

TRATATIVA  
**ONCOLÓGICA**  
**2014**

© 2014 Confederação Nacional das Cooperativas Médicas - Unimed do Brasil

É proibida a reprodução total ou parcial desta publicação, para qualquer finalidade, sem autorização por escrito da Unimed do Brasil.

### **Coordenação**

Valdmário Rodrigues Júnior

### **Organização**

Francisco José de Freitas Lima

Unimed do Brasil

Silvana Marcia Bruschi Kelles

Unimed Belo Horizonte

Edson Campos

Federação Santa Catarina

Jose Roberto Tebet

Federação Paraná

### **Execução**

Regulação em Saúde da Unimed do Brasil

### **Projeto Gráfico, Diagramação**

Depto. de Marketing da Unimed do Brasil

### **Projeto Gráfico e Editoração Eletrônica**

Depto. de Marketing da Unimed do Brasil

### **Colaboradores**

Câmara Técnica Nacional de Oncologia da Unimed do Brasil

Câmara Técnica Nacional de MBE

Unimed do Brasil - Confederação Nacional das Cooperativas Médicas  
Alameda Santos, 1.827 - 15º andar - São Paulo/SP - Brasil - CEP 01419-909  
Telefone: 55 11 3265 4000 - [www.unimed.coop.br](http://www.unimed.coop.br)

TRATATIVA  
**ONCOLÓGICA**  
**2014**





# **Unimed do Brasil**

Confederação Nacional das Cooperativas Médicas

Diretoria Executiva

**Gestão 2013–2017**

**Eudes de Freitas Aquino**

Presidente

**Orestes Barrozo Medeiros Pullin**

Vice-Presidente

**João Luís Moreira Saad**

Administração

**Edevard J. de Araujo**

Marketing e Desenvolvimento

**Valdmário Rodrigues Júnior**

Integração Cooperativista e Mercado

**Euclides Malta Carpi**

Financeiro

**Antonio Cesar de Azevedo Neves**

Tecnologia e Sistemas





# Introdução

A tratativa oncológica resulta da aliança entre a melhor informação científica e a melhor prática médica para o cliente Unimed, envolvendo gestores, auditores, especialistas e todos os demais interessados na incorporação de novas tecnologias que buscam a racionalização dos procedimentos assistenciais, como alternativa ética para substituir as polêmicas normas restritivas, ou as práticas abusivas que impactam os custos do sistema.

As propostas de novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos devem convencer pela clara vantagem dos benefícios sobre os danos, pela transparência dos resultados expressos em números absolutos e pela relevância dos resultados, tendo em conta os interesses dos pacientes.

Em 2003, a Unimed do Brasil, através do Colégio Nacional de Auditores, criou duas estruturas que se tornaram as principais fontes de conhecimento para a auditoria em saúde: a Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências e a Câmara Técnica Nacional de Oncologia.

Durante 2013, reunimos as duas Câmaras para discutir e implementar essa tratativa. Dificilmente qualquer outra operadora conseguirá chegar perto de reunir um grupo tão seleta para discutir uma proposta semelhante.

David Sackett definiu a Medicina Baseada em Evidência como o uso consciente explícito e crítico da melhor evidência atual, integrada à experiência clínica e aos valores e preferências do paciente. A oportunidade de reunir esse grupo de trabalho acabou por consolidar esses conceitos dentro da gestão do sistema Unimed.

As terapias definidas como “não inclusão” são recomendações expressas para medicamentos que não apresentaram benefícios consistentes ou que os danos foram mais significativos do que os benefícios.

A tratativa é um documento de alto valor literário, que serve para fomentar e subsidiar discussões que envolvam os melhores preceitos da prática médica na rotina do gestor ou auditor Unimed, e permanece aberta para revisões e sugestões fundamentadas.

**Francisco José de Freitas Lima**

*Assessor Médico da Unimed do Brasil*





# Prefácio

O aumento da expectativa de vida dos seres humanos nos países em desenvolvimento e desenvolvidos tem trazido como consequência uma inserção cada vez maior de idosos na sociedade modificando de maneira importante a pirâmide populacional. Por conseguinte, a incidência de câncer tem aumentado significativamente na população em geral já que a idade é um fator de risco dos mais importantes na gênese da doença. Somente em 2014 são esperados 576 mil casos novos de câncer no Brasil, segundo dados do INCA.

Felizmente, tem havido avanços importantes no controle da doença. Ao analisarmos incidência e curvas de sobrevida notamos que as medidas relacionadas com prevenção primária e secundária são as maiores responsáveis pelo impacto nos resultados positivos. Novos procedimentos terapêuticos e/ou novas drogas, (estas trazendo 25% dos custos totais) têm também contribuído para esses desfechos. Entretanto às custas de dispêndio financeiro nem sempre proporcional ao benefício real para o paciente.

O cenário é perigoso. O atual modelo de atenção à saúde, “*fee for service*”, focado na doença, é socialmente inadequado e financeiramente perverso. Não prioriza a promoção da saúde.

Esses números deverão, em curto prazo, trazer resultados devastadores para a saúde financeira dos provedores tanto públicos como privados. A expectativa de gastos com o tratamento de câncer nos EUA para 2020 está projetada em U\$173 bi. Urge que tomemos medidas imediatas visando, na área de saúde, o que efetivamente possa trazer valor ao indivíduo e à sociedade. Devemos priorizar a prevenção primária e

secundária. Não é possível mais admitir na área assistencial a utilização de tratamentos com ganhos duvidosos ou marginais (quando não desnecessários) para o paciente. Procedimentos terapêuticos (e propedêuticos) devem sempre estar atrelados a melhor evidência científica, que busquem o benefício clínico para o indivíduo. Esses procedimentos devem visar, na área do tratamento do câncer, a cura, quando possível, ou um significativo aumento da sobrevida, com qualidade e com o menor custo.

A melhor maneira de entregar valor aos pacientes evitando tratamentos desnecessários e que causem somente danos é a elaboração de diretrizes. Estas devem ser construídas pensando-se na equação: valor= desfecho/custo. Somente indicadores sólidos são capazes de nos fornecer a necessária evidência para a entrega de valor para o paciente. Neste ambiente, diretrizes construídas pensando no melhor desfecho com menor custo, a melhor ciência é uma arma importante contra o dano e o desperdício.

A Sociedade Brasileira de Cancerologia apoia e parabeniza a Unimed do Brasil pela iniciativa da elaboração de diretrizes através do trabalho conjunto das Câmaras Técnicas Nacionais de Oncologia e Medicina Baseada em Evidência. Acreditamos ser um importante passo na direção de um modelo assistencial mais humano, voltado para o benefício individual e coletivo e financeiramente sustentável.

**Roberto Porto Fonseca**

*Presidente do Conselho Superior da SBC*



# Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência deu prioridade aos desfechos clinicamente relevantes, de interesse do paciente como sobrevida global e qualidade de vida. Os desenhos de estudos considerados para inclusão na tratativa foram as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos controlados, preferencialmente randomizados. O nível de evidência e o grau de recomendação seguiu os padrões da primeira versão padronizada pelo Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford.

Os textos referentes à incidência e prevalência do câncer foram retirados do site do INCA e podem ser encontrados no link <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>.

As orientações dessa tratativa têm o objetivo de auxiliar os profissionais na tomada de decisão clínica. A informação fornecida não deve ser considerada como completa e definitiva, nem deve ser considerada a mais abrangente e apropriada de todos os tratamentos possíveis. Com o rápido desenvolvimento do conhecimento científico, novas evidências podem surgir e modificar as orientações incluídas. A informação se restringe apenas aos tópicos especificamente identificados, não sendo aplicável a outras intervenções, doenças, ou estágios de doenças. As orientações não objetivam substituir a autonomia da decisão do médico, uma vez que não levam em consideração as características individuais dos pacientes. As informações contidas na tratativa constituem material de apoio ao cooperado e não expressam condutas clínicas padronizadas

pelo sistema Unimed, como também não autoriza o uso dessa informações para fins de comercialização ou para uso com finalidade específica. O Sistema Unimed não assume qualquer responsabilidade por qualquer prejuízo ou dano a pessoas ou bens decorrentes ou relacionadas a qualquer uso dessa informação.

## **Câmara Técnica Nacional de Oncologia da Unimed do Brasil**

**José Roberto Tebet**

Federação Paraná  
Coordenador Operacional

**Edson Campos**

Federação Santa Catarina  
Coordenador Operacional

**Roberto Porto Fonseca**

Federação Minas Gerais

**Alberto Palma**

Federação Rio de Janeiro

**Stephen Doral Stefani**

Federação Rio Grande do Sul

**Otávio Clark**

Federação São Paulo

**André Luiz Gumiero**

Central Nacional Unimed

**Guilherme Crespo**

Federação Espírito Santo

**Francisco José de Freitas Lima**

Unimed do Brasil

## **Câmara Técnica Nacional de MBE**

**Silvana Márcia Bruschi Kelles**

Unimed Belo Horizonte  
Coordenadora Operacional

**Moacyr Roberto Cuce Nobre**

Federação Rio de Janeiro

**Álvaro Koenig**

Federação Santa Catarina

**Valfredo M. Menezes**

Federação Mato Grosso

**Antonio Silvinato de Almeida Filho**

Federação de São Paulo

**Sandra de Oliveira Saporì Avelar**

Federação Minas Gerais

**Alexandre Pagnoncelli**

Federação Rio Grande do Sul

**Francisco José de Freitas Lima**

Unimed do Brasil





# Índice

Incidência do câncer no Brasil.....	17
Bexiga.....	19
Melanoma.....	25
Ovário - tumores epiteliais.....	29
Pâncreas.....	39
Próstata.....	45
Rim.....	55
Cólon e Reto.....	61
Cabeça e pescoço.....	73
Estômago.....	79
Fígado - Hepatocarcinoma.....	87
Mama.....	91
Pulmão não pequenas células.....	103
Pulmão de Pequenas Células.....	115







# Incidência do Câncer no Brasil

No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país.

O câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil).

Sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma, estimam-se 395 mil casos novos de câncer, 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para sexo feminino. Em homens, os tipos mais incidentes serão os cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral; e, nas mulheres, os de mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e glândula tireoide. É incontestável que o câncer é hoje, no Brasil, um problema de saúde pública, cujos controle e prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões, desde as mais desenvolvidas - cultural, social e economicamente - até às mais desiguais. As abordagens orientadas para enfrentar esse problema de saúde são, necessariamente, múltiplas, incluindo: ações de educação para saúde em todos os níveis da sociedade; prevenção orientada para indivíduos e grupos; geração de opinião pública; apoio e estímulo à formulação de legislação específica para o enfrentamento de fatores de risco relacionados à doença; e fortalecimento de ações em escolas e ambientes de trabalho.





# Bexiga

## Introdução

Esperam-se 6.750 casos novos de câncer de bexiga em homens e 2.190 em mulheres no Brasil, em 2014. Esses valores correspondem a um risco estimado de 6,89 casos novos a cada 100 mil homens e 2,15 a cada 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de bexiga em homens é o sexto mais frequente na região Sudeste (10,00/ 100 mil) e o sétimo na região Centro-Oeste (5,86/100 mil). Na região Sul (9,10/ 100 mil), é o oitavo. Nas regiões Norte (1,98/ 100 mil) e Nordeste (2,82/ 100 mil), é o décimo e o 11o, respectivamente. Para as mulheres, é 13o mais frequente nas regiões Centro-Oeste (2,72/ 100 mil) e Norte (0,70/ 100 mil). Nas regiões Sul (3,29/ 100 mil), Sudeste (2,55/ 100 mil) e Nordeste (1,24/ 100 mil), é o 14o.

O tabagismo é o fator de risco mais importante para esse tipo de câncer, sendo responsável por, aproximadamente, 66% dos casos novos em homens e 30% em mulheres nas populações mais industrializadas. A maioria dos estudos epidemiológicos aponta um aumento de 1,5% a 3,0% no risco de desenvolver câncer de bexiga em fumantes.

Esse risco não difere entre gêneros e raças. Além disso, é observada uma imediata diminuição do risco (cerca de 40%) de desenvolver câncer de bexiga em pessoas que deixam de fumar. Grande parte do risco associado ao fumo se dá em razão da presença de aminas aromáticas na fumaça do cigarro.

Além desse, a exposição ocupacional também é um fator de risco importante.

Trabalhadores de indústrias que envolvem exposição a aminas aromáticas (benzeno, por exemplo) possuem um maior risco para o desenvolvimento dessa neoplasia. Outras ocupações, como pintor, cabeleireiro, barbeiro, trabalhador de refinaria de petróleo, também apresentam um aumento no risco de desenvolver câncer de bexiga em função da exposição a uma variedade de produtos químicos, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, formaldeídos e solventes.

Outro fator de risco é a história familiar. Pessoas com familiares de primeiro grau com câncer de bexiga possuem um maior risco (de 50% a 100%) de desenvolver a doença quando comparadas à população em geral. Esse risco, quanto interage com o tabagismo, aumenta em mais de cinco vezes em comparação aos não fumantes.

A dieta também está relacionada com o câncer de bexiga. O consumo de frutas parece estar associado a uma diminuição do risco, por outro lado, ainda não foi encontrada relação com o consumo de legumes.

## A) TRATAMENTO NEOADJUVANTE

### M-VAC

Droga	Dose	Frequência
Metotrexato	30 mg/m <sup>2</sup>	D1, D15, D22
Vimblastina	3 mg/m <sup>2</sup>	D2, D15, D22
Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup>	D2
Cisplatina <sup>1</sup>	70 mg/m <sup>2</sup>	D2
A cada 28 dias, por 3 ciclos		

### Referência

Grossman HB, Natale RB, Tangen CM *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Eng J Med* 2003; 349:859-66.

<sup>1</sup> A cisplatina poderá ser substituída por carboplatina em pacientes com contraindicação para cisplatina (idosos acima de 70 anos, insuficiência renal, cardiopatia).

**CG**

<b>Droga</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequência</b>
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8, D15
Cisplatina	70 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 28 dias, por 3 ciclos		

Estudo randomizado de grande porte utilizando cisplatina e gemcitabina como quimioterapia paliativa demonstrou aumento de resposta e sobrevida em pacientes com câncer de bexiga quando comparado com o esquema M-VAC. Após discussão, a Câmara Técnica de Oncologia, apesar de não haver estudo randomizado em quimioterapia neoadjuvante, tendo em vista a menor toxicidade, adicionou como arsenal em quimioterapia neoadjuvante o esquema CG, considerando as orientações do NCI-USA.

**Referências**

[www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bladder/HealthProfessional/page8#Reference8](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bladder/HealthProfessional/page8#Reference8).

Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, *et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3068-3077.

