transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas para as FA sem resposta citogenética completa (RCC) aos 6 meses de tratamento. Para CB após redução de massa tumoral com imatinibe, resistentes aos inibidores de TK e mutação T315I.

Definições de resposta hematológica, citogenética e molecular (European LeukemiaNet 2009)

Resposta	Definições
Hematológica - completa (RHC)	Leucócitos < 10 X 10 ⁹ /l, Basófilos < 5% Sem mielócitos, promielócitos e blastos no diferencial, Plaquetas < 450 X 10 ⁹ /l e Baço não palpável
Citogenética* - completa (RCC) - parcial - menor - mínima - ausente	Ausência de metáfases Ph+ 1-35% metáfases Ph+ 36-65% metáfases Ph+ 66-95% metáfases Ph+ >95% metáfases Ph+
Molecular - completa - maior (RMM)	Transcritos mRNA BCR-ABL indetectáveis por PCR quantitativo em tempo real e/ou nested em 2 amostras consecutivas (sensibilidade >10 ⁴) Relação BCR-ABL/BCR (ou outro gene controle) ≤0,1% na escala internacional

Avaliação de resposta ao imatinibe em primeira linha (European LeukemiaNet 2009)

Resposta	Descrição
Hematológica	Ao diagnóstico, a cada 7 dias até RHC. Após RHC, a cada 3 meses.
Citogenética	Ao diagnóstico, aos 3 e 6 meses de tratamento. A cada 6 meses até RCC, e após 12 meses. Após RCC, a cada 12 meses se monitorização molecular não adequada ou sem RMM. Sempre solicitar na falência ao tratamento e citopenias de causa desconhecida ou perda de RMM.
Molecular por QRT-PCR	Mensal até primeira reavaliação citogenética. Em seguida, a cada 3 meses. Se perda de RMM, mensalmente até a recuperação.
Análise de mutação	Na resposta subótima ou falha sempre solicitar antes da troca de inibidor TK ou mudança de tratamento.

Avaliação da resposta ao Imatinibe em primeira linha no tratamento da leucemia mielóide crônica fase crônica precoce (European LeukemiaNet 2009)

Mês de tratamento	Resposta ótima	Resposta subótima	Falha/ Resistência	Alertas
0	-	-	-	Alto risco: alteração clonal adicional ao Clone Ph+

3	RHC, \geq RC menor	Ausência de RC	Ausência de RHC	-
6	\leq RC parcial	>RC parcial	Ausência de RC	-
12	RC completa	RC parcial	<RC parcial	Sem RMM
18	RMM	Ausência de RMM	Ausência de RCC	-
Durante todo o tratamento	RM estável ou em queda	Perda de RMM confirmada por 2 amostras consecutivas; mutações de sensibilidade intermediária aos inibidores de TK.	Perda de RHC ou de RC, mutações resistentes aos inibidores de TK, alterações clonais em clone Ph+	Aumento de transcripts e alterações clonais em clone Ph-

Se falha ou resposta subótima: avaliar aderência ao tratamento, interações medicamentosas e solicitar análise de mutação. Pacientes em FC sem resposta ótima ao imatinibe (subótima ou falha) podem ser tratados com Imatinibe 400-800mg/d e Dasatinibe 100mg/d.

Manejo da Toxicidade ao Imatinibe

Se toxicidade Hematológica na Fase Crônica:

- » Grau 3 (neutrófilos 500-1000/mm³): associar GCSF e não suspender a droga.
- » Grau 4 (neutrófilos <500/mm³): suspender a droga, associar GCSF e reiniciar com 400mg/d quando contagem superior a 1500 mm³.
- » Grau 3 (plaquetas <50.000/mm³): suspender a droga até contagem superior a 50000/mm³ e reiniciar com 400mg/d.

Se toxicidade Hematológica nas FA e CB:

- » Grau 3 (neutrófilos 500-1000/mm³): associar GCSF e não suspender a droga.
- » Grau 4 (neutrófilos <500/mm³): suspender a droga, associar GCSF e reiniciar na dose de 600mg/d quando contagem superior a 1500 mm³.
- » Grau 4 (plaquetas <20.000/mm³): suspender a droga até contagem superior a 20000/mm³ e reiniciar com 600mg/d.

Se toxicidade Hepática/ pancreática para todas as fases:

- » Grau 2-4: suspender a droga até grau 1, reiniciar a dose inicial.
- » Avaliar drogas hepatotóxicas concomitantes e solicitar sorologias. Se sintomáticos solicitar USG ou TC de abdome. Biópsia hepática deve ser solicitada quando a droga é suspensa por mais de 42 dias.

Inibidores de TK de 2ª. ou 3ª. linha (intolerantes ou refratários a imatinibe)
Dasatinibe 100mg/d na FC, 140mg/d na FA ou CB ou Nilotinibe 400mg 2X ao dia nas FA e CB. Antes de iniciar inibidores de 2ª. Geração solicitar ECG, Rx de tórax, lipase, amilase e CPK.

Proposta de definição de resposta aos inibidores de 2ª. Geração (Dasatinibe ou Nilotinibe) na 2ª. Linha de LMC resistente a Imatinibe (European LeukemiaNet 2009)

Mês de tratamento	Resposta Subótima	Falha/ Resistência	Alertas
0	-	-	Resistência hematológica, alteração clonal adicional ao clone Ph+ e mutações
3	RC menor	Sem RC, novas mutações	RC mínima
6	RC parcial	RC mínima, novas mutações	RC menor
12	Ausência de RMM	<RC parcial, novas mutações	

Manejo de toxicidade dos Inibidores de 2ª. Geração

Se derrame pleural associado ao Dasatinibe:

- » Grau 1 e assintomático não suspender a droga.
- » Grau 2 sintomático, suspender droga, tratar com diurético, corticóide e toracocentese de alívio, se necessário. Reiniciar na mesma dose após recuperar para grau 1.
- » Grau 3: pacientes sintomáticos que necessitam de oxigênio ou submetidos a mais de 2 toracocenteses, Suspender droga, tratar com diurético e corticóide e avaliar indicação de pleurodese. Reintroduzir com dose reduzida após recuperação para grau 1.
- » Grau 4: paciente com risco de vida, suspender em definitivo e tratamento de suporte. Esquema de corticóide: Prednisona 40mg/d D1-D7, 20mg/d D8-D14, 10mg/d D15-D21. Se elevação de amilase e/ou lipase associada ao Nilotinibe Grau 3 ou 4 ($>2 \times \text{LSN}$): suspender a droga até regredir para grau 1 ($<1,5 \times \text{LSN}$) e reintroduzir e reduzir dose para 400mg/d. Pacientes com sintomas de pancreatite suspender droga até regredir para grau 1 e solicitar tomografia ou ultrassom de abdome.
- Se prolongamento intervalo QT com Nilotinibe ($\text{QTc} > 480\text{ms}$): suspender a droga, corrigir distúrbios metabólicos e reintroduzir com 400mg/d se após 2 semanas QTc entre 450 e 480ms e 20ms inferior em relação ao valor inicial; manter a dose se inferior a 450ms. Suspender em definitivo na recorrência de prolongamento do intervalo QT.

Interferon alfa

Para gestantes, intolerantes ou resistentes aos inibidores de TK.

- » Iniciar com 3 milhões 3 vezes por semana e escalar até 9 milhões/dia.
- » Pré-mediar com Paracetamol. Se depressão associar antidepressivo.
- » Avaliar função tireoidiana a cada 6 meses se apresentar fadiga. Se dispnéia realizar prova de função pulmonar. Reduzir dose se alterações neurológicas como perda de memória, fadiga grau 2 ou 3 ou dificuldade de concentração. Suspender se ideação suicida, parkinsonismo, anemia hemolítica auto-imune, toxicidade cardíaca e pulmonar, com qualquer toxicidade grau 3 sem melhora após redução de dose.

XIV. Náuseas e vômitos relacionados a quimioterapia: profilaxia e tratamento

I. Categorias de risco emético

- » **Alto potencial emético:** risco de êmese >90%
- » **Moderado:** risco >30% a 90%
- » **Baixo:** 10-30%
- » **Mínimo:** 10%

Annals of Oncology 17:20-28, 2006

II. Risco emético de agentes IV

Risco emético	Agente
Alto	Cisplatina Mecloretamina Estreptozotocina Ciclofosfamida $\geq 1500\text{mg/m}^2$ Carmustina Dacarbazina Dactinomicina
Moderado	Oxaliplatina Citarabina $> 1\text{g/m}^2$ Carboplatina ifosfamida Ciclofosfamida $< 1500\text{mg/m}^2$ Doxorrubicina Daunorrubicina Epirubicina Idarrubicina Irinotecano

Risco emético	Agente
Baixo	Paclitaxel Docetaxel Mitoxantrona Topotecano Etoposídeo Pemetrexed Metotrexato Mitomicina Gencitabina Citarabina $\leq 1000\text{mg/m}^2$ Fluouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab
Mínimo	Bevacizumab Vincristina Bleomicina Vinorelbine Fludarabina Vinblastina Rituximab

J Clin Oncol 24:2932-2947, 2006

III. Risco emético de agentes VO

Risco emético	Agente
Alto	Hexametilmelamina procarbazona
Moderado	Ciclofosfamida Etoposídeo Imatinib Temozolamida
Baixo	Capecitabina Tegafur uracil
Mínimo	Clorambucil Hidroxiuréia Metotrexato Gefitinib Erlotinib

Annals of Oncology 17: 20–28, 2006

IV. Recomendações para categorias de risco específicas

Alto risco: QT baseada em cisplatina

- » Antagonista do receptor da serotonina 5-HT₃ e dexametasona para êmese aguda
- » **Dexametasona** 4mg VO 12/12hs associado a metoclopramida 0,5mg/kg VO 6/6hs D2-4