**B) TRATAMENTO ADJUVANTE**

Não há indicação sistemática. Casos de alto risco devem ser debatidos na CTNO.

**C) TRATAMENTO PALIATIVO****M-VAC**

<b>Droga</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequência</b>
Metotrexato	30 mg/m <sup>2</sup>	D1, D15, D22
Vimblastina	3 mg/m <sup>2</sup>	D2, D15, D22
Cisplatina	70 mg/m <sup>2</sup>	D2
Com ou sem Doxorubicina	30 mg/m <sup>2</sup>	D2
A cada 28 dias, por 3 ciclos		

### Referência

Grossman HB, Natale RB, Tangen CM *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Eng J Med* 2003; 349:859–66.

### CG

Droga	Dose	Frequência
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8, D15
Cisplatina	70 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 28 dias, por 3 ciclos		

### Referência

Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, *et al.* Gemcitabine and cisplatin *versus* methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3068–3077.

## D) TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

### VINFLUNINA – NÃO INCLUSÃO

A vinflunina foi aprovada para uso de câncer de bexiga em segunda linha no Brasil pela ANVISA.

Entretanto, o estudo que deu suporte ao uso do medicamento nesta situação clínica (1) tem um viés que compromete sua conclusão. A análise global, planejada previamente, não mostrou diferenças de sobrevida para os pacientes. Então os autores excluíram seletivamente pacientes e procederam uma análise “ajustada” por critérios de inclusão de pacientes. Apenas nesta análise houve ganho de sobrevida para os pacientes.

Devido a este problema metodológico sério, que compromete toda a interpretação do estudo, não recomendamos o medicamento.

**Comentário:**

Não há ainda avaliação do Ministério da Saúde ou CONITEC.

**Referência**

Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, *et al.* Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009 ;27(27):4454-61.





# Melanoma

## A) TRATAMENTO DE DOENÇA METASTÁTICA

### Primeira linha de tratamento

Droga	Dose	Frequência
Dacarbazina	250 mg/m <sup>2</sup>	D1-D5
ou		
Dacarbazina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 28 dias		

### INTERLEUCINA – NÃO INCLUSÃO

Diversas metanálises e estudos clínicos mostram que o tratamento com **interleucina** em doses altas ou com a bioquimioterapia (combinação de interleucina e quimioterapia, algumas vezes com interferon) não é eficaz em aumentar a sobrevida e trazem efeitos deletérios à qualidade de vida.

#### Referência

Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ulloa L, Clark OA. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD005413

## VEMURAFENIBE – NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** O vemurafenibe é um quimioterápico oral testado em primeira linha para pacientes com melanoma metastático e mutação genética chamada BRAF V600E. Houve ganho marginal de sobrevida (mediana de 1,5 meses) comparado à dacarbazina. Os resultados descritos foram atingidos numa análise interina com tempo mediano de seguimento muito precoce: 3,8 meses para vemurafenibe e 2,3 meses para o grupo controle. Os próprios autores descrevem que havia um número muito pequeno de pacientes acompanhados por mais de sete meses, não sendo possível a elaboração da curva de Kaplan-Meier e que seria necessário um tempo maior de seguimento dos pacientes. Diante das incertezas resultantes dos problemas metodológicos do estudo e a precocidade dos resultados, o FDA recomendou que o seguimento fosse de, no mínimo, dois anos após o início do estudo.

A toxicidade da medicação também pode ser percebida pela proporção de pacientes em cada grupo que necessitou de redução de dose ou que teve o tratamento suspenso. No grupo que recebeu vemurafenibe a taxa de suspensão de tratamento ou redução de dose foi de 38% e no grupo da dacarbazina foi de 16% (NNH=5).

### Referência

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.

## IPILIMUMABE – NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** Ipilimumabe é um quimioterápico endovenoso que foi testado para pacientes com melanoma metastático, virgens de tratamento com ganho de sobrevida (dois meses), à custa de 56,3% de toxicidade, graus III e IV no grupo ipilimumabe, contra 27,5% no grupo dacarbazina. Não há avaliação de qualidade de vida.

O esquema usado foi uma combinação de ipilimumabe 10mg/kg combinada com dacarbazina 850mg/m<sup>2</sup>, por quatro infusões, nas semanas 1, 4, 7 e 10, seguidas de dacarbazina apenas.

O estudo apresenta erros sistemáticos graves (duração da resposta muito superior à sobrevida global etc.).

O medicamento não está aprovado pela ANVISA para primeira linha no tratamento do melanoma.

### Referência

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26.

## Segunda linha de tratamento do melanoma

Droga	Dose	Frequência
Ipilimumabe	3 mg/kg	Uma vez por semana
Intervalo de 3 semanas, máximo de 4 aplicações		

Ipilimumabe, em pacientes que progrediram após uso de quimioterapia, mostrou ganhos de sobrevida naqueles previamente tratados com dacarbazina. Os pacientes do único estudo randomizado apresentavam as seguintes características (critérios de inclusão): expectativa de vida de, pelo menos, quatro meses; ECOG performance de 0 ou 1, positivo para HLA-A 0201; função renal, hepática e hematológica normal; não apresentar metástases cerebrais; não ter doença autoimune; sem melanoma primário em olhos ou mucosas; sem tratamento sistêmico nos 28 dias anteriores ao início do tratamento com ipilimumabe.

O ipilimumabe está aprovado pela ANVISA para esta indicação.

### Referência

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.

Não há estudos que comprovem eficácia da dacarbazina em segunda linha.

Considerações do Ministério da Saúde sobre o uso de ipilimumabe e vemurafenibe em melanoma:

Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevivência, o Ministério da Saúde não recomenda o uso do vemurafenibe (inibidor da tirosinquinase contra BRAF) e do ipilimumabe (anticorpo monoclonal anti-CTLA-4) para pacientes com melanoma disseminado.

O custo do ipilimumabe supera os R\$ 65.000,00 (sessenta e cinco mil reais) por infusão em um paciente típico, perfazendo um custo superior a R\$ 250.000,00 (duzentos e cinquenta mil reais) para as quatro aplicações (cálculo baseado em preço de fábrica).

#### **Referência**

Ministério da Saúde, 2013, PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013 Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para o tratamento do Melanoma. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357\\_08\\_04\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html).



# Ovário - Tumores Epiteliais

## Introdução

Estimam-se 5.680 casos novos de câncer de ovário para o Brasil, no ano de 2014, com um risco estimado de 5,58 casos a cada 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de ovário é o quinto mais incidente na região Centro-Oeste, com um risco estimado de 6,96/ 100 mil. Nas regiões Sul (6,63/ 100 mil), Sudeste (6,58/ 100 mil) e Nordeste (4,03/ 100 mil), é o sétimo. Já na região Norte, é o oitavo mais frequente, com um risco estimado de 2,52/ 100 mil.

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento do câncer de ovário é a história familiar de câncer de mama ou ovariano. Mulheres que já desenvolveram câncer de mama e são portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 possuem um risco aumentado de desenvolver câncer de ovário. Outra condição genética também relacionada a essa neoplasia é a síndrome de Lynch (câncer de cólon hereditário não polipoide). Outros fatores de risco, como terapia de reposição hormonal pós-menopausa, tabagismo, obesidade e nuliparidade podem aumentar o risco de adoecimento por esse câncer. Além disso, alguns estudos reportam uma relação direta entre o desenvolvimento do câncer ovariano e a menopausa tardia.

Outra questão importante para o câncer de ovário é a presença de endometriose (doença inflamatória frequente durante a vida reprodutiva da mulher). Os fatores de risco para a endometriose são semelhantes aos do câncer de ovário. Além de problemas reprodutivos, a endometriose causa um estado crônico de inflamação, o que também pode contribuir para o desenvolvimento desse câncer. Estudos sugerem que o risco de câncer de ovário dobre em mulheres portadoras de endometriose em comparação às que não têm essa doença.

## A) TRATAMENTO ADJUVANTE

Pacientes no estágio IA ou IB com tumores de grau I ou II não devem receber quimioterapia adjuvante.

### Estádio IA ou IB GIII ou IC, II, III ou carcinoma de células claras

Droga	Dose	Frequência
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

#### Referência

International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin *versus* standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. *Lancet*. 2002; 360 (9332):505-15

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>	D1
Cisplatina <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

**Referência** McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334:1-6

2 A cisplatina poderá ser substituída por carboplatina em pacientes com contraindicação para cisplatina (idosos acima de 70 anos, insuficiência renal, cardiopatia).

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

### Referências

Neijt, JP *et al.* Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin *versus* paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3084

du Bois, A *et al.* A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel *versus* carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1320

Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin *versus* paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1682-1691

Bolis G, Scarfone G, Polverino G, *et al.* Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:686-690

Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, *et al.* Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel *versus* carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol.* 2006;24:579-586

Droga	Dose	Frequência
Ciclofosfamida	600 mg	D1
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

### Referência

Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, *et al.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:113-125

### Estádio IVA

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>	D1
Cisplatina <sup>3</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

## Referência

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1-6.

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

## Referências

Neijt, JP *et al.* Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin *versus* paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3084

du Bois, A *et al.* A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel *versus* carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1320

Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin *versus* paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1682-1691

Bolis G, Scarfone G, Polverino G, *et al.* Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:686-690

Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, *et al.* Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel *versus* carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol.* 2006;24:579-586

du Bois A, Weber B, Rochon J, *et al.* Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol.* 2006;24:1127-1135

Droga	dose	Frequência
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

## Referências

ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet.* 1998;352:1571-1576



Colombo N, Guthrie D, Chiari S, *et al.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:125-132

Droga	dose	Frequência
Ciclofosfamida	600 mg	D1
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos		

### Referência

Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, *et al.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:113-125

## B) TRATAMENTO PALIATIVO

### Doença metastática ou recorrente

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

### Referência

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1-6

Droga	Dose	Frequência
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

### Referências

du Bois A, Weber B, Rochon J, *et al.* Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol.* 2006;24:1127-1135

Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, *et al.* Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel *versus* carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol.* 2006;24:579-586

Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, *et al.* Phase III randomized trial of docetaxelcarboplatin *versus* paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1682-1691

Bolis G, Scarfone G, Polverino G, *et al.* Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:686-690

Droga	Dose	Frequência
Doxorrubicina lipossomal	40 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

### Referências

Gordon AN, Tonda M, Sun S, *et al.* Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95:1-8

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

Ferrandina G *et al.* Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26:890

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

### Referência

Buda A, Floriani I, Rossi R, *et al.* Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer.* 2004;90:2112-2117

Droga	Dose	Frequência
Carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias		

### Referência

Paclitaxel plus carboplatin *versus* standard chemotherapy with either singleagent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360:505-515

Droga	Dose	Frequência
Topotecano	1 a 1,5mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5
A cada 21 dias		

### Referência

De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, *et al.* Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol*. 2004;22:2635-2642

Droga	Dose	Frequência
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8 a D15
A cada 28 dias		

### Referência

Markman M, Webster K, Zanotti K, *et al.* Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;90:593-596

Droga	Dose	Frequência
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
carboplatina	AUC 5 a 6	D1
A cada 21 dias		

### Referência

Dittrich C, Sevela P, Salzer H, *et al.* Lack of impact of platinum dose intensity on the outcome of ovarian cancer patients. 10-year results of a prospective randomized phase III study comparing carboplatin-cisplatin with cyclophosphamidedcisplatin. *Eur J Cancer*. 2003;39:1129-1140

Droga	Dose	Frequência
Mitomicina	7 mg/m <sup>2</sup>	D1
Irinotecano	120 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 15 dias		

(Reservado para casos de tumor mucinoso de ovário)

### Referência

Nishino K, Aoki Y, Amikura T, *et al.* Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and mitomycin C as the first line chemotherapy for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2005; 97:893-897

## C) QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINHA

Qualquer das combinações anteriores. Nos casos de câncer de ovário platino-taxano resistentes, em que existe recidiva comprovada da doença antes de 6 meses de tratamento ou, nos casos em que, após 6 meses de tratamento e após duas tentativas com platino-taxano, houve progressão da doença.

## D) QUIMIOTERAPIA DE TERCEIRA LINHA

Avaliação individualizada, caso a caso.

## E) QUIMIOTERAPIA DE QUARTA LINHA

Casos individualizados devem ser levados para discussão na Câmara Técnica Nacional de Oncologia, com literatura pertinente.

### Obs.:

Caso a paciente não tenha respondido após dois ciclos de tratamento, este deverá ser descontinuado. O máximo de linhas a serem tentadas em caso de ausência de resposta é de duas.

O intervalo definido para manutenção de platinas no resgate é de, no mínimo, 6 meses.

## BEVACIZUMABE - NÃO INCLUSÃO

Uma metanálise\* com inclusão de 4 estudos totalizando 3621 pacientes. Desses 4 estudos, o GOG 0218 [*N Engl J Med.* 365: 2473-2483] e o ICON7 [*N Engl J Med.* 365: 2484-2496] avaliaram pacientes em tratamento adjuvante, já o estudo OCEANS [*J Clin Oncol.* 30: 2039-2045] e o estudo AURELIA [Presented at The American Society Of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL, June.2012, pp. 1-5] avaliaram pacientes em quimioterapia paliativa com doença sensível e resistente a platina respectivamente. A qualidade metodológica foi considerada ótima pelos autores da metanálise, entretanto, o estudo AURELIA sequer foi publicado e o ICON7, que foi descrito como cego na metanálise, na verdade não é, o que compromete sua qualidade.

Essa metanálise encontrou ganho de sobrevida marginal (HR: 0,87, CI: 0,77 a 0,99, P = 0,026), mas com perfil de toxicidade preocupante. No estudo ICON 7 ocorreram 5 mortes relacionadas ao tratamento sendo que 4 delas foram no grupo experimental: perfuração intestinal, perfuração intestinal recorrente, neutropenia febril, hemorragia intracraniana.

Na própria metanálise, a toxicidade descrita é muito preocupante:

- Sangramento (não no SNC) (RR, 3,63; CI95%: 1,81 a 7,29; P = 0,000)
- Hipertensão grau 2  $\geq$  2 (RR 4,90; CI95%: 3,83 a 6,25; P = 0,000)
- Tromboembolismo arterial (RR 2,29; CI95%: 1,33 a 3,94; P = 0,003)
- Perfuração do TGI (RR 2,90; CI95% 1,44 a 5,82; P = 0,003)
- Proteinúria grau III  $\geq$  3 (RR: 6,63; CI95%: 3,17 a 13,88; P = .000)

Finalmente, outra metanálise\*\* que incluiu os mesmos quatro estudos não encontrou ganho em sobrevida global. Apesar dessa inconsistência quanto à eficácia, o perfil de efeitos colaterais da medicação foi muito semelhante.

Em resumo:

- Incerteza quanto ao benefício (metanálises de metodologia semelhantes com resultados contraditórios)
- Consistência quanto ao perfil de efeitos colaterais graves
- Não recomendamos a inclusão do bevacizumabe para o câncer de ovário com os dados disponíveis no momento

### Referências

Zhou M, Yu P, Qu X, Liu Y, Zhang J (2013) Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta- Analysis. *PLoS ONE* 8(12): e81858. doi:10.1371/journal.pone.0081858]

\*\* Ye Q, Chen HL. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(3):655-66

# Pâncreas

Para tumores ressecáveis e potencialmente ressecáveis (Ec I, Ec II e câncer em estágio III selecionados), a cirurgia é o tratamento de escolha, embora nem todos os pacientes sejam candidatos à ela.

## A) TRATAMENTO NEOADJUVANTE

Quimioterapia ou quimiorradioterapia prévios à cirurgia ainda são considerados experimentais.

## B) TRATAMENTO ADJUVANTE:

Druga	Dose	Frequência
5-FU	425 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5
Ácido folínico	20 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5
A cada 28 dias, por 6 meses		

ou

Druga	Dose	Frequência
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8, D15
A cada 28 dias, por 6 meses		

A gemcitabina é *off label* para tratamento adjuvante de câncer de pâncreas.

## Nível de Evidência IA Grau de Recomendação A

O estudo ESPAC-3 (NCT00058201) randomizou 1.088 pacientes que tiveram ressecção macroscópica completa para receberem 6 meses de 5-FU (425 mg/m<sup>2</sup>) e ácido folínico (20 mg/m<sup>2</sup>) nos dias 1-5, a cada 28 dias, ou 6 meses de gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>) nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias. A sobrevida média foi de 23,0 meses (IC 95%, 21,1-25,0) para os pacientes tratados com 5-FU e ácido folínico e 23,6 meses (95% CI, 21,4-26,4) para aqueles tratados com gemcitabina (HR, 0,94, 95% CI, 0,81-1,08, P = 0,39) [Nível de evidência: IiiA].

### Referência

Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(10):1073-81

## C) TRATAMENTO PALIATIVO

### DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA - IRRESSECÁVEL

#### Radioterapia + quimioterapia com

Droga	Dose	Frequência
5-FU	500 mg/m <sup>2</sup>	D1a D3
Na primeira e na última semana de radioterapia		

## Nível de Evidência IB Grau de Recomendação A

### Referência

Moertel, CG *et al*: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48:1705

**Quimioterapia Exclusiva** (s/radioterapia) com os mesmos esquemas utilizados para o tratamento da doença metastática (M1)



## DOENÇA METASTÁTICA (M1)

Droga	Dose	Frequência
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8, D15
A cada 28 dias		

Nível de Evidência IA Grau de Recomendação A

### Referência

Burris, HA 3rd *et al.* Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15:2403.

ou

Droga	Dose	Frequência
5-FU	425 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5
Ácido folínico	20 mg/m <sup>2</sup>	
A cada 28 dias		

ou

FOLFIRINOX - para pacientes com o perfil descrito abaixo

Droga	Dose	Frequência
Oxaliplatina	85 mg/m <sup>2</sup>	D1
Leucovorin	400 mg/m <sup>2</sup>	D1
Irinotecano	180 mg/m <sup>2</sup>	D1
5-FU em bolus	400 mg/m <sup>2</sup>	D1
Seguido de 5-FU	2.400mg/m <sup>2</sup>	Em 46 horas
A cada 15 dias		

Recomendação apenas para pacientes que apresentem o mesmo perfil dos pacientes incluídos no estudo de Conroy *et al.*: ≤ 75 anos de idade com OS entre 0 e 1 e nível de bilirrubina ≤ 1,5, sem quimioterapia prévia. O irinotecano e oxaliplatina são *off label* para tratamento de câncer de pâncreas.

## Referências

Conroy T, Desseigne F, Ychou M *et al.* FOLFIRINOX *versus* gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1817–1825

Gourgou-Bourgades S *Et al.* *J Clin Oncol.* 2013;31(1):23-9

## D) QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINHA

Casos especiais deverão ser encaminhados para discussão na Câmara Técnica Nacional de Oncologia com literatura pertinente.

### Obs.:

Combinações de gemcitabina com outros agentes citotóxicos, tais como o 5-FU ou a capecitabina, irinotecano, cisplatina ou oxaliplatina e erlotinibe não demonstraram vantagem significativa na sobrevida mesmo em grandes ensaios de fase III randomizados e, portanto, não são considerados como terapia padrão. Permanece a recomendação de monoterapia com gemcitabina.

Nível de Evidência IA Grau de Recomendação A

## Referências

Poplin E, Feng Y, Berlin J, *et al.*: Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin *versus* gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 27 (23): 3778–85, 2009.

Louvet, C *et al.* Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GIS-CAD phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3509.

Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, *et al.*: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol.* 28 (10): 1645–51, 2010.

Heinemann V *et al.* Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3946.

Herrmann R *et al.* Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2212.

Moore MJ et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007.





# Próstata

## Introdução

Estimam-se 68.800 casos novos de câncer de próstata para o Brasil, no ano de 2014. Esses valores correspondem a um risco estimado de 70,42 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país, com 91,24/100 mil no Sul, 88,06/100 mil no Sudeste, 62,55/100 mil no Centro-Oeste, 47,46/100 mil no Nordeste e 30,16/100 mil no Norte.

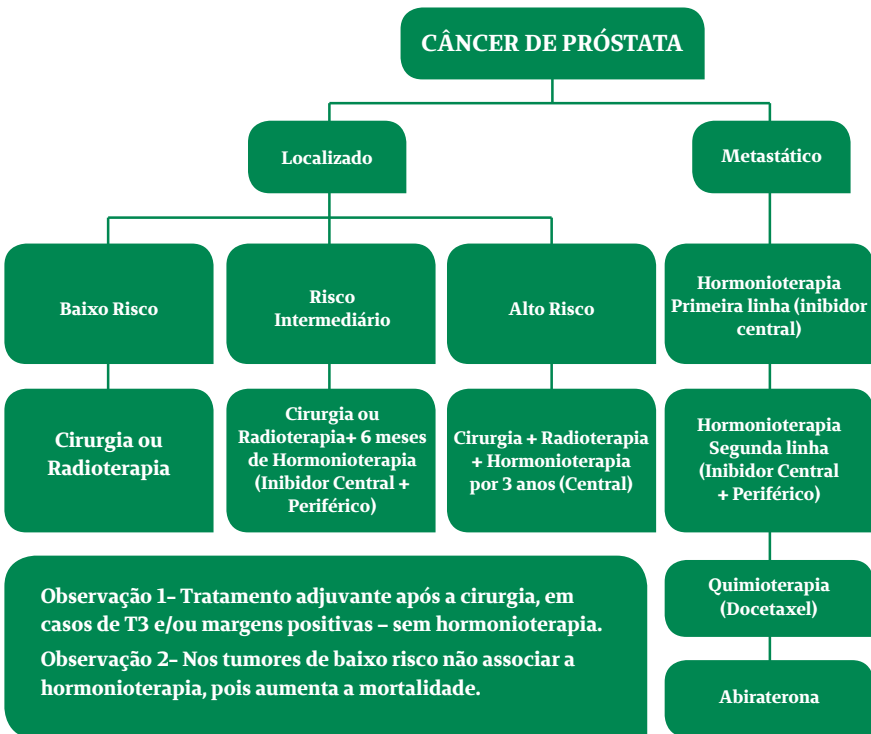
O único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata é a idade. Aproximadamente 62% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em homens com 65 anos ou mais. Com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos de câncer de próstata aumente cerca de 60% até o ano de 2015. Além disso, a etnia e a história familiar da doença também são consideradas fatores de risco.

Para o tratamento adequado do câncer de próstata é importante que se faça a classificação de risco:

Tabela de risco para câncer de próstata localizado

Nível de risco	PSA		Gleason score		Estádio clínico
<b>Baixo risco</b>	<10 ng/ml	e	≤ 6	e	T1-T2a
<b>Risco intermediário</b>	10-20 ng/ml	ou	7	ou	T2b
<b>Alto risco</b>	>20 ng/ml	ou	8-10	ou	≥T2c

Tratamento:



## **A) TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE BAIXO RISCO**

Para pacientes de baixo risco com doença localizada, o tratamento adequado é a abordagem local com radioterapia (RT) isolada ou cirurgia. A discussão acerca da melhor abordagem local não está nos objetivos dessa tratativa. Entretanto, vale ressaltar o papel possivelmente deletério do tratamento hormonal isolado para pacientes com doença localizada que não são candidatos nem à RT, nem à cirurgia.

Uma análise de 19.271 pacientes com câncer de próstata comparou os resultados de pacientes tratados primariamente com hormonioterapia a aqueles abordados de maneira conservadora, apenas com observação. Os homens tratados com terapia hormonal tiveram aumento na mortalidade específica (HR 1.17, 95% CI 1.03-1.33) e não houve diferença em sobrevida global (HR 1.00, 95% CI 0.96-1.05). Uma conclusão semelhante também pode ser observada de uma outra publicação, com 2.313 homens, na qual o uso de hormonioterapia foi preditor de mortalidade.

## **B) CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO DE RISCO INTERMEDIÁRIO E ALTO**

b.1) Para pacientes de risco intermediário

As opções de abordagem cirúrgica ou radioterápica parecem se sobrepor quanto à eficácia. Entretanto, para esse grupo de pacientes, um estudo randomizado demonstrou ganho em sobrevida global (HR 1,8 IC95%: 1,1-2,9;  $p=0,01$ ) para o uso de hormonioterapia por 6 meses, concomitante à RT.

O uso da hormonioterapia concomitante à RT para pacientes de risco intermediário deve ser realizado mediante o esquema:

2 meses antes da RT

2 meses durante a RT

2 meses após a RT

As medicações usadas:

Central: goserelina 3,6 mg SC **ou** leuprolide 7,5mg IM

Periférico: flutamida 250mg três vezes ao dia

b.2) Para pacientes de alto risco

Da mesma forma que na doença de risco intermediário, a abordagem inicial com cirurgia ou radioterapia pode ser realizada. Se realizada a radioterapia para pacientes de alto risco, ela deve ser feita associada à hormonioterapia (HT) por pelo menos 3 anos. Um estudo do grupo EORTC comparou a RT isolada à combinação de RT com bloqueio central. O benefício em sobrevida global para o grupo tratado com HT concomitante foi expressivo. Sobrevida 39.8% (95% CI 31.9–47.5) para o grupo de radioterapia isolada e de 58.1% (49.2–66.0) para os pacientes submetidos a terapia combinada (HR 0.60, 95% CI 0.45–0.80,  $p=0.0004$ ).

Goserelina 3,6 mg/SC a cada 4 semanas

#### **Referência**

*N Engl J Med.* 1997;337:295–300/// *Lancet. Oncol.* 2010;11(11):1066

b.3) Tratamento adjuvante para pacientes submetidos a prostatectomia

A radioterapia adjuvante para pacientes com estadiamento pT3 ou margens comprometidas foi comparada à observação em dois grandes ensaios clínicos EORTC e SWOG e ficou demonstrado aumento do tempo livre de progressão em ambos e da sobrevida global no SWOG (mediana 15,2 *versus* 13,3 anos, HR 0,72, 95% CI 0,55–0,96).

#### **Referência**

*Lancet.* 2012;380(9858):2018 /// *J Urol.* 009;181(3):956

O papel da combinação da RT com hormonioterapia no cenário da adjuvância (pós-operatório) é incerto. No momento existem dois “trials” em andamento, RTOG 9601 e RTOG 0534, para tentar definir essa indicação da hormonioterapia. Portanto, mediante as evidências atuais, concordamos com a recomendação do Up To Date: “Nós não recomendamos a



utilização de hormonioterapia concomitante à RT adjuvante, exceto no contexto de um ensaio clínico”.

### C) RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA

- Recorrência bioquímica após prostatectomia:

PSA sérico  $\geq 0.2$  ng/ml confirmado por um segundo PSA sérico também  $\geq 0.2$  ng/ml (Referência J Urol. 2007;177(2):540)

- Recorrência bioquímica após radioterapia:

Um aumento de 2ng/ml ou mais acima do nadir de PSA

#### Referência

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965)

Para homens que tenham grande probabilidade de recidiva confinada ao leito prostático, a terapia de resgate (cirurgia ou radioterapia) pode resultar em aumento de sobrevida livre de progressão.

Já para homens que apresentem parâmetros que os coloquem em risco de doença sistêmica, a terapia hormonal teoricamente poderia trazer benefícios. Entretanto, o tratamento de pacientes com recorrência bioquímica não foi testado em ensaios clínicos randomizados e muitas incertezas ainda existem nessa situação. Não ficou determinado ainda o melhor momento para se iniciar o tratamento sistêmico, como também não se definiu a melhor forma de tratamento (terapia hormonal combinada ou monoterapia) nem se a terapia deve ser contínua ou intermitente. Mediante tantas incertezas, entendemos que tanto o tratamento contínuo ou intermitente em monoterapia com agonista LHRH podem ser realizados.

Leuprolide

Goserelina

Buserelina

#### Referência

*N Engl J Med.* 2012;367(10):895

## DOENÇA METASTÁTICA

### d.1) Terapia hormonal inicial (primeira linha)

Apesar de TH ser uma medida paliativa para uma doença incurável, mais que 90% dos pacientes tratados apresentam normalização do PSA, 80% a 90% apresentam resposta objetiva. Essa atividade pode melhorar qualidade de vida, dor óssea e outras complicações (fratura patológica, compressão medular e obstrução uretral). A clássica metanálise [Ann Intern Med. 2000;132(7):566] demonstrou eficácia similar entre todos os agonistas GnRH e também entre eles e a orquiectomia.

Goserelina

Leuprorelina

Buserelina

### Obs.:

Para pacientes com risco da reação de “flare” (dor óssea, sintomas urinários, risco de compressão medular) o uso de antiandrógenos uma semana antes e três semanas após o início dos sintomas deve ser realizado.

Quanto ao bloqueio combinado em terapia inicial, ainda existe muita controvérsia sobre esse uso, uma vez que os maiores ensaios clínicos apresentam resultados conflitantes (*N Engl J Med.* 1989;321(7):419/// *N Engl J Med.* 1998;339(15):1036) e a metanálise sobre o assunto só apresenta resultados positivos quando são excluídos 7 ensaios que usaram ciproterona. Não recomendamos, portanto, o uso de HT combinada em primeira linha para pacientes metastáticos [*Lancet.* 2000;355(9214):1491].