Alto risco: QT não baseada em platina

- » Antagonista do receptor da serotonina 5-HT₃ e dexametasona
- » Para êmese tardia: dexametasona agente único 4 mg 12/12hs D2-4

Risco moderado: regime AC(doxorrubicina+ ciclofosfamida)

- » Antagonista do receptor da serotonina 5-HT₃ e dexametasona para êmese aguda
- » **Dexametasona** 4mg VO 12/12hs associado a metoclopramida 0,5mg/kg VO 6/6hs D2-4 para êmese tardia

Risco moderado: outros regimes

- » Antagonista do receptor da serotonina 5-HT₃ e dexametasona
- » Para êmese tardia: dexametasona agente único 4 mg 12/12hs D2-4

Baixo risco:

- » **Dexametasona** 8 mg IV ou metoclopramida 10mg IV

Risco mínimo:

não deve ser administrado profilaxia anti-emética de rotina em pacientes sem história de náuseas e vômitos

V. Dose de antagonista do receptor do 5-HT3

Agente	Via	Dose
Ondasetron	IV VO	8mg 16mg

Annals of Oncology 17: 20–28, 2006

Em doses equivalentes para prevenção de êmese aguda, os antagonistas do 5-HT3 de primeira geração apresentam segurança e eficácia similares

Em doses equivalentes, formulações VO são tão efetivas e seguras quanto EV

VI. Dose de dexametasona

Risco alto	Êmese aguda Êmese tardia	20mg dose única 4mg 2x/d 3-4d
moderado	Êmese aguda Êmese tardia	8 mg dose única 8mg/d 2-3 dias
Baixo	Êmese aguda	4-8mg dose única

Annals of Oncology 17: 20–28, 2006

VII. Situações especiais

Combinações de quimioterapia

» Administrar anti-emético apropriado para o agente quimioterápico de maior potencial emetogênico

Múltiplos dias consecutivos de QT

» Anti-emético apropriado para a classe de risco do agente deve ser administrado diariamente. Manter por mais 2 dias se apropriado

Êmese antecipatória

- » Terapia comportamental
- » Uso de benzodiazepínicos pode ser útil

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

I. Síndrome da Veia Cava Superior

I. Definição

Conjunto de sinais e sintomas decorrentes da obstrução do fluxo de sangue através da veia cava superior em função de invasão direta, compressão extrínseca ou trombose intraluminal.

II. Etiologia

Neoplasias malignas (60-85%)	<ul style="list-style-type: none">» Câncer de pulmão e LNH, que em conjunto são responsáveis por 95% dos casos» Causas menos frequentes: timoma, tumor de células germinativas (primário de mediastino ou metastático) e tumores metastáticos, como câncer de mama.
Causas não-neoplásicas (15-40%)	<ul style="list-style-type: none">» Mediastinite fibrosante» Trombose (relacionada à presença de dispositivos endovasculares para procedimentos como quimioterapia, hemodiálise, nutrição parenteral ou marcapasso)

III. Diagnóstico

A intensidade das manifestações clínicas varia em função do grau de obstrução, da velocidade de sua instalação e do nível (acima ou abaixo da emergência da veia ázigos, principal colateral).

Dispnéia é o sintoma mais comum. O paciente pode queixar-se também de tosse, cefaléia, edema facial, cervical e de membros superiores, dor torácica, disfagia e rouquidão. Os achados ao exame físico incluem: distensão das veias do pescoço e da parede torácica, pletora facial e, nos casos mais graves, alteração do status mental e sinais de insuficiência respiratória por obstrução de vias aéreas.

Estudos de imagem: A tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste é o exame mais importante na prática clínica. Define o nível e a extensão do bloqueio venoso com exatidão, determina a presença de colaterais venosas e permite identificar o mecanismo (invasão direta, compressão extrínseca ou trombose) e sugerir a causa da SVCS. Outros métodos menos empregados na prática incluem ressonância nuclear magnética (útil para pacientes com história de alergia ao contraste iodado e/ou com comprometimento da função renal) e venografia (raramente utilizada).

Diagnóstico anátomo-patológico: citologia do escarro, citologia do líquido pleural, punção aspirativa com agulha fina ou biópsia excisional de um linfonodo aumentado (su-

pra-clavicular, por exemplo) são métodos minimamente invasivos que são diagnósticos em aproximadamente 2/3 dos casos; métodos mais invasivos incluem: broncoscopia, mediastinoscopia, videotoracoscopia, biópsia guiada por ultrassonografia endoscópica, punção por agulha guiada por TC e toracotomia.

III. Tratamento

O tratamento baseia-se, inicialmente, na gravidade do quadro clínico. Os pacientes que apresentam alteração do status mental em decorrência de edema cerebral e aqueles com comprometimento da permeabilidade de vias aéreas por edema de laringe são candidatos ao tratamento intervencionista (stent endovascular), modalidade terapêutica que proporciona alívio rápido dos sintomas, usualmente dentro de 48 horas.

No caso dos pacientes que apresentam o quadro compensado, não há urgência e a programação terapêutica deve seguir os princípios do manejo da causa subjacente. A presença da SVCS, como fator isolado, raramente coloca em risco a vida desses pacientes.

Medidas gerais: internação em ambiente hospitalar; cabeça elevada; adequado balanço hídrico, evitando sobrecarga de volume; oxigênio suplementar; heparinização profilática; evitar venoclise nos membros superiores. O uso de corticóides, apesar de não encontrar suporte em estudos controlados, deve ser considerado nos pacientes portadores de neoplasias responsivas ao seu uso, como os linfomas.

Tumores sensíveis à quimioterapia: tumor de pulmão de pequenas células (SCLC – small cell lung cancer), linfomas não-Hodgkin (LNH) e tumor de células germinativas são exemplos de neoplasias sensíveis à quimioterapia. A melhora dos sintomas geralmente acontece dentro de uma a duas semanas do início do tratamento e remissão duradoura e palição dos sintomas geralmente são alcançados com o tratamento padrão. Em algumas situações, a adição de radioterapia pode reduzir as taxas de recorrência local. Em pacientes com SCLC - doença limitada ou LNH em estádios iniciais, a terapia combinada tem se mostrado superior em termos de sobrevida global. Nesses casos, a presença de SVCS não implica um pior prognóstico em relação aos pacientes sem a síndrome.

Tumor de pulmão não-pequenas células (NSCLC – non-small cell lung cancer):

Ao contrário do que acontece para o SCLC, a presença da SVCS impõe um pior prognóstico aos pacientes com NSCLC, com uma sobrevida média de apenas 5 meses. A terapia frequentemente é empregada com o intuito de palição dos sintomas, mais do que com o objetivo de curar ou atingir remissão prolongada. Em uma revisão sistemática, a mais importante para SVCS por carcinoma broncogênico, 60% dos pacientes com NSCLC obtiveram alívio dos sintomas com radioterapia e quimioterapia e a taxa de recorrência foi da ordem de 19%. Frequentemente esses pacientes necessitam de uma modalidade alternativa de intervenção ou terapia de resgate, como o emprego de métodos endovasculares. Nessa série, os pacientes que receberam tratamento intervencionista precocemente obtiveram alívio dos sintomas em 95% dos casos, com taxa de recorrência de 11%. Esses dados, apesar de não avaliados de maneira prospectiva, sugerem que o tratamento intervencionista precoce deve ser considerado neste grupo de pacientes.

N Engl J Med 2007; 356:1862
Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002; 14:338

A necessidade de anticoagulação após o implante de um stent é controversa. Alguns autores preconizam a terapia por no mínimo 3 meses, com heparina de baixo peso molecular ou cumarínicos.

Lung Cancer 2004; 43:209

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

2. Carcinomatose meníngea

A carcinomatose meníngea (CM) ocorre aproximadamente em 5% dos cânceres metastáticos, sendo os adenocarcinomas de mama e pulmão e o melanoma os tumores mais comumente relacionados.

I. Diagnóstico

Clínico - envolvimento multifocal do sistema nervoso central, especialmente de pares cranianos.

Ressonância nuclear magnética (RM) – deve ser o primeiro exame a ser solicitado. Recomenda-se atenção especial à base do crânio e tronco cerebral. Se possível com pesquisa de fluxo líquido.

Punção líquórica lombar – sempre após a RM. Para aumentar a sensibilidade, preconiza-se pelo menos 3 punções, totalizando pelo menos 30 ml de líquido cefalorraquidiano para análise. Pesquisa de células neoplásicas, pressão de abertura, proteínas, glicose e contagem total de células devem ser avaliadas em cada amostra. Caso a citologia oncológica seja negativa, o quadro clínico sugestivo e os achados radiológicos típicos são suficientes para estabelecer o diagnóstico de CM.

Cancer (2009) 115(9):1941-6

2. Tratamento

a) Avaliação do prognóstico do paciente

Os fatores prognósticos de todos os pacientes com diagnóstico de CM devem ser avaliados. Caso o paciente apresente 1 ou mais fatores de mau prognóstico, ele não é candidato a tratamento oncológico específico, devendo ser realizado cuidados paliativos.

Mau prognóstico:

- » KPS < 70
- » Déficits neurológicos múltiplos e fixos
- » Doença sistêmica extensa e/ou sem opções de tratamento sistêmico
- » Encefalopatia ou doença extensa em SNC

Bom prognóstico:

- » KPS ≥ 70
- » Déficits neurológicos mínimos ou não fixos
- » Possibilidade de tratamento sistêmico do tumor

Arch Neurol. (2009) 66(1):74-8

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers, Version 1. 2005

b) Radioterapia

O tratamento inicial do paciente com bom prognóstico visa restabelecer o fluxo líquórico. Nesse sentido, deve ser submetido à radioterapia localizada em pontos de obstrução de fluxo ou em locais de grande volume tumoral ao longo do neuro-eixo – 10 x 3 Gy.

Neurology (1996) , 46(6): 1674-7

c) Quimioterapia intra-tecal

Após restabelecido o fluxo, inicia-se o tratamento com metotrexato (MTX) e dexametasona (DEXA) por via intra-tecal com o seguinte esquema:

» Fase de indução

MTX 12mg + DEXA 4mg = 2 x semana por 4 semanas

» Fase de consolidação

MTX 12mg + DEXA 4mg = 1 x semana por 4 semanas

» Fase de manutenção

MTX 12mg + DEXA 4mg = 1 x mês – até 6 meses

Cancer (1982) 49:759–772

Ann Oncol (2004) 15 Suppl 4:iv285-91

J Clin Oncol. 1993, 11(3):561-9

J Clin Oncol. 1987, 5(10):1655-62

Oncologist. 2008 , 13(9):967-77

3. Seguimento

» Redução do número absoluto de células neoplásicas

Basear-se na amostra coletada após 4 semanas de tratamento

» Parâmetros clínicos

Se recaída ou piora clínica, considerar parada de tratamento ou inserção de paciente em estudo clínico

4. Considerações finais

» Sempre que possível, manter o tratamento oncológico sistêmico específico para doença de base.

» Caso não seja possível a realização de quimioterapia por via intra-tecal, a radioterapia em locais sintomáticos ou de crânio total isoladamente pode ser considerada.

» Utilizar dexametasona (16mg/dia) no manejo inicial do paciente com sintomatologia de hipertensão intra-craniana; reduzir a dose o mais rápido possível até a dose mínima eficaz.

» Utilizar ácido fólico 15mg via oral 12/12h por 3 dias após MTX intra-tecal em caso de disfunção renal ou incidência de mucosite

» Não é necessário utilizar anti-convulsivantes de forma profilática

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

3. Síndrome de Compressão Medular

I. Definição e Epidemiologia

Define-se a síndrome de compressão medular (SCM) maligna quando ocorre compressão do saco dural e seus componentes (medula espinhal e/ou cauda equina) por uma massa tumoral extradural. Inclui critérios clínicos e radiológicos. Na presença apenas de evidências radiológicas de compressão, define-se a compressão medular sub-clínica. Pode ser causada pela extensão de uma massa do corpo vertebral, pela extensão anterior de uma massa originária nos elementos dorsais ou pelo crescimento de uma massa que invada o foramen vertebral.

A incidência da SCM maligna varia de acordo com a neoplasia primária envolvida, sendo relatadas incidências variando de 0,22% em neoplasias pancreáticas até 7,91% em casos de mieloma. A incidência cumulativa também diminui com a idade.

Embora qualquer neoplasia possa causar a SCM, as mais frequentes relatadas, em adultos, são as neoplasias de próstata, mama e pulmão (cada uma representado 15 a 20% dos casos), seguidas então por linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo, carcinoma renal, câncer color-retal e sarcomas.

Lancet Oncol 6:15-24, 2005

JCO 23: 2028–2037, 2005

II. Quadro Clínico e Fatores de Risco

Um dos principais sintomas da SCM é a dor, presente em até 95% dos casos. Como características, é mais frequente no segmento torácico (60-80%), ocorrendo também no segmento lombo-sacral (15-30%) e cervical (10%); é inicialmente localizada, aumentando de intensidade no período de poucas semanas; piora com o repouso e precede os sintomas neurológicos em cerca de 7 semanas.

Déficit motor é encontrado em 60 a 85% dos casos ao diagnóstico, sendo um pouco mais comum que a presença de déficit sensitivo. A presença de disfunções intestinal e vesical ocorre, em geral, mais tardiamente.

Alguns autores mostraram alguns fatores como preditivos de risco de SCM. Talcott, junto com outros autores, descreveu os fatores: incapacidade de deambulação, diminuição de reflexos profundos, radiografia evidenciando fratura com compressão, presença de metástases ósseas há mais de um ano e idade inferior a 60 anos como preditivos de risco de SCM. Quando todos estiveram presentes este risco foi de 87%, sendo de apenas 4% na ausência dos mesmos. Tendo com enfoque apenas a neoplasia de próstata, Bayley e colaboradores mostraram a extensão da doença óssea (mais de 20 metástases) e duração da terapia hormonal como fatores preditivos de risco de SCM.

Lancet Oncol 6:15-24, 2005

JCO 23: 2028–2037, 2005

Support Care Cancer 7(1):31-8, 1999

Cancer 92(2):303-10, 2001

III. Diagnóstico

A suspeita clínica deve ser sempre confirmada com um exame de imagem. Radiografias simples de coluna, quando normais, não excluem o diagnóstico, uma vez que a incidência de falso negativo chega a 17%, porém a presença de vértebras colapsadas associa-se com SCM em até 75% dos casos.

A tomografia computadorizada de coluna pode ser útil para o diagnóstico, porém o método de escolha deve ser sempre a ressonância nuclear magnética, pois apresenta sensibilidade de 93%, especificidade de 97% e acurácia diagnóstica de 95%. Recomenda-se a avaliação de toda a extensão da coluna, pois frequentemente há mais níveis de compressão.

Lancet Oncol 6:15-24, 2005

JCO 23: 2028-2037, 2005

IV. Tratamento

I. Tratamento Medicamentoso:

O uso de corticóides, sendo a dexametasona a droga mais descrita, tem como base fisiopatológica a redução de edema e resposta inflamatória e a estabilização de membranas vasculares, retardando assim o déficit. Estudo randomizado, conduzido por Sorensen e colaboradores mostrou melhores taxas de deambulação com o uso de dexametasona quando associada à radioterapia versus radioterapia isolada (81% vs. 63%).

Eur J Cancer 30A: 22-27, 1994

Embora a dose de dexametasona possa variar de 10 a 100mg/dia administrada de maneira rápida ou em infusão contínua, pois não há um esquema padrão estabelecido, favorecemos:

» **Dexametasona** 20 mg EV em bolus, seguida de 4 mg EV 6/6h

Deve-se monitorar a glicemia dos pacientes devido à dose alta de corticóide. Lembramos que não há indicação de corticoterapia na ausência de disfunção neurológica.

Am J Clin Oncol 19:179-183, 1996

2. Tratamento Radioterápico:

Os esquemas mais utilizados de radioterapia são: 30 Gy divididos em 10 frações e 8 Gy em dose única. Uma meta-análise mostrou que, em relação ao controle de dor, não houve diferenças em relação à dose única quando comparada com a dose fracionada (controle de cerca de 60%), sendo a dose única, no entanto, associada a maiores taxas de retratamento (21,5% vs. 7,4%) e fratura patológica (3% vs. 1,6%). Com base nestes resultados, a recomendação é que a dose única deva ser reservada apenas a pacientes muito debilitados.

Um fator importante a ser considerado é em relação ao tempo de instalação do déficit, pois pacientes que antes da radioterapia apresentavam um tempo de instalação do déficit maior que 14 dias tiveram melhores resultados funcionais do que pacientes com velocidade de instalação do déficit maior (tempo inferior a 14 dias).

A radioterapia deve incluir uma e, possivelmente, duas vértebras abaixo e acima da lesão, pois até 64% dos pacientes podem ter recorrência precoce entre as duas vértebras mais próximas.

Outros fatores importantes a serem considerados antes do tratamento radioterápico são a presença ou não de compressão óssea (veja abaixo, em tratamento cirúrgico) e o fato do paciente estar ou não deambulando (pacientes deambulando antes do início da radioterapia tem taxas de deambulação após o tratamento de 80 a 100%, sendo que esta taxa cai para cerca de 30% em pacientes que não estão deambulando e pode ser apenas de 2 a 6% em

pacientes que se apresentam paraplégicos antes do início da radioterapia).

Lancet Oncol 6:15-24, 2005

Clin Oncol (R Coll Radiol) 15: 345-52, 2003

Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:975-979, 2002

3.Tratamento Cirúrgico:

O tratamento cirúrgico é o único método com possibilidade de alívio imediato e estabilização mecânica direta. É indicado em casos em que há a presença de fragmentos ósseos no canal medular, coluna instável, ausência de resposta a um eventual tratamento radioterápico prévio ou impossibilidade de nova dose de radioterapia. Recomenda-se sempre a avaliação de um neurocirurgião com experiência em casos de SCM.

Um estudo randomizado e multicêntrico conduzido por Patchell e colaboradores, comparou a cirurgia (seguida de radioterapia) com o tratamento isolado de radioterapia, com desfecho primário de deambulação. O estudo foi interrompido na análise interina, pois as taxas de deambulação favoreceriam o grupo que incluía a cirurgia no tratamento (84% vs. 57%, $p = 0,001$), apesar de não haver vantagens em relação à sobrevida. Apesar de muitas críticas (como a de que o resultado do grupo de radioterapia isolada foi inferior ao que é relatado na literatura), trata-se de um trabalho positivo e que é sempre citado pelos neurocirurgiões.

Destaca-se que a radioterapia deve ser sempre utilizada após um tratamento cirúrgico, pois conduz à melhores resultados, quando comparada com a cirurgia isolada.

Lancet Oncol 6:15-24, 2005

Lancet 366:643-648, 2005

4.Tratamento Profilático

Apesar do pouco número de pacientes nos trabalhos, alguns autores recomendam o tratamento radioterápico para pacientes com SCM sub-clínica. Tal indicação deve ser sempre discutida com o radioterapeuta.

5.Tratamento da Recidiva após a Radioterapia

Após um tratamento inicial com radioterapia, considerar tratamento cirúrgico ou re-irradiação, que pode ser efetiva, com baixa incidência de mielopatia secundária a radioterapia. Se a falha ocorrer durante a radioterapia, considerar o resgate com cirurgia imediata, que pode levar a taxas de deambulação de até 30%.