### d.2) Terapia hormonal segunda linha

A retirada da terapia de deprivação androgênica (agonista de GnHR) parece contribuir para desfechos desfavoráveis, portanto, a manutenção da medicação deve ser feita além do acréscimo de antiandrógenos. Não existem dados que demonstrem com clareza a superioridade de um antiandrógeno sobre outro, assim sendo, a escolha entre eles deve considerar o perfil de efeitos colaterais e os custos:

Flutamida (250mg )

Bicalutamida (50mg )

Ciproterona (100 a 200mg/dia para pacientes em terapia de deprivação hormonal)

d.3) quimioterapia: Docetaxel

O clássico estudo (*J Clin Oncol.* 2008;26(2):242) que comparou docetaxel (75mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias) com docetaxel (30mg/m<sup>2</sup> semanalmente) e mitoxantrona (12mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias) demonstrou ganhos do esquema de docetaxel em dose alta à custa de toxicidade hematológica importante:

	Sobrevida 3 <sup>a</sup>	Mediana de sobrevida	Neutropenia grau III e grau IV
Docetaxel 75	18,6%	19,2m	32%
Docetaxel 30	16,6%	17,8m	2%
Mitoxantrona	13,5%	16,3m	22%

Com o objetivo de atingir o mesmo resultado com eficácia semelhante, um ensaio clínico randomizado avaliou o esquema de 75mg/m<sup>2</sup> com o esquema alternativo de 50mg/m<sup>2</sup> a cada 14 dias (*Lancet . Oncol.* 2013;14(2):117).

O esquema quinzenal foi associado a menor toxicidade hematológica (neutropenia febril 14% x 4%; NNH=10).

Recomendamos, portanto, o uso de docetaxel nos seguintes regimes:

75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias

50 mg/m<sup>2</sup> a cada 14 dias

**Obs.:**

Não encontramos indicação para docetaxel em esquema semanal, já que esse esquema não é superior à mitoxantrona.

d.4) Abiraterona:

## DOENÇA METASTÁTICA – APÓS DOCETAXEL

Droga	Dose	Frequência
Abiraterona	1 g	diário
Até progressão		

Em ensaio clínico randomizado, comparando abiraterona com placebo, em pacientes resistentes à castração e que progrediram com o uso de docetaxel, houve ganho médio de sobrevida de quatro meses no grupo intervenção, com perfil de efeitos adversos aceitável.

### Referência

Bono JS, Logothetis CJ, Molina A *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005

Fizazi K, Scher HI, Molina A *et al.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet. Oncol.* 2012;13(10):983

## DEGARELIX – NÃO INCLUSÃO

Trata-se de medicamento novo, avaliado para desfechos substitutos (nível de PSA). Há apenas um estudo publicado, Tombal, 2010, que comparou o uso de degarelix 80mg contra leuprolide em pacientes com “indicação de tratamento hormonal para o câncer da próstata”. A heterogeneidade de estadiamento dos pacientes incluídos no estudo era grande e não foi possível medir qualquer desfecho clínico. O estudo mostrou apenas que os pacientes que usaram degarelix atingiram nível de PSA compatível com castração mais cedo (diferença de alguns dias), que aqueles que usaram leuprolide. Não está claro se esse fato representa algum benefício clínico no tratamento do câncer de próstata. Como o tempo de seguimento ainda é curto, é preciso mais tempo de acompanhamento para verificar a eficácia desse medicamento. Degarelix não parece oferecer nenhuma vantagem terapêutica sobre outros análogos de LHRh.

### Referência

Tombal B, Miller K, Boccon-Gobod L *et al.* Additional analysis of the secondary endpoint of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg *versus*

leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol*. 2010; 57(5):836-42

## **CABAZITAXEL – NÃO INCLUSÃO**

O medicamento foi comparado a mitoxantrona para tratamento de pacientes com câncer de próstata após progressão com o uso do docetaxel. Trata-se de um estudo aberto, em que foi demonstrado ganho de sobrevida global (2,5 meses) à custa de toxicidade inaceitável (82% de neutropenia grau  $\geq$ III, 5% de óbitos relacionados ao tratamento; foram descritos 15 casos de toxicidade renal, sendo 8 graves e 4 fatais nos pacientes tratados com cabazitaxel e nenhuma toxicidade renal do grupo controle, entre outras). Na publicação mais recente, ficou demonstrada semelhança entre mitoxantrona e cabazitaxel no controle algíco. Entretanto houve piora da neuropatia no grupo tratado com cabazitaxel (nova neuropatia 5,4% x 1,3% e piora da neuropatia já existente 8,4% x 2,2%).

### **Referências**

de Bono, J. S., S. Oudard, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1147-1154

Bahl A, Oudard S, Tombal B, *et al.* Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013; 1-7. Doi: 10.1093/annonc/mdt194, disponível em <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/29/annonc.mdt194.full.pdf>

## **ABIRATERONA EM PACIENTES QUE NÃO FORAM TRATADOS COM DOCETAXEL – NÃO INCLUSÃO**

Nessa situação, a droga foi avaliada em apenas um ensaio clínico com limitações metodológicas importantes: não foi descrito se a análise foi realizada por intenção de tratar ou por protocolo. O estudo foi interrompido em sua segunda análise interina planejada. Em consequência disso, não havia sido alcançada, no momento da publicação, a mediana de sobrevida do grupo experimental, portanto os limites pré-especificados como significativos para sobrevida global ainda não haviam sido atingidos.





# Rim

## **A) ESTÁDIOS I E II**

Definido como tumores confinados ao rim sem acometimento de linfonodos regionais ou metástases à distância. A indicação é a ressecção cirúrgica com objetivo de controle da doença em longo prazo ou cura.

Para tumores estádios I e II de crescimento lento, se o paciente não é candidato à cirurgia (idade avançada ou comorbidades) o acompanhamento é uma alternativa.

## **B) ESTÁDIO III**

São tumores que se estendem para vasos maiores ou invadem a glândula adrenal ou tecidos periféricos, mas que não invadem além da fáscia Gerota. Pode haver metástases para linfonodos regionais, mas não há metástases à distância.

O cuidado padrão para pacientes candidatos à cirurgia é a nefrectomia radical que pode ser realizada com propósitos curativos.

Para pacientes não candidatos à cirurgia, pode ser considerada a radioterapia para palição de sintomas.

Para tumores ressecados estádios I, II ou III não existe indicação de terapia sistêmica adjuvante.

## C) ESTÁDIO IV

Doença metastática.

A ressecção de metástases à distância, principalmente quando solitárias ou só pulmonares, é recomendável.

Deve-se realizar nefrectomia, mesmo quando doença em estágio IV em pacientes selecionados, pois esta abordagem cirúrgica aumenta a SG (11 *versus* 8 meses).

### Referência

*N Engl J Med.* 2001; 345(23):1655

Para melhor definição do tratamento sistêmico dos pacientes com carcinoma renal, é importante classificá-los conforme o seguinte escore de sobrevida: *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2530.

Performance física de Karnofsky < 80

Ausência de nefrectomia (intervalo livre de doença ausente)

LDH > 1,5 VR

Cálcio “corrigido” > 10mg/dl

Hemoglobina abaixo do valor normal

0 FR = baixo risco = sobrevida aproximada de 24 meses

1 FR = risco intermediário = sobrevida aproximada de 12 meses

2 ou mais FR = risco alto = sobrevida aproximada de 5 meses

## D) TRATAMENTO DO CARCINOMA RENAL METASTÁTICO DE RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO EM PACIENTES QUE JÁ FORAM SUBMETIDOS À NEFRECTOMIA

Interferon alfa 2b

Dose/esquema: 5 a 10 MU 3X por semana

### Referência

*Lancet.* 1999;353(9146):14



Pazopanibe

Esquema: 800mg/dia continuamente

### Referência

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

O pazopanibe foi inicialmente comparado a placebo com resultados satisfatórios.

O primeiro estudo fase III importante que avaliava o pazopanibe envolvia pacientes portadores de adenocarcinoma renal metastático de células claras, com ECOG $\leq$ 1, sem metástases em sistema nervoso central ou hipertensão arterial descontrolada ou história de acometimento cardiovascular. O comparador foi placebo. Não foi encontrado ganho de sobrevida, portanto, não recomendávamos a droga.

Posteriormente, outro estudo o comparou ao sunitinibe. A eficácia foi semelhante e QoL e efeitos colaterais foram favoráveis ao pazopanibe. Entretanto, trata-se de um estudo aberto patrocinado pelo fabricante do pazopanibe.

### Referências

Stemberg CN, Davis ID, Mardisk J, *et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8

Stemberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, *et al.* A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *European Journal of Cancer* 49 (2013) 1287-1296

## SUNITINIBE – NÃO INCLUSÃO

O sunitinibe foi avaliado em comparação ao interferon alfa para tratamento, em primeira linha, de câncer de rim metastático de células claras, em pacientes com estado geral ECOG 0 a 1. Não foram incluídos pacientes com metástase cerebral, hipertensão fora de controle e comprometimento cardiovascular. Houve ganho de sobrevida livre de progressão mas não de sobrevida global. O perfil de toxicidade da droga é preocupante,

pior do que dos pacientes em uso de interferon alfa. Mediante o perfil de toxicidade descrito e a incerteza quanto ao real impacto em sobrevida global, a medicação não deve ser considerada como padrão.

### Referências

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P. Sunitinib *versus* Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-90

## SORAFENIBE – NÃO INCLUSÃO

O sorafenibe foi avaliado em primeira linha em um estudo fase II, que tinha como braço controle o interferon. As medianas da sobrevida livre de progressão foram: 5,7 x 5,6 meses;  $p=0,504$ .

### Referência

*J Clin Oncol*. 2009;27:1280-1289

## BEVACIZUMABE – NÃO INCLUSÃO

Estudo comparando pacientes com câncer metastático de rim de células claras, já submetidos a nefrectomia ou nefrectomia parcial, em tratamento com bevacizumabe associado a interferon alfa, comparado com interferon alfa isolado. Todos os pacientes tinham que apresentar bom status performance.

Não houve ganho de sobrevida global. Mediante a ausência de benefício em sobrevida global, não é recomendada a inclusão da combinação intereferon associado a bevacizumabe no protocolo de tratamento dos tumores renais.

### Referências

Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P *et al*. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-11

Escudier B, Bellmunt J, Négrier S *et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2144

Tabela resumo dos principais ensaios clínicos de tratamento sistêmico para câncer renal estágio IV de risco baixo e intermediário:

Referência	Droga	Controle	Taxa de Resposta	SLP	SG
<i>J Clin Oncol.</i> 2010; 28(13):2144	beva+INT	INT	30,6% x 12,4%	10,2m x 5,4m	23,3m x 21,3m
<i>J Clin Oncol.</i> 2009; 27(22):3584	sunitinibe	INT	47 x 12%	11m x 5m	26,4 x 21,8m
European Journal of Cancer 49 (2013) 1287-1296	pazopanibe	Placebo	30% x 3%	9,2m x 4,2m	22,9m x 20,5m
<i>N Engl J Med.</i> 2013Aug; 369(8):722-31	pazopanibe	sunitinibe	33% x 29%	10,5m x 10,2m	28,4 x 29,3m
<i>J Clin Oncol.</i> 2009; 27:1280-1289	sorafenibe	INT	xxx	5,6 x 5,7m	xxx

## E) TRATAMENTO DO CARCINOMA RENAL METASTÁTICO DE ALTO RISCO EM PRIMEIRA LINHA EM PACIENTES QUE JÁ FORAM SUBMETIDOS A NEFRECTOMIA

### TEMSIROLIMUS

Em um único estudo fase III, com dados analisado pelo patrocinador, os resultados do tratamento com temsirolimus foram os seguintes:

Sobrevida global: 10,9 meses *versus* 7,3 meses; [HR] para mortalidade 0,73, 95% CI 0,58-0,92).

Sobrevida livre de progressão: mediana: 6 *versus* 3 meses.

Esquema: 25 mg IV/ semanalmente

#### **Referência**

*N Engl J Med.* 2007;356(22):2271.

## **F) TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA PARA PACIENTES QUE PROGREDIRAM COM TERAPIA PRÉVIA**

### **SORAFENIBE – NÃO INCLUSÃO**

O estudo randomizado TARGET avaliou o papel do sorafenibe em portadores de câncer renal já tratados com interferon. Foi demonstrado ganho em SLP (5,5 *versus* 2,8 meses, HR 0,44, 95% CI 0,35-0,55), mas não em SG (mediana 17,8 *versus* 15,2 meses HR 0,88, 95% CI 0,74-1,04).

#### **Referência**

*J Clin Oncol.* 2009;27(20):3312

### **EVEROLIMUS – NÃO INCLUSÃO**

Não apresentou ganhos em sobrevida global no único estudo que foi testado em segunda linha (mediana de sobrevida 14.8 *versus* 14.4 meses, HR 0.87). Nesse ensaio clínico foram avaliados pacientes que já haviam falhado com tratamento que incluía TKI.

#### **Referência**

*Lancet.* 2008;372(9637):449 /// *Cancer.* 2010;116(18):4256



# Cólon e Reto

## Introdução

Estimam-se, para 2014, no Brasil, 15.070 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 17.530 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na região Sudeste (22,67/100 mil) e terceiro nas regiões Sul (20,43/100 mil) e Centro-Oeste (12,22/100 mil). Na região Norte (4,48/100 mil), ocupa a quarta posição e, na região Nordeste, (6,19/100 mil) a quinta. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste (24,56/100 mil) e Sul (21,85/100 mil). O terceiro nas regiões Centro-Oeste (14,82/100 mil) e Nordeste (7,81/100 mil), enquanto, na região Norte (5,30/100 mil), é o quarto mais frequente. Segundo a última estimativa mundial, o câncer de cólon e reto configura-se como o terceiro tipo de câncer mais comum entre os homens, com 746 mil casos novos, e o segundo nas mulheres, com 614 mil casos novos para o ano de 2012. Mais da metade dos casos são provenientes de regiões mais desenvolvidas. Os padrões geográficos são bem semelhantes em relação ao sexo, sendo que o sexo masculino apresenta uma maior incidência na maioria das populações.

O desenvolvimento de várias formas comuns de câncer é resultado da interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo um dos mais notáveis a dieta. Para o câncer de cólon e reto, os fatores protetores mais

importantes são a atividade física e o consumo de alimentos que contêm fibra dietética, ou seja, aqueles de origem vegetal, tais como: frutas, hortaliças (legumes e verduras) e cereais integrais. Por outro lado, são fatores de risco para esse tipo de câncer: carne vermelha, carnes processadas (como mortadelas, presuntos, salsichas, linguiças), bebidas alcoólicas, tabagismo, gordura corporal e abdominal. Outros fatores de risco são a história familiar de câncer colorretal, a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino e a idade, uma vez que tanto a incidência quanto a mortalidade aumentam com a idade.