Ann Neurol 37:583-589, 1995

JCO 23: 2028-2037, 2005

Lancet 366:643-648, 2005

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

4. Síndrome de Lise Tumoral

I. Classificação de Cairo-Bishop

I. Síndrome de Lise Tumoral Laboratorial

Presença de duas ou mais das seguintes alterações laboratoriais entre três dias antes e sete dias após a terapia citotóxica:

Ácido Úrico	≥ 8 mg/dl ou aumento em 25% do valor de base
Potássio	≥ 6 mg/L ou aumento em 25% do valor de base
Fósforo	≥ 4,5 mg/dl ou aumento em 25% do valor de base
Cálcio	≤ 7 mg/dl ou redução em 25% do valor de base

2. Síndrome de Lise Tumoral Clínica

Presença de síndrome de lise tumoral laboratorial associada a uma ou mais das seguintes complicações clínicas: insuficiência renal aguda, arritmia cardíaca, morte súbita e convulsões.

Graduação						
	0	I	2	3	4	5
Creatinina	≤ 1,5 x LSN	1,5 x LSN	> 1,5-3,0 x LSN	> 3,0-6,0 X LSN	> 6,0 x LSN	Morte
Arritmia cardíaca	Nenhuma	Sem necessidade de intervenção	Necessidade de intervenção não urgente	Sintomática e controlada parcialmente com fármacos ou controlada com dispositivos	Ameaça à vida (arritmia associada a IC, hipotensão, síncope ou choque)	Morte
Convulsão	Nenhuma		Um episódio breve de convulsão generalizada, convulsões bem controladas com anti-convulsivantes ou convulsões motoras focais que não interferem com as AVD	Convulsão com alteração da consciência, de difícil controle, associada a crises episódicas apesar de intervenção medicamentosa	Convulsão de qualquer natureza, de padrão prolongado ou reentrante (status epilepticus ou epilepsia intratável)	Morte

LSN: limite superior da normalidade, AVD: atividades de vida diária, IC: insuficiência cardíaca.

Br J Haematol 2004 Oct;127(1):3-11

II. Fatores de Risco

As seguintes características clínicas estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de síndrome de lise tumoral, seja ela espontânea ou induzida pelo tratamento citotóxico:

- » Neoplasias hematológicas (alto risco)
- » Neoplasias sólidas quimiossensíveis (risco intermediário)
- » Elevada carga tumoral
- » DHL elevado (> 2 x LSN)
- » Hiperuricemia
- » Desidratação
- » Uremia
- » Infiltração tumoral renal

Br J Haematol 2004 Oct;127(1):3-11

J Clin Oncol 2008 Jun; 26(16):2767-78

III. Profilaxia e Tratamento

O reconhecimento precoce dos fatores de risco, aliado às intervenções apropriadas, é a melhor abordagem na prevenção tanto da síndrome de lise tumoral laboratorial quanto da síndrome com suas manifestações clínicas.

1. Hidratação

Recomendada a infusão venosa de NaCl 0,9% 2 a 3 L/m²/dia para todos os pacientes de risco alto ou moderado, associado a monitorização do débito urinário, que deve ser mantido entre 80 a 100 ml/m²/h.

Recomenda-se hidratar com cautela aqueles pacientes com insuficiência renal manifesta, insuficiência cardíaca ou pacientes idosos, onde a infusão de salina deve ser baseada no débito urinário do paciente.

2. Alcalinização da urina

Não é recomendado de rotina.

3. Inibidor da xantina oxidase (alopurinol)

Uso recomendado para pacientes de risco alto ou moderado nas doses de 50 a 100 mg/m² a cada 8 horas, por via oral (máximo de 300mg/m²/dia ou 800 mg/dia).

Deve ser iniciado entre 1 a 2 dias antes do início da quimioterapia, mantendo-se o uso entre 3 a 7 dias após, conforme o risco de desenvolver a síndrome.

Na presença de insuficiência renal, o ajuste de dose se faz necessário:

- » Clcr 80 ml/minuto: 250 mg/dia
- » Clcr 60 ml/minuto: 200 mg/dia
- » Clcr 40 ml/minuto: 150 mg/dia
- » Clcr 20 ml/minuto: 100 mg/dia
- » Clcr 10 ml/minuto: 100 mg a cada 2 dias
- » Clcr 0 ml/minuto: 100 mg a cada 3 dias

Na vigência de hemodiálise, a dose de alopurinol deve ser administrada após o procedimento, caso contrário, administrar uma dose suplementar de 50%.

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

5. Hipercalemia

I. Introdução

- » Hipercalemia ocorre em cerca de 10 a 20% dos pacientes com câncer durante a evolução da doença
- » Pode ser leve, moderada e grave (Ca²⁺: 10,5 a 11,9 mg/dL, 12 a 13,9 mg/dL e ≥ 14 mg/dL, respectivamente)

II. Fisiopatologia

- » Metástases osteolíticas: estímulo de osteoclastos por fatores locais produzidos pelas células tumorais. Responsável em 20% dos casos, usualmente devido a câncer de mama, não-pequenas células de pulmão e mieloma múltiplo
- » Hipercalcemia humoral: secreção tumoral da proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP). Causa mais comum (80%) dos casos em pacientes com tumores sólidos não-metastáticos e alguns pacientes com linfoma não-Hodgkin
- » Calcitriol: causa rara (menos que 1% casos), sendo devido à secreção de vitamina D ativa pelas células neoplásicas, usualmente relacionada aos linfomas

III. Quadro clínico

Os sintomas são inespecíficos, afetando vários sistemas orgânicos e com severidade variável de acordo com grau de hipercalcemia e a velocidade de instalação. No trato gastrointestinal a constipação é o sintoma mais comum, geralmente associada à anorexia, náuseas, vômitos e desconforto abdominal vago. Distúrbios cognitivos, inclusive com quadro confusional agudo, podem ocorrer. Fraqueza muscular pode ser intensa ao ponto de confinar o paciente no leito. As alterações nefrológicas são principalmente decorrentes da alteração da capacidade de concentração renal, determinando poliúria persistente, depleção de volume e queda da filtração glomerular. Prurido cutâneo pode ocorrer. Dores ósseas podem ocorrer sem lesões ósseas detectáveis. Os diagnósticos diferenciais devem ser lembrados por sua relativa frequência (hiperparatiroidismo, hipertireoidismo, imobilização, excesso de vitaminas A e D, diuréticos tiazídicos e lítio, doença de Paget do osso e doenças granulomatosas)

IV. Diagnóstico

- » Dosagem de Ca^{+2} iônico
- » Dosagem Ca^{+2} total e albumina, para cálculo de Ca^{+2} corrigido
[Ca^{+2} corrigido = Ca^{+2} total + $0,8 \times (4 - \text{albumina mg/dL})$]
- » Dosar uréia e creatinina, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , fósforo e glicemia.
- » A dosagem de PTHrP deve ser realizada nos casos em que o diagnóstico não pode ser firmado clinicamente
- » Dosagem de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}$ é necessária nos casos de suspeição diagnóstica

V. Tratamento

- » Tratamento da doença de base
- » O quadro clínico nem sempre reflete os níveis séricos de cálcio.
- » Medidas gerais: retirar cálcio das soluções parenterais e suplementos orais, suspender medicações hipercalcêmicas (lítio, calcitriol, vitamina D e tiazídicos), estimular a deambulação e, caso possível, descontinuar ou reduzir o uso de sedativos
- » Reposição de fosfato via oral se $\text{P} < 3 \text{ mg/dL}$ (manter entre 2,5 e 3 mg/dL)
- » Expansão volêmica: com solução salina isotônica 200-300 ml/h, monitorando sobrecarga hídrica
- » Diuréticos de alça: furosemda 20 a 40 mg EV a cada 2 a 4 h, iniciando após atingida hidra-

tação, para promover calciurese

» Bifosfonato: agentes mais efetivos, porém com ação retardada em cerca de 48 h e nadir em 4 a 5 dias.

1) Pamidronato: 60 a 90 mg EV em 2 a 4 h

» Cai ou corrigido 12-13,5 mg/dL: 60 a 90 mg EV em 2 a 24 hs

» Cai ou corrigido > 13,5: 90 mg EV dose única de 2 a 24 hs

» Repetição, se indicado, com intervalo 7 dias e eventualmente a cada 2 a 3 semanas

» Ajuste Função Renal: a dose total de pamidronato pode ser administrada tanto em infusão única como em infusões múltiplas, durante 2 a 4 dias consecutivos. A dose máxima para cada tratamento é de 90 mg, tanto para o tratamento inicial como para os tratamentos subsequentes. Estudos farmacocinéticos indicam não ser necessário o ajuste de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. Entretanto, até que se adquira maior experiência, recomenda-se a velocidade máxima de infusão de 20 mg/h em pacientes com insuficiência renal, e as doses podem ser administradas como na tabela abaixo.

Cálcio sérico inicial (nmol/litro)	Cálcio sérico inicial (mg %)	Dose Total Recomendada (mg)
≤ 3,0	≤ 12,0	15 – 30
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 – 60
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 – 90
Maior que 4,0	Maior que 16,0	90

» Ajuste pela função hepática não é requerido em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

2) Ácido zolendrônico: 4 mg EV em 15 minutos a cada 3 a 4 semanas. Aguardar no mínimo 7 dias para re-administrar a medicação, caso necessário.

» Insuficiência Renal Leve a Moderada: sem ajuste

» Insuficiência Renal Grave ou Cr > 4,5 mg/dL: avaliar risco-benefício

» Mieloma Múltiplo e metástase ósseas, iniciar de acordo com o clearance de creatinina, administrando a cada 3-4 semanas, como na tabela abaixo.

Clearance de Creatinina (mL/min)	Dose Total Recomendada (mg)
> 60	4
60 – 50	3,5
49 – 40	3,3
39 – 30	3,0
< 30	Não recomendado

» Se houver albuminúria > 500 mg/24 horas, não aplicar a medicação e reiniciar após 3 a 4 semanas até retornar ao valor normal e, considerar reiniciar infusão durante ao menos 30 minutos

» Não se têm dados da necessidade de ajuste em insuficiência hepática

VII. Outras recomendações

- » Glicocorticóides: em linfomas com níveis elevados de 1,25 (OH)2D, pode-se usar Prednisona 60 mg/dia.
- » Calcitonina: em casos graves e sintomáticos devido pico de ação precoce. Dose 4-8UI/Kg a cada 8-12 h.
- Díalise: em casos graves sintomáticos em que hidratação adequada não possa ser realizada

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

6. Mucosite

Pode ser dividida em mucosite oral e gastrointestinal de acordo com a localização.

MUCOSITE ORAL

I. Introdução

É uma inflamação da mucosa da cavidade oral e orofaringe caracterizada por edema, eritema, atrofia e progressiva ulceração. Aproximadamente 40% dos pacientes em quimioterapia desenvolvem mucosite, sendo que em 50% destes, há necessidade de modificações no tratamento ou de analgesia parenteral.

II. Classificação

Grau	Exame Clínico	Sintomas / Função
1	Eritema	Sintomas mínimos / dieta normal
2	Ulcerações / Pseudomembranas	Sintomático, mas pode beber / comer dieta modificada
3	Ulcerações / pseudomembranas confluentes ou sangramento ao menor trauma	Sintomático e incapaz de receber dieta ou hidratação adequadamente
4	Necrose / sangramento espontâneo / risco de vida	Sintomas associados com risco de vida
5	Morte	Morte

III. Medidas Gerais

- » Evitar alimentos salgados, ácidos ou secos
- » A ingestão hídrica deve ser enfatizada, mas em graus avançados de acometimento pode ser necessário aporte por via parenteral
- » Higiênização oral deve ser realizada preferencialmente c/ escova macia, sendo fator de proteção contra infecção secundária.

IV. Analgesia

Embora o controle adequado da analgesia possa ser necessário com morfina (PCA) em pacientes submetidos a transplante de células-tronco, pode haver boa resposta com o uso de lidocaína a 2% tópica nas mucosites menos intensas.

V. Mucosite na Radioterapia

Nos pacientes submetidos a radioterapia de dose moderada para câncer de cabeça e pescoço, benzidamida é recomendada, mas não existe suporte p/ uso de clorexidine nas mesmas condições.

Sucralfato não é recomendado para tratamento de mucosite após radioterapia.

VI. Mucosite na Quimioterapia

Nos pacientes submetidos a quimioterapia dose-padrão, pode ser feita prevenção de mucosite oral através da crioterapia (deixar derreter pedaços de gelo por 30 minutos), antes do bôlus de fluorouracil.

Rubenstein, E.B. – Cancer 2004; 100: 2026- 46

VII. Mucosite e Monilíase

Apesar do risco de infecção por *Candida albicans*, não há benefício na administração profilática de solução de nistatina.

DeGregorio, M.W. – Cancer 1982; 50(12): 2780-4

VIII. Mucosite no Tratamento de Câncer de Cabeça e Pescoço

A terapia com laser de baixa dose, quando disponível, deve ser incorporada à prática clínica para tratamento de mucosite relacionada à quimiorradioterapia para câncer de cabeça e pescoço já que está associada a menor interrupção do tratamento e a melhor dose-eficácia da radioterapia. No contexto profilático, associa-se à menor incidência de mucosite graus 3 e 4.

Castro, G. – J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 6019)

MUCOSITE GASTROINTESTINAL

I. Introdução

A mucosite gastrointestinal (MGI) pode se apresentar como dor, distensão, náuseas e dis-fagia, contribuindo para a redução da ingesta alimentar e favorecendo a perda de peso e conseqüente desnutrição. Pode se manifestar como ulceração que atua como substrato para sangramento e colonização com infecção local e risco de disseminação. Pode, enfim, ser causa de diarreia, que evolui com desequilíbrio hidroeletrólítico e mal-absorção, com progressiva perda de peso.

II. Classificação

Grau	Exame Clínico	Sintomas / Função
1	Eritema	Sintomas mínimos / dieta normal
2	Ulcerações / Pseudomem-branas	Sintomático, mas pode beber / comer dieta modificada
3	Ulcerações / pseudomem-branas confluentes ou sangramento ao menor trauma	Sintomático e incapaz de receber dieta ou hidrata-ção adequadamente
4	Necrose / sangramento espontâneo / risco de vida	Sintomas associados com risco de vida
5	Morte	Morte

III. Medidas Gerais

- » Considerar o diagnóstico diferencial
- » Atenção para a manutenção de adequada hidratação e para risco potencial e transitório de intolerância à lactose
- » Dieta constipante (sem fibras ou café), fracionada e rica em líquidos
- » Loperamida pode ser usada até 16 mg ao dia. Pode ser necessário o uso de antieméticos, pró-cinéticos e analgésicos como sintomáticos
- » Antibioticoterapia pode ser disponibilizada no risco de infecção
- » Tratar os distúrbios hidroeletrólíticos associados

IV. Mucosite na Radioterapia

A radioterapia pélvica externa pode ser acompanhada por enterite actínica e a sulfassalazina (500 mg por via oral 2x/dia) pode ser usada como prevenção. Não existe benefício na preven-ção de mucosite GI após RT através do uso de sucralfato ou ácido 5-amino-salicílico.

O uso de enemas c/ sucralfato (suspensão de sucralfato 10% em água 20 mL 2x/dia) pode ser benéfico p/ tratamento de proctite actínica.

Rubenstein, E.B. – Cancer 2004; 100: 2026- 46

V. Mucosite na Quimioterapia

Ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) e omeprazol (20 mg/dia) têm benefício comprovado na prevenção de MGI causada após ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil com ou sem leucovorin.

No tratamento da diarreia que ocorre por MGI que não teve resposta após o uso de loperamida, recomenda-se octreotida 100 µg SC 2x/dia.

Rubenstein, E.B. – Cancer 2004; 100: 2026- 4

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

7. Diarréia

I. Introdução

A diarreia associada ao tratamento oncológico pode ocorrer em decorrência da quimioterapia utilizada ou ainda da irradiação pélvica e abdominal.

II. Principais Agentes

a. Fluoropirimidinas: especialmente nos esquemas em bolus e na associação ao ácido folínico. Deve-se considerar a possibilidade de deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD), enzima envolvida no metabolismo das fluoropirimidinas, em casos de diarreia, mucosite e pancitopenia severas e de difícil manejo.

Cancer 68: 499, 1991

b. Irinotecano: pode causar diarreia de início precoce ou tardio.

Diarreia precoce: durante a infusão ou algumas horas após, associada a sintomas colinérgicos como cólicas, hipersalivação, rinite e lacrimejamento e com duração de cerca de 30 minutos. Deve ser manejada com atropina.

Oncology 12: 72, 1998

Diarreia tardia: início cerca de 6 a 11 dias após a administração. É dose-independente e multifatorial (dismotilidade, secretória e por efeitos tóxicos diretos).

J Clin Oncol 16: 2745, 1998

c. Inibidores de tirosinoquinases

III. Classificação

A diarreia pode ser graduada conforme os critérios do National Cancer Institute (NCICTC National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).(tabela 1)

Tabela 1. Critérios de Toxicidade para Diarréia					
	Grau				
	0	I	2	3	4
Pacientes sem colostomia	Ausente	Aumento <4 evacuações/dia	Aumento 4-6 evacuações/dia; evacuações noturnas	Aumento ≥ 7 evacuações/dia ou incontinência; necessidade de hidratação EV	Choque hipovolêmico; necessidade de cuidados intensivos
Pacientes com colostomia	Ausente	Aumento leve de débito aquoso por colostomia	Aumento moderado de débito aquoso por colostomia	Aumento importante de débito aquoso por colostomia, com comprometimento de atividades de rotina	Choque hipovolêmico; necessidade de cuidados intensivos
NOTA: Adaptado de National Cancer Institute					

IV. Avaliação inicial

- » Determinar início e duração da diarreia
- » Quantificar número de episódios
- » Caracterizar aspecto das fezes (produtos patológicos?)
- » Definir grau de toxicidade segundo o NCICTC - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (tabela 1)
- » Identificar medicações em uso que causam diarreia
- » Identificar alimentos na dieta que causam diarreia
- » Identificar diarreia complicada, pela presença de um dos seguintes:
 - » Diarreia Grau III ou IV
 - » Diarreia Grau I ou II acompanhada de um dos sintomas a seguir:
 - » Cólicas moderadas a severas
 - » Náuseas/Vômitos Grau ≥ 2
 - » Performance status comprometido
 - » Febre
 - » Sepses
 - » Neutropenia
 - » Sangramento
 - » Desidratação

V. Tratamento

a. Diarreia não-complicada

Primeiras 24 horas:

Modificações dietéticas:

- » Ingestão hídrica
- » Refeições fracionadas
- » Suspensão de produtos hiperosmolares, com lactose, cafeína e álcool

Loperamida:

- » Dose de ataque: 4mg VO
- » Manutenção: 2mg VO 4/4h ou após cada evacuação
- » Dose máxima: 16mg/dia
- » Suspensão se 12 horas sem diarreia
- Se em uso de irinotecano, considerar doses altas de loperamida:
- » Dose de ataque: 4mg VO
- » Manutenção: 2mg VO 2/2h ou 4mg VO 4/4h
- » Suspensão se 12 horas sem diarreia

J Natl Cancer Inst 86: 446, 1994

Persistência de diarreia > 24 horas:

- » Loperamida 2mg VO 2/2h por até mais 24 horas
- » Antibioticoterapia (Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino 500mg VO 12/12h)

Persistência de diarreia > 48 horas:

- » Suspende loperamida
- » Octreotide: 100 a 150 mcg SC 8/8h
- » Considerar a necessidade de admissão hospitalar
- » Exames laboratoriais: HMG, eletrólitos, pesquisa de sangue e leucócitos nas fezes; pesquisas específicas para C. difficile, Salmonella, E coli e Campylobacter nas fezes