## A) TRATAMENTO NEOADJUVANTE E ADJUVANTE DO ADENOCARCINOMA DE RETO

NSABP R-03

a) Neoadjuvância (ciclo 1):

Droga	Dose	Frequência
5 FU	500 mg/m <sup>2</sup>	D1 semanalmente
Acido folínico	500 mg/m <sup>2</sup>	D1 semanalmente
Semanal durante 6 semanas consecutivas		

b) Concomitante à RT pré-operatória (ciclos 2 e 3):

Droga	Dose	Frequência
5 FU	325 mg/m <sup>2</sup>	D1 - D5
Acido folínico	20mg/m <sup>2</sup>	D1 - D5
2 ciclos : na primeira e na quinta semanas da radioterapia		

c) Adjuvância (ciclos 4 a 7)

Druga	Dose	Frequência
5 FU	500 mg/m <sup>2</sup>	D1 semanalmente
Acido folínico	500 mg/m <sup>2</sup>	D1 semanalmente
Semanal durante 6 semanas consecutivas		

d) Regime AIO Alemão

Druga	Dose	Frequência
5 FU	1.000 mg/m <sup>2</sup> /dia	D1 a D5 (infusão contínua)
Durante a radioterapia, na primeira e quinta semanas.		

e) Concomitante à radioterapia

f) Após tratamento cirúrgico

Druga	Dose	Frequência
5 FU	500 mg/m <sup>2</sup> /dia	D1 a D5 (infusão contínua)
A cada 28 dias, por 4 ciclos.		

## **B) TRATAMENTO ADJUVANTE DO ADENOCARCINOMA DO CÓLON**

### **Câncer de cólon estádios I e II de baixo risco**

Sem indicação para quimioterapia

## Câncer de cólon estágio II de alto risco

Ficam definidos como pacientes estágio II de alto risco:

	ASCO (2004)	NCCN (2013)	ESMO (2012)
T4 (Estadiamento)	+	+	+
Amostra linfonodal inadequada	+ (<13)	+ (<12)	+ (<12)
Tumor indiferenciado	+	+	+
Perfuração	+	+	+
Obstrução		+	+
Invasão angiolinfática		+	+
Invasão perineural		+	+
Margens positivas ou indeterminadas		+	

## QUASAR

Droga	Dose	Frequência
5 FU	370 mg/m <sup>2</sup>	D1 (semanalmente por 30 semanas consecutivas)
Acido folínico	25 mg/m <sup>2</sup> (da forma levógira)*	D1 (semanalmente por 30 semanas consecutivas)

### Referência

*Lancet.* 2007; 370: 2020–29

## Câncer de cólon estágio III

### 5FULV (Mayo Clinic)

Droga	Dose	Frequência
5 FU	425 mg/m <sup>2</sup>	D1a D5
Acido folínico	20 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5
A cada 28 dias por 6 ciclos		

### Referência

*J Clin Oncol.* 1997;15:246–250



**QUASAR**

Droga	Dose	Frequência
5 FU	370 mg/m <sup>2</sup>	D1 (semanalmente por 30 semanas consecutivas)
Acido folínico	25 mg/m <sup>2</sup>	D1 (semanalmente por 30 semanas consecutivas)

**Referência**

*Lancet*. 2007; 370: 2020–29

**5FULV**

Droga	Dose	Frequência
5 FU	500 mg/m <sup>2</sup>	D1 (semanalmente por 6 semanas consecutivas)
Acido folínico	20mg/m <sup>2</sup>	D1 (semanalmente por 6 semanas consecutivas)
Repetir a cada 8 semanas para 4 a 6 ciclos (32 a 48 semanas)		

**Referência**

*Oncology* 2000;14:203–212

**FOLFOX 4**

Droga	Dose	Frequência
5 FU	400 mg/m <sup>2</sup> bolus	D1 e D2
5 - FU	600 mg/m <sup>2</sup> infusão	22 horas de infusão, após 5- FU em bolus (D1 e D2)
Acido folínico	400 mg/m <sup>2</sup>	Antes do FU
Oxaliplatina	85 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 2 semanas, por 12 ciclos		

**Referência**

Andre T, Boni C, Navarro M *et al*. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial *J Clin Oncol*. 2009 27(19):3109–16

## X- ACT (capecitabina em monoterapia)

Droga	Dose	Frequência
Capecitabina	1250mg/m <sup>2</sup> BID	Diário, por 14 dias
A cada 3 semanas, por 8 ciclos		

### Referência

Twelves C, Wong A, Nowacki MP *et al.* Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2696-704

## CAPOX

Droga	Dose	Frequência
Capecitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup> BID	D1 a D14
Oxaliplatina	130 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 3 semanas, por 24 semanas (total: 8 ciclos)		

### Referência

Haller DG, Tabernero J, Maroun J *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1465-71

## FLOX

Droga	Dose	Frequência
5 FU	500 mg/m <sup>2</sup>	D1 (semanalmente por 6 semanas consecutivas)
Acido folínico	500 mg/m <sup>2</sup>	D1 (semanalmente por 6 semanas consecutivas)
Oxaliplatina	85 mg/m <sup>2</sup>	D1-D15-D29
Repetir a cada 8 semanas (total 3 ciclos: 6 meses tratamento)		

### Referência

*J Clin Oncol.* 2007;25:2198-2204

## C) TRATAMENTO PALIATIVO

### Câncer de colón e Câncer de reto estágio IV

#### 5FU-AF (Mayo Clinic)

Droga	Dose	Frequência
5 FU	425mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5
Acido folínico	20 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5
A cada 28 dias		

#### Referência

*J Clin Oncol.* 1989;7:1407-1418

#### CAPECITABINA

Droga	Dose	Frequência
Capecitabina	1.250m/m <sup>2</sup>	D1 a D5
A cada 21 dias		

#### Referência

*J Clin Oncol.* 2001;15:2282-2292

#### IFL (regime Saltz)

Droga	Dose	Frequência
Irinotecano	125 mg/m <sup>2</sup>	Semanal por 4 semanas
5 FU	500mg/m <sup>2</sup>	Semanal por 4 semanas
Acido folínico	20 mg/m <sup>2</sup>	Semanal por 4 semanas
A cada 6 semanas		

#### Referência

*N Engl J Med.* 2000;343:905-914

**FOLFIRI**

Droga	Dose	Frequência
Irinotecano	180 mg/m <sup>2</sup>	D1
5 FU	400mg/m <sup>2</sup> bolus D1 + 2400-3000mg/m <sup>2</sup> (infusão contínua 46 horas)	D1
Acido folínico	200 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 2 semanas		

**Referência**

*Eur J Cancer.* 1999;35:1343-1347

**FOLFOX 4**

Droga	Dose	Frequência
5 FU	400 mg/m <sup>2</sup> bolus	D1 e D2
5 - FU	600 mg/m <sup>2</sup> infusão	22 horas de infusão, após 5- FU em bolus (D1 e D2)
Acido folínico	200 mg/m <sup>2</sup>	Antes do FU, D1 e D2
Oxaliplatina	85 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 2 semanas		

**Referência**

*J Clin Oncol.* 2000;18:2938-2947

**m FOLFOX 6**

Droga	Dose	Frequência
5 FU	400 mg/m <sup>2</sup> bolus	D1
5 - FU	2.400 mg/m <sup>2</sup> infusão	46 horas de infusão
Acido folínico	200 mg/m <sup>2</sup>	Antes do FU, D1
Oxaliplatina	85 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 2 semanas		

## Referência

*Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009, 28:109

### **BEVACIZUMABE – NÃO INCLUSÃO**

- Em associação a irinotecano:

São citados, habitualmente, três estudos dessa associação em primeira linha. O estudo BICC-C [*J Clin Oncol.* 2007;25(30):4779/// *J Clin Oncol.* 2008;26(4):689] não realiza a avaliação de eficácia do bevacizumabe por incluir a droga nos dois braços do trabalho. Dessa forma, o estudo avalia qual seria a maneira mais adequada de se associar bevacizumabe a esquemas de irinotecano e não sua própria eficácia.

Os outros dois estudos [*Oncology.* 2010;78(5-6):376 e *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335] apresentam resultados distintos e conflitantes.

Além disso, apresentam falhas sistemáticas que tendem a superestimar o efeito da droga.

- Em associação a oxaliplatina:

Também para essa situação são descritos três estudos frequentemente. O estudo BEAT não avalia a eficácia da droga, uma vez que se trata de um registro de acesso expandido à medicação.

O estudo TREE [*J Clin Oncol.* 2008;26(21):3523] foi inicialmente planejado para avaliar a tolerabilidade da oxaliplatina em três esquemas distintos: mFOLFOX6, bFOL, CAPEOX (TREE-1). Em resposta aos dados de eficácia do bevacizumabe que estavam sendo publicados na época do final do recrutamento, o protocolo foi modificado para a avaliação da segurança da adição de bevacizumabe (TREE-2). Nesse estudo, o desfecho primário é de segurança (aumento de 15% na incidência de eventos graus III/IV, poder de 80%) e o cálculo amostral foi para isso. A primeira coorte não atingiu o número calculado para o recrutamento, mas o TREE-2 sim. Eram necessários 70 pacientes em cada braço, no TREE-1 foram incluídos apenas 50 e, no TREE-2, 74 pacientes. Trata-se de um

estudo aberto, sem análise por intenção de tratar e com grupos não semelhantes no início do estudo. Com essas limitações, os dados quanto à eficácia do bevacizumabe são muito imprecisos e impossíveis de quantificar. Na discussão do artigo encontra-se a seguinte frase: “*Because the study was not designed to compare the TREE-1 and TREE-2 patient cohorts, such a statistical analysis was not conducted.*”

Mediante as limitações descritas dos estudos anteriores, talvez o ensaio clínico mais adequado para a avaliação do bevacizumabe em associação a oxaliplatina seja o NO16966 [J Clin Oncol. 2008;26(12):2013]. Esse estudo, entretanto, foi originalmente idealizado para comparar o esquema padrão FOLFOX-4 com a combinação XELOX. Após os dados que indicaram um possível ganho do bevacizumabe associado à QT baseada em irinotecano, o protocolo NO16966 foi modificado para um desenho com randomização factorial 2x2 com objetivos coprimários. A sobrevida livre de progressão foi de 9,4 meses para o grupo com bevacizumabe contra 8 meses para o controle (HR, 0,83; 97,5% CI, 0,72 a 0,95; P=0,0023). Apesar disso, a sobrevida global foi de 21,3 meses para bevacizumabe mais quimioterapia e 19,9 meses para placebo e quimioterapia. Essa diferença não atingiu a significância estatística (HR 0,89; 97,5% CI, 0,76 to 1,03; P= 0,077).

Além de tantas incertezas quanto à eficácia, a não inclusão dessa medicação também se baseia na segurança dos pacientes mediante o risco de várias toxicidades descritas e reafirmadas em distintas metanálises [Acta Oncologica, 2010; 49: 287-297 e JAMA. 2011;305(5):487-494].

## **CETUXIMABE PARA TUMORES COM KRAS SELVAGEM – NÃO INCLUSÃO**

- Cetuximabe associado a irinotecano

O ensaio mais adequado para se avaliar essa combinação é o CRYSTAL [J Clin Oncol. 2011;29(15):2011 e N Engl J Med. 2009;360(14):1408]. A análise dessas duas publicações do mesmo estudo demonstra um pequeno

benefício da associação do cetuximabe ao FOLFIRI em primeira linha do câncer de colón metastático KRAS selvagem: aumento de sobrevida global (23,5m *versus* 20 meses) e aumento das chances de ressecção R0 (5% *versus* 2%) além de um ganho de 1,5 meses em sobrevida livre de progressão. Apesar de ser um estudo aberto, não apresenta outros erros sistemáticos graves. Na publicação posterior, de 2011, foram disponibilizados dados de maior número de pacientes para análise da mutação do KRAS (89% da amostra original e não apenas 45% como inicialmente) e a análise de sobrevida foi feita com tempo de seguimento maior (aproximadamente 46 meses e não 30 meses como inicialmente). Esses pequenos ganhos se dão à custa de toxicidade. Aproximadamente um em cada quinze pacientes tratados com cetuximabe apresentarão neutropenia grave.

Dano Toxicidade (III/IV)	Diarréia	Reações Cutâneas	Reação Infusional	Neutropenia Grau III/IV
CETUX+QT	16%	21%	0	30,6%
Quimioterapia	10%	3%	1,6%	23,7%
NNH	17	6	---	15

Mediante os riscos de malefício e pequeno benefício clínico, o medicamento não foi incluído.

- Cetuximabe associado a oxaliplatina:

Com essa associação, os benefícios do cetuximabe em sobrevida global não foram demonstrados em quaisquer dos ensaios clínicos: OPUS trial [*Ann Oncol.* 2011;22(7):1535 ] MRC COIN [*Lancet.* 2011;377(9783):2103] e NORDIC VII trial [*J Clin Oncol.* 2012;30(15):1755].

## **PANITUMUMABE – NÃO INCLUSÃO**

O estudo PRIME III [*J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697] avaliou o papel da droga associado a esquema de fluropirimidina e oxaliplatina. Não foi atingida diferença estatisticamente relevante entre os grupos quanto à sobrevida global. Efeitos adversos foram mais frequentemente descritos no grupo tratado com o anticorpo monoclonal (fraqueza, rash acneiforme, náuseas, distúrbio de eletrólitos e reações infusionais).



# Cabeça e pescoço

## A) TRATAMENTO NEOADJUVANTE

### Quimioterapia concomitante à radioterapia definitiva

#### CDDP + RT:

Druga	Dose	Frequência
Cisplatina	100 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 3 semanas, por 3 ciclos		

Concomitante à RT.

#### Referência

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, *et al.* Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091-2098

#### Discussão

O uso de quimioterapia concomitante à RT traz resultados superiores à quimioterapia de indução, seguida de RT isolada, conforme metanálise de dados individuais de 17.346 pacientes.

#### Referência

Pignon JP, le Maître A, Maillard E *et al.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4-14

ou

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
5 - FU	750 mg/m <sup>2</sup> infusão	D1 a D5
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 3 semanas		

A utilização de quimioterapia neoadjuvante seguido de quimiorradioterapia definitiva está embasada em dois estudos fase 3 que compararam dois esquemas de QT de indução (Docetaxel+CDDP+5FU vs CDDP+5FU) seguido de RT definitiva isolada ou com carboplatina concomitante para pacientes com tumores EC III ou IV. Ambos os estudos demonstraram benefício em sobrevida global para o braço com DCF, principalmente para pacientes com tumores irresssecáveis.

Entretanto, não houve comparação com o tratamento padrão atual (RT + cisplatina concomitante, sem indução), o que limita a aplicabilidade desta estratégia. Em todo caso, caso opte-se por utilizar QT de indução, o esquema de escolha deve ser o DCF.

### Referências

Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C *et al*. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1695-704

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR *et al*. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1705-15

## B) TRATAMENTO ADJUVANTE - PÓS-CIRURGIA

**CDDP + RT:** (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	100 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 3 semanas, por 3 ciclos		

Os estudos que demonstraram benefício de quimiorradioterapia *versus* radioterapia isolada adjuvante só incluíram pacientes com ressecção

macroscópica completa do tumor primário e moderado e alto risco de recidiva (mais de 2 LN(+), extensão extranodal, margens comprometidas ou tumor primário grande -T3 T4).

### Referências

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA *et al.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1937-44

Domenge C, Ozsahin M, Bernier J *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6; 350(19):1945-52

## C) TRATAMENTO PALIATIVO

### Tumor irressecável: quimioterapia associada à radioterapia ou exclusiva

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
5 - FU	1.000 mg/m <sup>2</sup> infusão	D1 a D4
A cada 3 semanas		

ou

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
Paclitaxel	50 a 90 mg/m <sup>2</sup> infusão	D1
A cada 3 semanas		

ou

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> infusão	D1
A cada 3 semanas		

### Referência

Gibson MK, Li Y, Murphy B *et al.* Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil *versus* cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3562-7

Ou esquemas de monoterapia.

### Metotrexato

Droga	dose	Frequência
Metotrexato	30 a 60 mg/m <sup>2</sup>	Semanalmente

### Referência

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, *et al.* Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil *versus* methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1245-1251

### Docetaxel

Droga	dose	Frequência
Docetaxel	30 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8 e D15
A cada 4 semanas		

ou

Droga	dose	Frequência
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 3 semanas		

### Referência

Catimel G, Verweij J, Mattissen V *et al.* Docetaxel (Taxotere®): An active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1994; 5:533-7

## D) QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINHA

Monoquimioterapia

Metotrexate 40mg/m<sup>2</sup> semanalmente (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

### Referência

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, *et al.* Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil *versus* methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1245-1251

## CETUXIMABE – NÃO INCLUSÃO

O estudo inicialmente apresenta limitações que prejudicam a interpretação dos dados. Trata-se de um ensaio clínico planejado pelo investigador e pelo patrocinador. O estudo é aberto (não cego) e coube ao patrocinador a coleta e a análise dos dados. O desfecho primário é um desfecho substituto (duração do controle locoregional e não sobrevida global). O braço comparador foi radioterapia isolada e não o padrão, que seria RT concomitante à quimioterapia. Apesar dos critérios de inclusão permitirem pacientes com performance física igual ou superior a 60, a maioria dos pacientes apresentava KPS igual ou superior a 80 (93% no grupo cetuximabe e 90% no grupo RT isolada), o que demonstra que pacientes com performance física limitada estão subrepresentados nesse trabalho e que pacientes com boa performance física receberam tratamento menos eficaz que o padrão: radioterapia isolada e não radioterapia concomitante à quimioterapia. Importante ressaltar que, numa análise de subgrupo (mesmo que não planejada e sem poder para encontrar diferenças), o ganho de sobrevida global com cetuximabe foi encontrado apenas em pacientes com KPS entre 90 e 100 – grupo que teria ótimos candidatos à quimioterapia concomitante. No subgrupo de pacientes com KPS pior, entre 80 e 60, não houve diferença quanto à sobrevida global e foi demonstrada uma tendência a malefício para o grupo que recebeu o anticorpo monoclonal.

Como não existe comparação de RT e cetuximabe *versus* RT e QT e o trabalho que avaliou o cetuximabe apresenta limitações metodológicas, não nos parece adequado assumir o cetuximabe como padrão nessa situação.

### Referências

Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-78

Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet . Oncol.* 2010;11(1):21





# Estômago

## Introdução

Esperam-se 12.870 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.520 em mulheres para o Brasil, no ano de 2014. Esses valores correspondem a um risco estimado de 13,19 casos novos a cada 100 mil homens e 7,41 a cada 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de estômago em homens é o segundo mais frequente nas regiões Norte (11,10/100 mil) e Nordeste (10,25/100 mil). Nas regiões Sul (16,07/100 mil) e Centro-Oeste (10,88/100 mil), é o quarto. Já na região Sudeste (14,99/100 mil), ocupa a quinta posição. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente na região Norte (5,91/100 mil). Nas regiões Sudeste (8,20/100 mil) e Nordeste (6,39/100 mil), ocupa a quinta posição. Nas regiões Sul (8,43/100 mil) e Centro-Oeste (6,32/100 mil), ocupa a sexta.

O maior fator de risco para o desenvolvimento do câncer de estômago é a infecção a longo prazo pela bactéria *H. pylori*. É uma das infecções mais comuns e pode ser responsável por cerca de 60% dos casos de câncer gástrico no mundo. Nos países em desenvolvimento, a prevalência dessa infecção chega a 90%, sendo, em geral, adquirida na infância, persistindo ao longo da vida.

Apesar do fator ambiental/comportamental ser considerado o principal para o seu desenvolvimento, alguns estudos apontam que fatores genéticos poderiam influenciar no câncer gástrico. Um exemplo é a

freqüência de mutações em um gene que codifica a proteína E-caderina (CDH1) em câncer gástrico familiar.

### A) TRATAMENTO NEOADJUVANTE – ESTÁDIOS CLÍNICOS II A IVA

ECF Perioperatório: 3 Ciclos Pré e 3 Ciclos Pós-Operatório (Grau De Recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Droga	Dose	Freqüência
Epirrubicina	50mg/m <sup>2</sup>	D1
Cisplatina	60mg/m <sup>2</sup>	D1
5FU	200mg/m <sup>2</sup>	D1 - D21
A cada 21 dias		

#### Referência

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, *et al.* Perioperative chemotherapy *versus* surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20

### B) TRATAMENTO ADJUVANTE – ESTÁGIOS CLÍNICOS IB A IVA

McDonald (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Droga	Dose	Freqüência
Leucovorin	20mg/m <sup>2</sup>	d1-d5
Fluorouracil	425 mg/m <sup>2</sup>	d1-d5
Por 1 ciclo		

No D28 inicia-se a radioterapia e leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> + fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> por 3 dias na primeira semana da radioterapia e por 3 dias na última semana da radioterapia, seguido de:



Droga	Dose	Frequência
Leucovorin	20mg/m <sup>2</sup>	D1-D5
Fluorouracil	425 mg/m <sup>2</sup>	D1-D5
Por 2 ciclos (intervalo de 28 dias), iniciando 4 semanas, após a última sessão de radioterapia		

### Referência

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001 Sep 6;345(10):725

## CAPOX (CAPECITABINA + OXALIPLATINA) – NÃO INCLUSÃO

Em 2012, foi publicado um estudo aberto randomizado, fase III, denominado CLASSIC envolvendo 1.035 pacientes. Os pacientes foram alocados em dois grupos: 520 receberam tratamento quimioterápico adjuvante após cirurgia (capecitabina + oxaliplatina; CAPOX adjuvante) e 515 foram submetidos a tratamento cirúrgico apenas. Houve benefício clínico marginal (sobrevida global de 3 anos de 83% com quimioterapia contra 78% do grupo controle - HR, 0,72; IC 95% 0,52 a 1,00; p= 0,0493) à custa de maior toxicidade (56% de efeitos adversos G3 e 4) contra 6% no grupo controle. Uma vez que o braço controle foi apenas observação e não o tratamento padrão atual e a população estudada foi predominantemente oriental, há dificuldade de transpor os resultados deste estudo para a nossa realidade. Além disso, não há aprovação da Anvisa para esta indicação.

### Referência

Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, *et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):315-21

## C) TRATAMENTO PALIATIVO (DOENÇA IRRESECÁVEL OU METASTÁTICA M1)

CF: (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	80-100 mg/m <sup>2</sup>	D1
Fluorouracil	800-1000 mg/m <sup>2</sup>	Por 4 ou 5 dias
A cada 28 dias		

### Referências

Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, *et al.* Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br. J. Cancer.* 1999 Apr;80(1-2):269-72

Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, *et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil *versus* fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997 Jan;15(1):261-7

Zaniboni A, Barni S, Labianca R, Marini G, Pancera G, Giaccon G, *et al.* Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) report. *Cancer.* 1995 Nov 15;76(10):1694-9

ECF: (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Droga	Dose	Frequência
Fluorouracil	200 mg/m <sup>2</sup> /d	Por 21 dias (infusão contínua)
Cisplatina	60 mg/m <sup>2</sup>	D1
Epirubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

### Referências

Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, *et al.* Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br. J. Cancer.* 1999 Apr;80(1-2):269-72

Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, *et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil *versus* fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997 Jan;15(1):261-7

Zaniboni A, Barni S, Labianca R, Marini G, Pancera G, Giaccon G, *et al.* Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) report. *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10):1694-9

DCF: (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Droga	Dose	Frequência
Docetacel	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
Fluoracil	750 mg/m <sup>2</sup>	EV infusão contínua D1-D5
A cada 21 dias		

### Discussão

Em 2006, Van Cutsem *et al* publicaram um estudo fase III com 445 pacientes portadores de câncer gástrico avançado comparando regime DCF (docetaxel, cisplatina, 5-FU) ao regime CF (cisplatina e 5-FU). Houve benefício na taxa de sobrevida em dois anos (18% *versus* 9%) e sobrevida global (23% de redução do risco de morte, log rank p=0,02) favorecendo o grupo tratado com DCF.

### Referência

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, *et al.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4991-7

### SUBSTITUIÇÃO DO 5-FU POR CAPECITABINA OU DA CISPLATINA POR OXALIPLATINA - NÃO INCLUSÃO

Em 2008, Cunningham *et al* publicaram o estudo REAL2, demonstrando haver eficácia quanto à mediana de sobrevida quando da substituição de cisplatina por oxaliplatina ou de 5FU infusional por capecitabina no esquema ECF. A mediana de sobrevida foi de 11,2 meses entre os pacientes tratados com epirubicina, oxaliplatina e capecitabina *versus* 9,9 meses entre os pacientes tratados com epirubicina, cisplatina e fluorouracil

(HR 0,80; IC 95% 0,66 a 0,97;  $p=0,002$ ). Entretanto, trata-se de estudo de não inferioridade, aberto e analisado por protocolo e não por intenção de tratar. Esses vieses podem superestimar o benefício apresentado, que já é absolutamente marginal, de um mês de mediana de sobrevida.

### Referência

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, *et al.* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008 Jan 3;358(1):36–46

## TRASTUZUMABE – NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** O estudo de Bang *et al* apresenta limitações graves que comprometem seus resultados. O estudo foi randomizado mas não foi cego, o braço controle não recebeu terapia padrão (DCF ou ECF) mas apenas CF (esquema de duas drogas já é considerado ultrapassado).

Importante salientar que os pacientes incluídos nesse estudo não haviam recebido quimioterapia prévia para câncer metastático. Foram excluídos também pacientes com ICC, FEVE < 50%, HAS descontrolada >180/100, angina, arritmias, doença valvar ou síndromes disabsortivas.

Ainda, foram considerados apenas pacientes HER2 positivos 3+, pois nas análises de pacientes HER 0, 1 ou 2+ não foi encontrado qualquer benefício.

### Referência

Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):687–97

## D) QUIMIOTERAPIA EM SEGUNDA LINHA

**Docetaxel ou irinotecano isolados.** (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Droga	Dose	Frequência
Docetaxel	60 mg/m <sup>2</sup>	a cada 21d
ou Irinotecano	150 mg/m <sup>2</sup>	a cada 14d
ou Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup>	D1.D8 e D15 a cada 28 dias.

### Discussão

Em 2012, Kang *et al* publicaram um estudo randomizado envolvendo 202 pacientes portadores de câncer gástrico avançado. Os pacientes foram divididos em dois grupos: quimioterapia de salvação + tratamento suportivo *versus* tratamento suportivo. Pacientes submetidos a tratamento quimioterápico de salvação tiveram melhores resultados quanto à mediana de sobrevida global (5,3 meses *versus* 3,8 meses; HR 0,657; IC 95% 0,485 a 0,891, p=0,007). Não houve diferença entre os subgrupos de pacientes tratados com quimioterapia (docetaxel *versus* irinotecan, p=0,116).

Estudo de Hironaka *et al*, de 2013, comparou paclitaxel com irinotecano em segunda linha e concluiu que ambos têm eficácia similar.

### Referência

Kang JH, Lee S Il, Lim DH, Park K-W, Oh SY, Kwon H-C, *et al*. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J. Clin. Oncol.* 2012 May 1;30(13):1513-8

Hironaka S, Eeda S, Yasui H, *et al*. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum. WJOG 4007 trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 10(30):4438-44

## E) QUIMIOTERAPIA EM TERCEIRA LINHA

Casos individualizados devem ser levados para discussão na Câmara Técnica Nacional de Oncologia, com literatura pertinente.



# Fígado - Hepatocarcinoma

## A) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE E NEOADJUVANTE

Não há indicação de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante.

## B) QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

**Sorafenibe 400mg 12/12hs contínuo.** (Grau de recomendação A; Nível de Evidência 1B)

Pacientes incluídos foram rigorosamente selecionados. Mediante os resultados do estudo, com pequeno ganho em eficácia, admitimos que a medicação deve ser benéfica para o restrito grupo que preencha os seguintes critérios (os mesmos do ensaio clínico original):

- Doença avançada (sem indicação de terapia cirúrgica ou locorregional)
- ECOG =2 ou menos
- Classificação de CHILD: A\*
- Parâmetros hematológicos adequados
  - Plaquetas  $\geq 60 \times 10^9$  por litro;
  - Hemoglobina  $\geq 8.5$  g por decilitro;
  - RNI  $\leq 2.3$ ; ou tempo de protrombina,  $\leq 6$  segundos acima do controle

- Função hepática adequada
  - Albumina  $\geq 2.8$  g por decilitro
  - Bilirrubina  $\leq 3$  mg por decilitro
  - Aminotransferases inferiores a cinco vezes o valor de referência
  
- Função renal adequada
  - Creatinina inferior a 1,5 vezes o valor de referência

### **\*classificação de CHILD:**

#### **Encephalopatia**

Nenhuma (1 ponto)

Grau 1: Humor alterado ou confusão mental (2 pontos)

Grau 2: Comportamento inapropriado, sonolência (2 pontos)

Grau 3: Claramente confuso/ torporoso (3 pontos)

Grau 4: Comatoso/ irresponsível (3 pontos)

#### **Ascites**

Ausente (1 ponto)

Leve (2 pontos)

Moderada (3 pontos)

#### **Bilirubina**

< 2 mg/dL (1 ponto)

2-3 mg/dL (2 pontos)

> 3 mg/dL (3 pontos)

#### **Albumina**

> 3.5 g/dL (1 ponto)

2.8-3.5 g/dL (2 pontos)

< 2.8 g/dL (3 pontos)



### **Alteração de provas de coagulação**

Menos que 4 segundos acima do controle do tempo de protrombina ou RNI < 1.7 (1 point)

4-6 segundos acima do controle do tempo de protrombina ou RNI 1.7-2.3 (2 pontos)

Mais que 6 acima do controle do tempo de protrombina ou INR > 2.3 (3 pontos)

**CHILD A = 5 a 6 pontos**

**CHILD B = 7 a 9 pontos**

**CHILD C = 10 a 15 pontos**

### **Referência**

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al* SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90

### **Discussão**

Estudo com limitação considerável.