J Clin Oncol 22: 2918, 2004

b. Diarreia complicada

- » Admissão hospitalar
- » Ressuscitação volêmica
- » Octreotide:
- » 100 a 150 mcg SC 8/8h até 500 mcg SC 8/8h
- » 20-50 mcg/h (máximo 500mcg/h) EV em BIC até controle dos sintomas
- » Antibioticoterapia (Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino 500mg VO 12/12h)
- » Exames laboratoriais: HMG, eletrólitos, pesquisa de sangue e leucócitos nas fezes; pesquisas específicas para C. difficile, Salmonella, E coli e Campylobacter nas fezes
- » Suspende quimioterapia até resolução completa dos sintomas

XV. Complicações relacionadas ao câncer e/ou ao tratamento

8. Neutropenia Febril

I. Introdução

A Neutropenia Febril (NF) é uma complicação decorrente do tratamento oncológico que pode cursar com altas taxas de mortalidade, até 36% nos pacientes de maior risco de desenvolver complicações graves durante o episódio mesmo com tratamento adequado. No

entanto, podemos identificar grupos de menor risco de complicações que podem ser tratados com segurança sem internação hospitalar, com antibioticoterapia intravenosa ou oral

O adequado manejo do paciente com NF depende de uma avaliação clínica e laboratorial inicial e de sua classificação quanto ao risco de complicação grave durante o episódio da NF, bem como da monitorização do paciente com ou sem indicação de internação hospitalar até a resolução do episódio de NF.

Adotamos o índice de gravidade MASCC (Multinational Association of Supportive Care Cancer) para classificação de risco de complicação grave durante o episódio de NF. Pelo índice de MASCC o escore máximo é de 26, e a pontuação menor que 21 define o paciente de alto risco de complicações graves, isto é, com chance maior do que 5% de complicações graves. O paciente de baixo risco é definido pelo índice MASCC igual ou maior a 21 e presença de outras condições clínicas favoráveis, como previsão de neutropenia de curta duração e doença oncológica controlada. Na ausência dessas outras condições clínicas favoráveis o paciente é definido como risco intermediário de complicações.

II. Definição

Neutropenia

≤ 500 neutrófilos/mm³ ou

≤ 1.000 neutrófilos/mm³ com expectativa de queda para < 500 nos próximos dois dias

Episódio febril

Qualquer medida de temperatura axilar ≥ 37,8°C.

III. Classificação de Risco

Baixo Risco

- » Escore MASCC ≥ 21
- » Previsão de neutropenia intensa (ANC < 100) < 7 dias
- » Doença oncológica controlada (que não esteja em progressão)
- » Ausência de infiltrado pulmonar
- » Não uso de alemtuzumab
- » Mucosite grau < 2
- » Não uso de profilaxia antibiótica com quinolona

Risco Intermediário

- » Escore MASCC ≥ 21

Alto Risco

- » Escore MASCC < 21

IV. Escore de MASCC

Características

Pontuação

“Carga” de doença (considerando todas as comorbidades)

» sintomas leves ou ausentes	5
» sintomas moderados	3
» Sem hipotensão	5
» Sem DPOC	4
» Tumor sólido ou hematológico sem infecção fúngica	4
» Sem desidratação	3
» Paciente ambulatorial (não internado no início da NF)	3
» Idade < 60 anos	2

V. Avaliação Diagnóstica Inicial

- » Hemograma, bioquímica
- » Hemocultura periférica (1 par)
- » HMC cateter (1 par por lúmen)
- » Urina I/ Urocultura
- » RX de tórax PA e Perfil
- » TC de tórax (se Rx alterado)
- » Coprocultura + pesq. toxina Clostridium (se diarreia)
- » Biópsia e cultura de lesão de pele
- » Investigação direcionada se foco suspeito
- » Checar antecedente de doença fúngica invasiva (DFI)

VI. Escolha de Local de Tratamento e Antibioticoterapia Empírica Inicial



*Ajustar dose dos ATB pelo clearance de creatinina.

VII. Indicação de Vancomicina ou Teicoplanina

- » Infecções relacionadas a cateter (suspeita clínica)
 - » Presença de secreção no local de inserção do cateter ou no trajeto subcutâneo do cateter implantável/ semi-implantável
- » Presença de bacteremia relacionada à manipulação do cateter
- » HMC com resultados parciais com gram-positivo, antes da identificação final
- » Colonização por MRSA (*S. aureus* resistente à oxacilina)
- » Sepsis grave (presença dos critérios de sepsis + sinais disfunção órgão – acidose láctica, oligúria, hipotensão, alteração nível consciência) e choque séptico
- » Mucosite grau > I

VIII. Definição de Doença Fúngica Invasiva

- » De acordo com os critérios revisados do EORTC/MSG de Doença Fúngica Invasiva –
 - » Considerar apenas os diagnósticos provável e provado de DFI baseados em achados histopatológico ou microbiológicos

Revised definition of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.

IX. Indicações de terapia antifúngica empírica

- » No início do diagnóstico da neutropenia febril se antecedentes de doença fúngica invasiva
- » Após 96hs de persistência de febre se padrão radiológico pulmonar sugestivo de doença fúngica invasiva.
 - » Definição padrão radiológico pulmonar sugestivo de DFI:
Consolidação, ou lesão circunscrita com ou sem sinal do halo, ou sinal de ar crescente, ou cavidade dentro de uma área de consolidação.
- » Neutropenia febril por mais de 7 dias

Escolha de Antifúngicos

Anfotericina B deoxicolato

- » Se clearance > 50 ml/min
- » Dose: 1 mg/Kg/dia
- » Administração: pré-medicação, hidratação e infusão em pelo menos 6 horas

Anfotericina B complexo lipídico*

- » Se clearance < 50 ml/min OU
- » Se reação infusional à anfotericina B deoxicolato de difícil controle
- » Dose: 3-5 mg/Kg/dia;
- » Administração: pré-medicação se necessário e infusão em pelo menos 4 horas

Anfotericina B liposomal

- » Se diminuição do clearance ≥ 15 ml/min em relação ao clearance que indicou o uso da Anfot B complexo lipídico OU
- » Se reação infusional à Anfot B complexo lipídico de difícil controle

- » Dose: 3-5 mg/Kg/dia;
- » Administração: pré-medicação se necessário e infusão em pelo menos 4 horas
- » Pré-medicação: Difenidramina 50 mg ou hidrocortisona 50 mg IV pré-infusão da anfotericina;
- » Hidratação: a critério médico; sugestão: 500 – 1000 ml de SF 0,9% concomitante à administração da anfotericina.

X. Reavaliações periódicas do tratamento da NF

Persistência de febre após 72h

- » Repetir exames da Avaliação Diagnóstica Inicial

Avaliar Piora Clínica:

- » Hipotensão ou necessidade de droga vasoativa
- » Insuficiência respiratória – $pa\ O_2 < 60\ mmHg$ em AA ou IOT
- » Admissão em UTI
- » Coagulação intravascular disseminada
- » Alteração nível de consciência
- » ICC com alteração no RX de tórax e indicação terapêutica
- » Sangramento com indicação de transfusão
- » Arritmia ou alterações no ECG com indicação de tratamento
- » Insuficiência renal com indicação de investigação e tratamento (reposição de fluidos, diálise, outros)
- » Outras complicações interpretadas como clinicamente significativa
- » Se não houver piora clínica, avaliar possibilidade de manutenção do esquema antimicrobiano inicial.

Se piora clínica:

- » Hospitalização
- » Troca do esquema antimicrobiano inicial
- » Baixo Risco em uso de Ciprofloxacino + Amoxicilina/Clavulanato:
 - » Piperacilina-tazobactam
 - » Associar Vancomicina SE INDICAÇÃO

Riscos Intermediário ou Alto:

- » Imipenem
- » Associar Vancomicina SE INDICAÇÃO
- » Considerar terapia antifúngica se padrão radiológico pulmonar sugestivo de DFI

Persistência de febre após 96h

- » Considerar infecções subsequentes e concomitantes
 - » Persistir monitorização clínica e coleta de hemoculturas a cada 2 – 3 dias
 - » CT de seios da face (sem contraste)
 - » Repetir CT de tórax a cada 3 dias (sem contraste)
 - » Exames imagem (direcionado para focos suspeitos)
 - » Investir em diagnóstico etiológico (procedimentos invasivos, biópsias)
 - » Hemocultura para fungo
 - » Iniciar terapia antifúngica se padrão radiológico pulmonar sugestivo de DFI

IX. Tempo de Tratamento

Situação	Tempo de tratamento
Afebril sem foco definido (FOI) com resposta ao primeiro esquema ATB	48 horas afebril se ANC > 500 cel/mm ³
	7 dias afebril se ANC < 500
Afebril sem foco definido (FOI) com resposta ao tratamento modificado	Individualizar decisão Considerar ANC > 500
Afebril e com foco definido	Tempo de tratamento sugerido para o sítio da infecção

Situação	Tempo tratamento
Infecção pele e partes moles	ATB por 7 – 14 dias
Infecção corrente sanguínea	Gram-negativos: 10 – 14 dias Gram-positivos: 7 dias S. aureus: 14 dias + ETE Candida sp: 2 semanas após 1ª HMC negativa + ETE
Infecção relacionada a cateter	Retirar cateter se infecção por S. aureus, Cândida sp, infecção túnel
Pneumonia bacteriana	ATB por 10 – 21 dias
Diarréia por toxina Clostridium difficile	ATB por 10 dias

X. Uso de G-CSF

Filgrastima 300 mcg D2-3-4-5-6 pós-quimioterapia

» Indicações:

» Profilaxia secundária após 1 episódio de neutropenia febril em adjuvância

» Evitar o uso de G-CSF nas seguintes situações:

- » Doença metastática: sempre considerar possibilidade de redução de dose
- » Neutropenia G3/4 assintomática
- » Neutropenia febril na fase aguda
- » Artificialmente 'corrigir' uma neutropenia com algumas ampolas de G-CSF para 'poder administrar a QT'

XVI. Manejo da Dor Oncológica

Dor moderada a severa é muito freqüente na história natural do câncer. Em pacientes ambulatoriais metastáticos chega a ser relatada em até 2/3 dos pacientes [N Engl J Med 1994 Mar 3;330(9):592-6], podendo atingir até 90% de prevalência em fases mais avançadas de evolução da doença [Pain 1982 Nov;14(3):303-10]. Embora prevalente, a dor pode ser controlada em 70 a 100% dos pacientes com medidas farmacológicas convencionais.

JAMA 1995 Dec 20;274(23):1870-3

O controle da dor é mais eficaz com terapia antitumoral (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia). Contudo, estas modalidades de tratamento, ou por não serem aplicáveis ou por não serem imediatamente eficazes, exigem do médico a capacidade de prover alívio sintomático rápido, em geral, utilizando medidas farmacológicas.

Avaliando a dor. A intensidade da dor não é diretamente proporcional ao grau de dano tecidual e usualmente é influenciada por fatores emocionais, físicos e espirituais. É fundamental, portanto, uma abordagem holística na avaliação da dor:

1. Acreditar no relato do paciente:

- » Dor é sempre subjetiva e pessoal.
- » Na dor crônica sinais adrenérgicos de sofrimento estão comumente ausentes.
- » Ansiedade e depressão, em geral, exacerbam a percepção da dor e não exageram o seu relato. Identificar e tratar estas condições tem impacto no manejo da dor.

2. Quantificar a dor. A escala verbal numérica é facilmente compreendida e reproduzível pelos profissionais de saúde e pacientes, servindo também às avaliações seriadas.

- » Sendo “Zero” = nenhuma dor e “DEZ” = pior dor imaginável, qual a dor que o Sr.(a) está sentindo agora de 0 a 10 ?

3. Anamnese e exame físico para determinar a causa e mecanismo da dor.

- » O que provoca a dor? Caráter da dor (queimação, facada)? Irradiação? Tempo de instalação?
- » A dor é usualmente causada por efeitos diretos do tumor (p. ex.: invasão óssea, compressão nervosa, inflamação). Não raramente, é provocada por complicações do tratamento (p. ex.: pós-operatório, radiodermite, mucosite, neuropatia induzida por QT).
- » Quanto ao mecanismo a dor pode ser classificada em:
 - a) Nociceptiva por estimulação de terminações nervosas: somática (dor óssea) ou visceral (distensão cápsula hepática)
 - b) Neuropática por lesão nervosa direta: invasão plexo, compressão de raiz nervosa p.ex..
- » Tratamento e resposta variam de acordo com o tipo da dor.

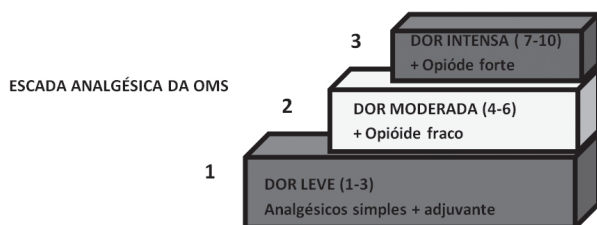
Princípios da terapia farmacológica. A aplicação das Diretrizes da OMS para o manejo da dor tem se mostrado eficaz no alívio da dor em até 90% dos pacientes com câncer [Proceedings of the Second International Congress on Pain. Vol. 16; 1990. p. 451-64] e em 75% de pacientes terminais [J Pain Symptom Manage 1991; 6(7):411-22]. Terapia farmacológica deve ser administrada:

1. Pela “boca”. Conveniente, não-invasiva e custo-efetiva.

2. Pelo “relógio”. Administração em intervalos regulares (4-6 horas) com doses extras para escape episódico provê nível constante da medicação reduzindo sua recorrência.

» “É mais fácil prevenir a dor do que remediar a dor já instalada”

3. Pela “escada”. Pacientes podem iniciar em qualquer degrau da escada podendo ascender em degraus até estarem livres da dor.



4. De forma individualizada.

- » Pacientes com dor severa podem iniciar terapêutica com opióides fortes.
- » A via oral pode não estar disponível (nível consciência, vômitos etc).
- » Grande variação individual entre doses de um mesmo fármaco

5. Com medicações Adjuvantes. (mais adiante)

1º Degrau: Analgésicos simples e AINEs

Exercem seus efeitos através da inibição da ciclooxigenases (COX-1 e 2) e síntese de prostaglandinas. Paracetamol parece ter ação central por mecanismo ainda não esclarecido. Para dor leve, usualmente representam a primeira linha. Mais utilizados em nosso serviço:

Fármaco	Dose	Frequência	Via
Paracetamol	500mg - 1g	6 h	VO
Dipirona	500mg	6 h	VO
Diclofenaco	50mg	8 h	VO
Naproxeno	250 – 500mg	8 - 12 h	VO
Celecoxibe	200mg	12 h	VO
Cetoprofeno	100mg	12 h	EV

*Dor decorrente de metástases ósseas é relativamente resistente à opióides. Nesses casos o uso de AINEs é decisivo para controle um alívio eficaz, assim como em outras dores com componente inflamatório importante.

Ao prescrevê-los, sobretudo os AINEs, é importante considerar suas potenciais toxicidades:

- » História prévia de hipersensibilidade – asma, urticária (pode ser classe dependente)
- » Toxicidade gastrointestinal - Dispepsia, úlcera gástrica e sangramentos.
 - » Em caso de uso prolongado: Omeprazol 20 mg VO 1xd
 - » Em pacientes idosos ou com lesões em trato gastrointestinal damos preferência ao Celecoxibe (inibidor seletivo COX-2)
- » Agregação plaquetária. Predisposição à sangramento devido interferência com a síntese de tromboxane até 2 dias após suspensão. Utilizar com cautela em pacientes plaquetopênicos ou com sangramentos ativos.
- » Nefrotoxicidade. IRA reversível, nefrite intersticial e predisposição à NTA em indivíduos hipovolêmicos são alguns aspectos da nefrotoxicidade dos AINES. Cautela em pacientes com hipertensão, IRC e ICC.

2º Degrau: Adição de opióide fraco

Em caso de dor persistente, adicionaremos um opióide fraco. Em nosso serviço, disponíveis:

Fármaco	Dose	Frequência	Via	Observações
Codeína	30mg 60mg	6 h	VO	» 1/10 da potência analgésica da morfina » 10% da população não fazem conversão para morfina » Pode acumular-se na insuficiência renal
Tramadol	50mg 100mg	6 – 8 h	VO EV	» 1/10 da potência da morfina » Constipação menos frequente, náusea comum » Inibem recaptação de aminas como os tricíclicos » Reduz limiar convulsivo » Pode acumular-se na insuficiência renal

Erro comum na prática diária é não reconhecer a dor como severa e insistir na prescrição de opióides fracos, muitas vezes em doses elevadas e às custas das toxicidades inerentes à classe (náusea, sedação, obstipação). Não há diferença inerente entre opióides fracos e fortes.

3º Degrau: Adição de opióide forte

Os opióides devem ser largamente utilizados no tratamento da dor, pois são seguros, de fácil titulação, com várias vias de administração disponíveis, sendo ativos em todos os tipos e mecanismos de dor. Há um forte preconceito e temor pelas toxicidades e potencial de dependência tanto por parte dos profissionais de saúde (sobretudo não-oncologistas) quanto pelos pacientes. Alguns dos estigmas da morfina:

1. A morfina vicia:

» Opióides induzem tolerância (decréscimo eficácia e duração) e dependência física (sintomas de abstinência na suspensão abrupta). Estas são respostas farmacológicas normais do organismo. A despeito disso, a progressão de doença é a principal causa da necessidade do aumento de dose [Pain 1991 Nov;47(2):141-4].

» A Adição (dependência psíquica) é raríssima em pacientes com câncer [Ann NY Acad Sci 1981; 362:161]. Comportamento de “pseudo-adição” em geral é decorrente de controle alógico ineficiente.

2. A morfina só deve ser utilizada em pacientes terminais, e pode acelerar a morte.

» Depressão respiratória clinicamente significativa é rara com uso correto. Em geral, são mais sujeitos os pacientes idosos, virgem de opióides, via parenteral e com DPOC. Tolerância aos efeitos respiratórios é rapidamente desenvolvido.

3. A morfina deixa os pacientes apáticos.

» Sedação, quando ocorre está restrita aos primeiros dias de tratamento.

Entre os opióides fortes, dispomos:

Fármaco	Apresentação	Frequência	Via	Observações
Sulfato de morfina	10mg – 30mg	4 – 6 h	VO, EV, SC	» Metabolizada pelo fígado em M6G e excretada pelo rim » 2/3 dos pacientes necessitam de > 180 mg/dia
Oxycodona	20mg	8 - 12 h	VO	» Menos sedação, náusea, delírio » Mais constipação

Metadona	10mg	8 – 12 h	VO	» Metabolismo hepático e excreção fecal » Antagonismo receptor NMDA – dor neuropática » Meia-vida longa ~ 24 horas
Fentanil	50mcg/h	72 h	TD	» Não utilizar em quadros agudos » Início de ação em 12-24 horas

****Meperidina** é particularmente perigosa e não deve ser utilizada, uma vez que seu metabólito, normeperidina (de meia-vida prolongada), tende a se acumular na insuficiência renal e no uso crônico, além de seu efeito excitatório sobre o SNC e elevado potencial para dependência.

» **Morfina deve ser o opióide inicial de escolha** devido meia-vida rápida, fácil titulação e custo-efetividade.