Término do estudo realizado precocemente (análise interina planejada). Para o cálculo amostral, foram consideradas necessárias 424 mortes. A diferença em sobrevida de 2,8 meses foi encontrada quando ocorreram 321 mortes (143 no grupo sorafenibe e 178 no grupo placebo).

Esse benefício de sobrevida global, encontrado num grupo muito restrito de pacientes (cirróticos com ótima condição clínica e laboratorial – descrita nos critérios de inclusão) pode estar superestimado devido ao término precoce do estudo. Mediante a incerteza do real benefício da medicação, o seu uso deve ser individualizado e revisto mediante as particularidades de cada paciente, obedecendo rigorosamente os critérios de inclusão do estudo.





# Mama

## Introdução

Para o Brasil, em 2014, são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (71,18/100 mil), Sul (70,98/100 mil), Centro-Oeste (51,30/100 mil) e Nordeste (36,74/100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,29/100 mil).

Mais de 80% dos cânceres de mama têm origem no epitélio ductal, enquanto a minoria se origina do epitélio lobular. Nos últimos 40 anos, a sobrevida vem aumentando nos países desenvolvidos e, atualmente, é de 85% em cinco anos, enquanto, nos países em desenvolvimento, permanece com valores entre 50% e 60%. O câncer de mama é a maior causa de morte por câncer nas mulheres em todo o mundo, com cerca de 520 mil mortes estimadas para o ano de 2012. É a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos, atrás somente do câncer de pulmão, e a maior causa de morte por câncer nos países em desenvolvimento.

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama são bem conhecidos, como: envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante

e alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama).

### A) QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE (NÍVEL DE EVIDÊNCIA IA)

Caso haja opção de se realizar fracionado antes e após o tratamento principal (cirurgia), o número total de ciclos não deverá exceder o total de ciclos descritos na publicação original.

Droga	Dose	Frequência
Doxorrubicina	60 mg/m <sup>2</sup>	D1
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, por 4 ciclos		

ou

Droga	Dose	Frequência
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup>	D1
5-FU	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, por 6 a 8 ciclos		

ou

Droga	Dose	Frequência
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
5-FU	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, por 6 ciclos		

ou

Droga	Dose	Frequência
5-FU	500 mg/m <sup>2</sup>	D1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	D1
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, por 6 ciclos		

**Obs.:**

Não há estudos consistentes com esquemas diferentes no pré-operatório, como TAC ou TEC.

**B) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE**

CMF	Ciclofosfamida 100 mg/m <sup>2</sup> (VO) no D1 e no D8 +Metotrexate 40 mg no D1 e no D8 + Fluorouracil 600 mg/m <sup>2</sup> no D1 e no D8	6 ciclos a cada 28 dias
<i>Lancet</i> . 2012; 379: 432–44 e <i>Eur J Cancer</i> . 1991;27:966–970 e <i>N Engl J Med</i> 1976; 294:405–410		
CMF	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> no D1 e no D8 +Metotrexate 40 mg no D1 e no D8 + Fluorouracil 600 mg/m <sup>2</sup> no D1 e no D8	6 a 12 ciclos (cada 28 dias)
4 AC	Doxorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> D1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> D1	4 ciclos a cada 21 dias
<i>J Clin Oncol</i> . 2012 Nov 20;30 (33):4071–6		
6FAC	Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> D1 Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> D1 Fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> D1	6 ciclos a cada 21 dias
<i>Lancet</i> . 2012; 379: 432–44		
4AC- T12	Doxorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> D1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> D1 Seguidos de Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> semanalmente por 12 semanas	4 ciclos AC a cada 21 dias + 12 semanas T
<i>N Engl J Med</i> . 2008;358:1663–71		
TC	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> D1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> D1	4 ciclos a cada 21 dias
<i>J Clin Oncol</i> . 2009;27(8):1177		

b.1) O esquema DC (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>) é pertinente nos casos de contraindicação a antraciclina ou paciente com mais do que 60 anos de idade (nível de evidência IA).

b.2) Taxanos - Dois estudos avaliaram diretamente o papel da associação de taxanos a esquemas com antracíclicos, exclusivamente nas pacientes com axila livre (*N Engl J Med*. 363:2200–2210, 2010 e *J Clin Oncol*. 31:2593–2599). Em ambos, um discreto benefício foi encontrado

em sobrevida livre de recaída, mas não em sobrevida global. No primeiro estudo, o esquema utilizado foi TAC e a toxicidade foi muito elevada. Diante dessa toxicidade e ausência de benefício demonstrado no TAC sobre AC-T, essa tratativa não contempla o esquema TAC. O benefício clínico da utilização de taxanos na adjuvância, para pacientes sem acometimento linfonodal axilar, permanece indefinido (Bull Cancer; 2013; 100(5):465-7). Para pacientes selecionados, seu uso pode ser apropriado se respeitados os critérios de inclusão do estudo mais recente (*J Clin Oncol.* 2013 Jul 10;31(20):2593-9), ou seja, que os pacientes apresentem um dos seguintes fatores:

Idade < 35 anos

Tamanho do tumor > 2 cm

Receptor hormonal negativo

Grau histológico 2 ou 3

b.3) O uso de trastuzumabe adjuvante é autorizado em pacientes que preencham cuidadosamente os critérios de inclusão nos estudos. Entre os diversos estudos, as indicações mais criteriosas consideravam a indicação do trastuzumabe para pacientes com tumor > 1 cm e RH negativo ou para pacientes com tumor > 2 cm independente do RH. Uma metanálise mostrou benefícios de sobrevida com a aplicação do medicamento por até 12 meses (17 aplicações com intervalo de 21 dias ou equivalente). A estabilidade de 28 dias permite negociar pagamento de fração de frasco usado em intervalo menor.

b.4) Esquema em dose densa ainda é considerado controverso, conforme diretrizes das ESMO e SIGN ([www.esmo.org](http://www.esmo.org), [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), de forma que não é contemplado nessa tratativa.

b.5) Populações especiais

- **Pacientes com fatores de risco cardiovascular:**

São fatores de risco associados ao desenvolvimento de cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia:

Exposição a drogas cardiotoxícas:

- Doxorubicina 360g/m<sup>2</sup>
- Epirubicina 900mg/m<sup>2</sup>
- Trastuzumabe
- Idade avançada
- História prévia de doença cardíaca
- Radioterapia na parede torácica

Para pacientes com risco de cardiotoxicidade, um esquema possível é o uso de TC que demonstrou eficácia na adjuvância sem acrescentar toxicidade cardíaca relevante.

A frequência necessária de exames para o seguimento e diagnóstico de disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia será abordada no item de pacientes HER2+.

#### - **Obesas**

Obesidade está relacionada a menor sobrevida livre de doença (HR 1,24, 95% IC 1,06 a 1,46) e menor sobrevida global (HR 1,37, 95% IC 1,13-1,67) entre mulheres com tumores RH+, mas não naquelas HER2+ [Cancer. 2012;118(23):5937]. Entretanto, apenas essa característica de pior prognóstico **não** deve ser considerada de forma isolada para definição do tratamento. Se a terapia adjuvante estiver indicada por outros fatores de mau prognóstico nessas pacientes, as doses dos quimioterápicos devem ser administradas através do cálculo pela superfície corporal independentemente do IMC [J Clin Oncol. 2012;30(13):1553].

#### - **Idosas**

Existem menos dados sobre o uso de quimioterapia em pacientes idosas. A decisão quanto ao uso de terapia sistêmica adjuvante deve ser feita mediante uma avaliação geriátrica criteriosa que leve em consideração as comorbidades, as interações medicamentosas, o impacto da quimioterapia na capacidade funcional e o possível benefício da quimioterapia em termos de sobrevida global. Apesar dessas dificuldades e do potencial malefício, um ensaio clínico [N Engl J Med. 2009;360(20):2055] demonstrou que a quimioterapia padrão com CMF ou AC pode

ser bem tolerada nessas mulheres e que o uso de capecitabina como terapia adjuvante foi inferior à terapia clássica. Nesse estudo com 600 mulheres estágio I-III, com idade superior a 65 anos, a taxa de sobrevida livre de recorrência em 3 anos foi de 85% para terapia clássica *versus* 68% para capecitabina (NNT=6) e a sobrevida global também foi superior para o tratamento tradicional 91% x 86% (NNT=20). Esse benefício se deu à custa de maior frequência de eventos colaterais com intensidades moderada a grave (64% x 33%; NNH=3).

### - **Pós-Menopausa**

Hormonioterapia por cinco anos (inibidor de aromatase ou tamoxifeno)

b.6) Tempo para início da quimioterapia - O tempo ótimo para o início da quimioterapia parece ser de até 12 semanas após a abordagem cirúrgica [*J Clin Oncol.* 24:4888-4894]. Entretanto não parece haver vantagem para o início muito precoce de quimioterapia (<21 dias) [*J Clin Oncol.* 21:3792-3797]. Parece preferível iniciar a quimioterapia sistêmica antes da radioterapia [*N Engl J Med.* 1996;334:1356-61]. O uso concomitante da radioterapia e da quimioterapia foi avaliado em um estudo recente e ainda não publicado [Eur Multidisciplinary Cancer Conference] em que não foi demonstrado ganho em sobrevida, a toxicidade cutânea foi significativamente aumentada (25% x 16%; NNH=11) e não justifica o pequeno ganho em taxas de recorrência em 5 anos (2,8 x 5,1; NNT= 50).

b.7) Seguimento das pacientes após o tratamento - Dois estudos randomizados [*JAMA* 1994;271(20):1593.///*JAMA* 1994;271(20):1587] compararam o seguimento "intensivo" com exames de imagem e laboratório ao seguimento padrão (exame clínico, MMG e propedêutica guiada por sintoma). Nenhum ganho em sobrevida foi descrito quando se adiciona exames no seguimento de pacientes assintomáticas. Para o seguimento dessas pacientes sugere-se:

- História/exame físico: A cada 3 a 6 meses nos 3 primeiros anos; a cada 6 a 12 meses nos anos 4 e 5; anualmente após o ano 5.



- Mamografia: anualmente, iniciando não antes que 6 meses após o término do tratamento.
- Auto-exame: mensalmente
- Não recomendados no seguimento de pacientes assintomáticas:
- Avaliação laboratorial: hemograma, provas hepáticas
- Exames de imagem como RX de tórax, tomografia, US de abdômen, cintilografia óssea, PET-CT
- Marcadores tumorais

### C) QUIMIOTERAPIA PARA DOENÇA METASTÁTICA

Primeira Linha:

Droga	Dose	Frequência
Doxorrubicina	60 mg/m <sup>2</sup>	D1
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

ou

Droga	Dose	Frequência
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup>	D1
5-FU	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

Droga	Dose	Frequência
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
5-FU	600 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

ou

Droga	Dose	Frequência
Capecitabina	1.000mg/m <sup>2</sup>	Por 14 dias
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

ou

Droga	Dose	Frequência
Gemcitabina	1250mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias (somente para pacientes virgens de tratamento com taxanos)		

ou

Droga	Dose	Frequência
Docetaxel	60 a 100mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

ou

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	135-175mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias		

ou

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup>	D1
Semanal		

ou

Droga	Dose	Frequência
Vinorelbina	25-30 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8 e D15
A cada 21 ou 28 dias		

ou

Droga	Dose	Frequência
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8 e D15
A cada 28 dias		

ou

Droga	Dose	Frequência
Capecitabina	2.000-2.500 mg/m <sup>2</sup>	Por 14 dias
A cada 21 dias		

### - Linhas subsequentes

Em caso de progressão após a 1ª linha de tratamento, poderá ser utilizada, como terapêutica subsequente, outra opção dentre as listadas acima.

c.1) A substituição de doxorubicina por epirubicina, seja em tratamento adjuvante/neoadjuvante ou para doença avançada, deve ser realizada apenas em casos clinicamente justificados, dado que ambas apresentam a mesma eficácia e a epirubicina é consideravelmente mais cara que a doxorubicina.

c.2) Em pacientes com HER 2=3+ (três cruzeiros) (imuno-histoquímica) ou FISH reagente, poderá ser utilizado trastuzumabe (dose de ataque 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg semanal) em monoterapia ou associado a paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> no D1) ou docetaxel (35 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15) ou vinorelbina (25 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15) ou gemcitabina (1.000-1.250

mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8). Como alternativa, pode-se usar o trastuzumabe 6 mg/kg a cada 3 semanas.

c.3) Trastuzumabe pós-progressão - o uso de trastuzumabe deve ser mantido apenas até a progressão da doença. Um ensaio clínico randomizado mas não cego incluiu 156 pacientes [*J Clin Oncol.* 2009;27(12):1999] após progressão com trastuzumabe para tentar descrever os ganhos da manutenção do anticorpo monoclonal associado a nova linha de quimioterapia. Entretanto, os ganhos atingidos no braço experimental (capecitabina+manutenção de trastuzumabe) não foram tão expressivos quando comparados ao esquema padrão (capecitabina). Por outro lado, os erros sistemáticos desse estudo tendem a superestimar esses pequenos ganhos: não houve ganho em sobrevida global: sobrevida mediana de 20,4 meses (95% CI, 17,8-24,7) para capecitabina em monoterapia e 25,5 meses (95% CI, 19,0-30,7) para combinação (HR, 0,76; P=0,2570).

## LAPATINIBE - NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** Há apenas um ensaio terapêutico de metodologia imprecisa e com ganhos marginais com o uso do lapatinibe. Nesse ensaio clínico randomizado, porém aberto, 399 pacientes foram incluídas; a inclusão foi terminada antes do planejado (amostra calculada inicialmente era de 528 pacientes). Essas pacientes que já haviam recebido terapia com trastuzumabe foram aleatorizadas para receber a combinação de capecitabina e lapatinibe ou capecitabina em monoterapia. Na primeira análise interina planejada, foi descrito um ganho no desfecho primário: sobrevida livre de progressão (8,4 x 4,4m HR, 0,49; 95% CI, 0,34 to 0,71; P<0,001), mas não em sobrevida global. Mesmo na sua publicação mais recente, o ganho em sobrevida global não foi demonstrado (75,0 semanas X 64,7 semanas HR of 0,87: 95% CI, 0,70 -1,08; p=0,206).