» Morfina 10 mg VO 4/4 h (+ analgésicos/adjuvantes) é um regime inicial aceitável

» Calcular dose de resgate para casos de escape alérgico ou dor dependente da atividade. Em geral, 50 a 100% da dose regular, com uma droga de meia-vida curta e ação rápida respeitando um intervalo mínimo de 2 horas, pelo menos. Em nosso caso, Morfina 10 mg VO se dor, inicialmente.

» A dose total utilizada nas 24 horas (horários fixos + doses de resgate) deverá ser utilizada como base nos cálculos de conversão para outros opióides com meia-vida mais longa e posologia mais conveniente, uma vez definidas e estáveis as necessidades analgésicas diárias.

» Não há virtualmente dose máxima de qualquer fármaco opióide.

Efeitos colaterais:

Devem ser antecipados e manejados adequadamente para garantir aderência ao tratamento. Há uma grande variabilidade interindividual na sensibilidade aos efeitos adversos dos opióides.

1. Náuseas/vômitos. Envolve três mecanismos: ativação zona quimiorreceptora, retardo esvaziamento gástrico e maior sensibilidade vestibular.

» Vômitos pós-alimentares - **Metoclopramida** 10 mg VO 6/6h.

» Associadas com movimento - **Dimenidrato** 100mg VO 8/8 h

» Corticóides, fenotiazinas e benzodiazepínicos podem ser úteis em alguns casos

» Tolerância usualmente se desenvolve rapidamente

2. Constipação. Efeito colateral mais comum.

» “A mão que prescreve o opióide é a mesma que prescreve o laxante”

» Utilizados em nosso serviço: Lactulose 20-30ml VO 3-4xd ou Óleo mineral 10 ml 4xd e/ou Bisacodil 10mg VO à noite esporadicamente.

4. Tontura e confusão. Particularmente em idosos - atentar para diagnósticos diferenciais. Haloperidol 2.5 mg VO pode ser utilizado excluindo-se causas orgânicas para o delirium. Sedação, quando ocorre está restrita aos primeiros dias de tratamento. Se persistir, a troca para uma dose equi-analgésica de outro opióide está indicada.

5. Depressão respiratória. Clinicamente significativa é rara com uso correto. Em geral, são mais sujeitos os pacientes idosos, virgem de opióides, via parenteral e portadores de DPOC. Tolerância aos efeitos respiratórios é rapidamente desenvolvido. Naloxone 0.2 – 0.4mg EV em caso de emergência.

6. Prurido. Liberação direta de histamina. Observado em 2 a 10% dos pacientes. Anti-histamínicos como Hidroxizina 25mg VO 8/8 h podem ser utilizados.

7. Mioclônus e hiperalgesia são de ocorrência rara e podem ser observados em doses elevadas de opióides. Benzodiazepínicos e anticonvulsivantes podem ser úteis.

Em todos os casos, com a estratégia de substituição por outro agente pode alcançar um balanço mais favorável entre analgesia e efeitos colaterais (rotação de opióides).

Rotação de opióides:

É substituição de um opióide por outro quando a toxicidade ou baixa eficácia se estabelecem. Esta estratégia se baseia na grande variabilidade interindividual da sensibilidade aos efeitos dos diferentes opióides.

Diretrizes para conversão de dose: [JCO, Vol 21, No 9 (May 1), 2003; pp 87s-91s]

1. Calcule a dose equianalgésica utilizada em 24 horas.

2. Ao trocar para Metadona, reduza a dose equianalgésica em 75% a 90%.

» < 100 mg Morfina VO/dia = 1:4 (ie, 1 mg metadone = 4 mg morfina).

» 100 a 300 mg/dia de Morfina VO e >300 mg/dia = ratios de 1:8 e 1:12

[J Clin Oncol 2001 Jun 1;19(11):2898-904]

3. Para Fentanil transdérmico, não reduza a dose.

4. Ao trocar para qualquer opióide que não fentanil ou metadona, diminua a dose equianalgésica em 25% a 50%.

5. Considere ainda nas alterações da dose equianalgésica as comorbidades e a severidade da dor:

» Em idosos, hepatopatas ou com insuficiência renal, considere reduções maiores.

» Em paciente com dor intensa, considere reduções menores.

6. Calcule a dose de resgate como 5 a 15% da dose total diária de opióide e administre em intervalo apropriado.

7. Reavalie e titule a dose do novo opióide.

Conversão para Fentanil transdérmico	
Morfina oral / 24 h	Dose Equivalente Fentanil (cada 72 horas)
90mg	25 mcg/h (Fentanil 25 patch)
180mg	50 mcg/h (Fentanil 50 patch)
270mg	75 mcg/h (Fentanil 75 patch)
360mg	100 mcg/h (Fentanil 100 patch)

Conversão Equianalgésica:		
Droga	Dose	Via
Morfina	30mg	oral
Morfina parenteral	10mg	SC, EV
Metadona	10mg	oral
Oxycodona	20mg	oral

Conversão para **Fentanil transdérmico**:

- » Reservado para pacientes que não podem utilizar via oral.
- » Dor controlada e estável com medicações orais, porém efeitos colaterais não manejáveis – dor não controlada com morfina não será resolvida pela conversão a uma dose equivalente de Fentanil TD.
- » Importante prover doses de resgate com opioíde de ação rápida.
- » Não aumente a dose do patch com intervalo menor que 72 h.
- » Mantenha opioíde anteriormente utilizado por até 12 a 24 h após aplicação do patch.

Medicações adjuvantes:

Analgésicos adjuvantes (anticonvulsivantes, antidepressivos, p.ex.) são utilizados pelo seu efeito “poupador” de opioíde, diminuindo efeitos colaterais e tolerância aos opioídes. Têm papel importante no tratamento da dor neuropática.

1. Antidepressivos tricíclicos. São mais utilizados em nossa prática.

- » Mecanismo de ação analgésica: aumento da concentração de monoaminas no corno dorsal da medula, causando estimulação de receptores alfa-2.
- » Dor neuropática é a principal indicação
- » Amitriptilina 25mg a 75mg VO à noite, sobretudo quando sedação é efeito desejável. Nortriptilina é menos sedativa.
- » Ação independente de ação anti-depressiva.
- » Se depressão for diagnosticada, preferimos inibidores de recaptação de serotonina como Fluoxetina 20-40mg/dia ou Setralina 50-100mg/dia.

2. Anticonvulsivantes. Particularmente eficazes na dor neuropática lancinante.

- » **Carbamazepina** 100 mg VO 12/12 h com aumentos graduais atentando para sedação, vertigem e, eventualmente, reações cutâneas.
- » **Gabapentina** 300mg VO 8/8 h (até 1800mg/dia) é opção com bom perfil de tolerância.

3. Corticóides. Sempre que há inflamação ou dor por edema vasogênico (metástases cerebrais com hipertensão intracraniana, compressões mielorrádicares, distensão cápsula hepática).

- » **Dexametasona** 4 a 8 mg/dia VO. Efeitos adversos comuns aos corticosteróides.

O sucesso no alívio da dor requer avaliação criteriosa da dor e observação dos princípios da terapia farmacológica descritos.

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 20 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of standard notebook paper. The lines are thin and light blue, set against a plain white background. There are no margins, text, or other markings on the page.

[illegible]

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 20 evenly spaced horizontal blue lines across its entire surface, typical of standard notebook or composition paper. The lines are uniform in color and thickness, providing a guide for handwriting. There are no margins, text, or other markings present on the page.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

2010 Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - CEP 01246-000 - São Paulo - SP

Tel.: 11 3893-2000 / www.icesp.org.br

Título: Manual de Condutas em Oncologia

Todos os direitos reservados

Projeto gráfico: Flavio F. Hypolito - flavio.hypolito@gmail.com

www.zuinn.com.br/flaviohypolito

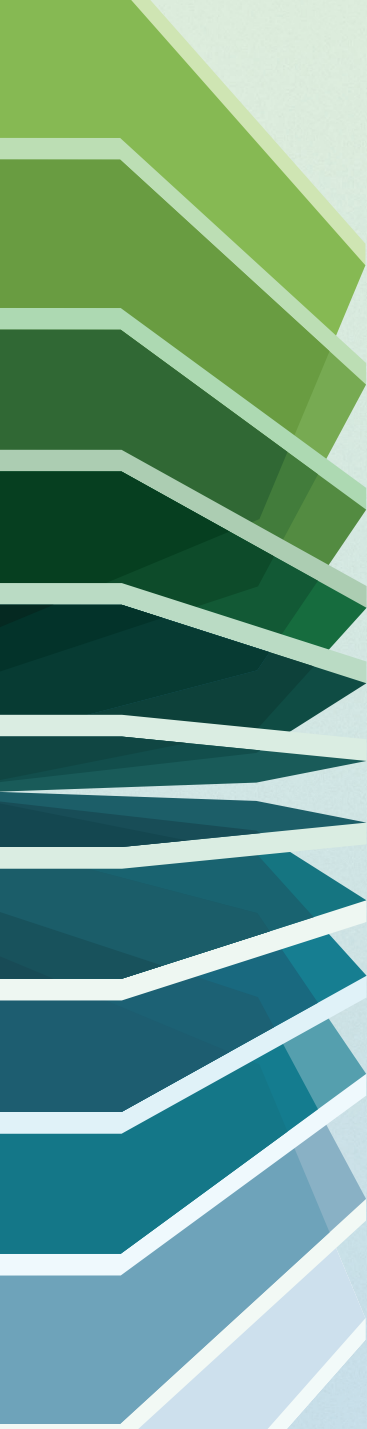
Diagramação: Flavio F. Hypolito e Tiago Tepassé - tiagotepasse@gmail.com

Direitos reservados: ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

É proibida a reprodução ou armazenagem sem autorização expressa do Instituto.

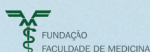
Ano de fabricação: 2010

Impressão: Imprensa Oficial



INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO

OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA



SECRETARIA
DA SAÚDE