Mediante as limitações do estudo (aberto, desfecho substitutivo como desfecho primário) e ausência de ganhos em SG, entendemos que não existem dados suficientes para incorporação do lapatinibe na tratativa.

## Referências

Geyer CE, Forster J, Lindquist D, *et al.* Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733-43

Cameron D, Casey M, Press M *et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine *versus* capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533-43

Cameron D, Casey M, Oliva C *et al.* Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010;15(9):924-34

## BEVACIZUMABE – NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** O uso bevacizumabe associado de paclitaxel em pacientes em primeira linha de tratamento paliativo para câncer de mama não mostrou aumento da sobrevida global. Não existem dados sobre qualidade de vida e a toxicidade é muito preocupante, com 5 vezes mais risco de insuficiência cardíaca descrita (*J Clin Oncol*, Jan 4, 2011). O medicamento somou toxicidade significativa com aumento clinicamente e estatisticamente significativo de infecção, fadiga, neuropatia, hipertensão e isquemia cerebrovascular. Pelo exposto, a Unimed não incluiu em suas diretrizes o Avastin® no tratamento paliativo do câncer de mama. A Cooperativa entende que esta medida é tomada no sentido de garantir segurança e benefício real às pacientes.

### Referência

Miller K, Wang M, Gralow J *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab *versus* paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76

## EVEROLIMUS – NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** A eficácia do everolimus no tratamento do câncer de mama avançado foi avaliada no trial Bolero II [*N Engl J Med.* 2012;366:520-9]. A combinação de everolimus e examestano foi superior ao examestano apenas em sobrevida livre progressão (10,6m x 4,1m em análise central e 6,9m x 2,8m em análise local). Não foi descrita diferença em sobrevida global (trecho retirado do próprio artigo original sobre a precocidade da

análise dos dados: *“Overall survival results were immature at the time of the interim analysis, with a total of 83 deaths: 10.7% of patients in the combination-therapy group and 13.0% of those in the exemestane-alone group died”*). Importante ressaltar que não houve vantagem para o grupo experimental nos desfechos: tempo para deterioração da qualidade de vida ou performance física. A fragilidade do desfecho escolhido (sobrevida livre de progressão) fica evidente quando percebemos que a magnitude da diferença entre os avaliadores centrais e periféricos é de aproximadamente 4 meses. Tempo semelhante ao da diferença oferecida pela droga. Mediante a grande incerteza sobre a eficácia, os dados de toxicidade (estomatite, dispneia, anemia, abandono de tratamento por toxicidade) e a ausência de ganho em qualidade de vida, a cooperativa, no momento, não acha seguro propor o tratamento com essa medicação.



# Pulmão não pequenas células

## Introdução

No Brasil, para 2014, estimam-se 16.400 casos novos de câncer de pulmão entre homens e 10.930 entre mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 16,79 casos novos a cada 100 mil homens e 10,75 a cada 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens é o segundo mais frequente nas regiões Sul (33,62/100 mil) e Centro-Oeste (14,03/100 mil). Nas regiões Sudeste (18,51/100 mil), Nordeste (9,01/100 mil) e Norte (7,69/100 mil), é o terceiro.

Para as mulheres, é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (21,35/100 mil) e Sudeste (11,48/100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (8,49/100 mil) e Nordeste (6,40/100 mil), é o quarto. Já na região Norte (5,11/100 mil), é o quinto mais frequente.

A ocorrência dessa neoplasia expressa a exposição passada ao tabagismo. Esse consumo representa, na maioria das populações, mais de 80% dos casos de câncer de pulmão. Em geral, as taxas de incidência, em um determinado país, refletem seu consumo de cigarros. Os usuários de tabaco têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de desenvolver câncer de pulmão quando comparados aos não fumantes. Com relação ao gênero, os homens apresentam maiores taxas de incidência do que mulheres.

Outros fatores de risco conhecidos incluem exposição a carcinógenos ocupacionais e ambientais, como amianto, arsênico, radônio e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

Em países industrializados, estima-se que de 5% a 10% dos casos de câncer de pulmão sejam atribuídos a esse tipo de exposição. Além disso, repetidas infecções pulmonares, história de tuberculose e deficiência ou excesso de vitamina A também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia.

## **A) TRATAMENTO NEOADJUVANTE**

Não há papel definido para quimioterapia neoadjuvante no câncer de pulmão não pequenas células. Os resultados descritos em ensaios clínicos individuais e na metanálise [*J Thorac Oncol.* 2006;1(7):611] são marginais e inconsistentes. Esses resultados não dão suporte para QT neoadjuvante em detrimento da abordagem cirúrgica inicial seguida de quimioterapia adjuvante [*Lancet.* 2007;369(9577):1903].

## **B) TRATAMENTO ADJUVANTE**

A quimioterapia adjuvante baseada em platina está geralmente indicada para pacientes com doença ressecada estádios II e III e pode ser útil em pacientes selecionados com estágio IB\*. A quimioterapia não está indicada no estágio IA devido a seu potencial malefício. Na metanálise LACE [*J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552], os resultados em relação ao risco de morte em 5,2 anos por estágio são os seguintes:

- Estádio IA – HR 1,40 (95% CI 0,95–2,06)
- Estádio IB – HR 0,93 (95% CI 0,78–1,10)
- Estádio II – HR 0,83 (95% CI 0,73–0,95)
- Estádio III – HR 0,83 (95% CI 0,72–0,94)

\*Se pacientes com boa PS e Tumor > 4 cm



Recomendamos, portanto o uso de quimioterapia adjuvante nos moldes dos seguintes estudos:

### Estudo Anita

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	100 mg/m <sup>2</sup>	D1 a cada 4 semanas
Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8, D15 e D22 (16 doses)
4 ciclos de 28 dias		

### Referência

Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, *et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* 2006 Sep;7(9):719–27

### JBR-10

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	50mg/m <sup>2</sup>	D1 + D8 (4 ciclos)
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8 D15 e D22 (16 doses)
A cada 21 dias, por 4 ciclos		

### Referência

Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, *et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005 Jun 23;352(25):2589–97

### IALT

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	80–100mg/m <sup>2</sup>	D1
Etoposídeo	100–120mg/m <sup>2</sup>	D1 a D3
A cada 21 dias, por 4 ciclos		

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	75mg/m <sup>2</sup>	D1
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
A cada 21 dias, por 4 ciclos		

### Referência

Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 Jan 22;350(4):351-60

## C) TRATAMENTO PALIATIVO

### DOENÇA NÃO RESSECÁVEL LOCALMENTE AVANÇADA: ESTÁDIOS IIIA-N2 OU ESTÁDIO IIIB

#### Quimioterapia associada à radioterapia

Por grandes limitações metodológicas (número de pacientes, mudanças na definição de estágio III, melhorias na avaliação pré-operatória, heterogeneidade da população estudada), o melhor esquema terapêutico para ser associado à RT não está claramente definido. Os esquemas terapêuticos mais amplamente utilizados e estudados (mesmo que em estudos fase II) são os seguintes:

#### cisplatina e etoposídeo

Droga	Dose	Frequência
Cisplatina	50mg/m <sup>2</sup>	D1 D8 D29 D36
Etoposídeo	50mg/m <sup>2</sup>	D1-D5 e D29-D33

### Referência

*J Clin Oncol.* 2002;20(16):3454

## carboplatina e paclitaxel

Droga	Dose	Frequência
Carboplatina	AUC 2	Semanalmente durante a RT
Paclitaxel	45 mg/m <sup>2</sup>	

Droga	Dose	Frequência
Carboplatina	AUC 6	D1
Paclitaxel	200mg/m <sup>2</sup>	D1
Fazer 2 ciclos a cada 21 dias após o término da QT/RT		

**Referência**

*J Clin Oncol.* 2005;23(25):5883

**DOENÇA AVANÇADA COM METÁSTASE À DISTÂNCIA**

## Acrescentar gefitinibe – primeira linha

Droga	Dose	Frequência
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1
Cisplatina	80 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, máximo de 6 ciclos		

**Referência**

Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, *et al.* Randomized study of paclitaxel-cisplatin *versus* cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 1998 Jun;16(6):2133–41

ou

Droga	Dose	Frequência
Gemcitabina	1.000 a 1250 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8
Cisplatina	75 a 100 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, máximo de 6 ciclos		

**Referência**

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002 Jan 10;346(2):92-8

ou

Droga	Dose	Frequência
Vinorelbine	25 a 30 mg/m <sup>2</sup>	D1, D8
Cisplatina	75 a 100 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, máximo de 6 ciclos		

**Referência**

Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, *et al.* Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin *versus* vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2001 Jul 1;19(13):3210-8

ou

Droga	Dose	Frequência
Etoposídeo	100 a 120 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D3
Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1
A cada 21 dias, máximo de 6 ciclos		

**Referência**

Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, *et al.* Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin *versus* etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2000 Feb;18(3):623-31

ou

Droga	Dose	Frequência
Gemcitabina	800 a 1.200 mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup>	D1 e D8
A cada 21 dias, máximo de 6 ciclos		

**Referência**

Frasci G, Lorusso V, Panza N *et al.* Gemcitabine plus vinorelbine *versus* vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2529-36

**Obs.:**

A cisplatina poderá ser substituída pela carboplatina em pacientes com contraindicação ao uso da cisplatina: idosos > 70 anos, insuficiência renal ou cardiopatia.

**D) QUIMIOTERAPIA DE MANUTENÇÃO**

A quimioterapia de manutenção com pemetrexede, após quatro ciclos de quimioterapia de primeira linha, foi avaliada em um estudo com ganhos substanciais em sobrevida global (15,5 x 10,3m) para pacientes portadores de neoplasia de pulmão não pequenas células com histologia não escamosa.

Nesse estudo, a quimioterapia de primeira linha utilizada era um composto de platina associado a drogas de terceira geração (gemcitabina, paclitaxel ou docetaxel).

Conforme o esquema JMEN, após 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina e uma segunda droga de terceira geração:

Pemetrexede 500mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias

**Referência**

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009 Oct 24;374(9699):1432-40

**Para pacientes em segunda linha de tratamento**

Pacientes em bom estado geral que experimentem progressão de doença podem receber quimioterapia paliativa em segunda linha. Esquemas

de quimioterapia com mais de uma droga não foram mais benéficas que monoterapia (sobrevida global, HR 0,92; IC 95% 0,79 a 1,08; Di Maio *et al.*).

### Referência

Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, *et al.* Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol*; 2009. Apr 10;27(11):1836-4

Droga	Dose	Frequência
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	
A cada 3 semanas, máximo de 6 ciclos		

### Referência

Fossella F V, Devore R, Kerr RN *et al.* Non-Small-Cell Lung Cancer Study Group. Randomised phase III trial of docetaxel *versus* vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimes. *J. Clin. Oncol*; 200; 18(12): 2354-2362

ou

Droga	Dose	Frequência
Docetaxel	30 mg/m <sup>2</sup>	
Semanal, máximo de 6 ciclos		

O uso de docetaxel semanal reduz risco de neutropenia graus 3 e 4. Não modifica sobrevida global, taxa de resposta ou toxicidades clinicamente significativas (como neutropenia febril).

### Referência

Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt E-W, *et al.* Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J. Clin. Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8389-95

## **GEFITINIBE - INCLUÍDO PARA PACIENTES COM MUTAÇÕES NOS ÉXONS 19 OU 21**

Em 2009, Mok *et al* publicaram um estudo (IPASS) avaliando os resultados de portadores de adenocarcinoma de pulmão tratados com gefitinibe ou carboplatina associado a paclitaxel. Trata-se de um estudo de não inferioridade, aberto, que tem os dados analisados pelo patrocinador. Esses erros sistemáticos inviabilizam a análise de eficácia da droga sobre o tratamento padrão. Quando analisados apenas os pacientes que eram portadores de mutações nos éxons 19 ou 21, foi observado um maior intervalo livre de progressão entre os tratados com gefitinibe (HR 0,48; IC 95% 0,36 a 0,64;  $p < 0,001$ ) que não foi convertido em sobrevida global.

### **Referências**

- a) *N Engl J Med.* 2009;361(10):947
- b) *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866

## **ERLOTINIBE - NÃO INCLUSÃO**

**Justificativa:** O erlotinibe foi testado no tratamento do câncer de pulmão metastático em dois ensaios clínicos que o compararam com esquemas de quimioterapia à base de platina. São dois pequenos ensaios com aproximadamente 150 e 170 pacientes e com limitações metodológicas importantes, estudo aberto e com análise interina. Apesar de ser responsável por maior sobrevida livre de progressão, em nenhum desses estudos foi demonstrado ganho em sobrevida global.

### **Referências**

- a) *Lancet. Oncol.* 2011;12(8):735 b) *Lancet. Oncol.* 2012;13(3):239

## **BEVACIZUMABE - NÃO INCLUSÃO**

**Justificativa:** Em metanálise, a adição de bevacizumabe aumentou a taxa de resposta e sobrevida livre de progressão em câncer de pulmão metastático de não pequenas células escamoso, porém com aumento de toxicidade hematológica e não hematológica com benefício indefinido na sobrevida.

## Referência

Botrel TEA, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011 Oct;74(1):89-97.

## PEMETREXEDE SEGUNDA LINHA – NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** O papel do pemetrexede em segunda linha de pulmão foi avaliado em um único estudo de não inferioridade, onde a análise deixa incerteza sobre a possibilidade de inferioridade do pemetrexede se comparado ao docetaxel. Quando analisada a não inferioridade com o método tradicional, o valor de  $p=0,226$ , porém quando analisada com o método de retenção de efetividade,  $p=0,047$ . Quanto à qualidade de vida, 474 pacientes foram avaliados (pemetrexede,  $n=227$ ; docetaxel,  $n=247$ ). Não houve diferença significativa na distribuição de pacientes que relatavam mudança na escala ASBI de QoL. Quanto ao controle de sintomas, entre os 472 pacientes que foram avaliados pela escala LCSS, não foram descritas diferenças:

- Anorexia (55.6% v 60.9%)
- Fadiga (54.8% v 56.7%)
- Tosse (63.6% v 64.4%)
- Dispneia (63.6% v 59.9%)
- Hemoptise (70.3% v 73.2%)
- Dor (64.0% v 62.1%)

Mediante a incerteza da eficácia, a mesma qualidade de vida e o mesmo controle de sintomas, o ganho em menor toxicidade não parece justificar a inclusão da medicação como tratamento padrão.



Descrição da toxicidade do pemetrexede no câncer de pulmão.

	Neutropenia	Neutropenia febril	Alopecia	Hospitalização por outros EA	Infecção + neutropenia
Intervenção	5,3%	1,9%	6,4	6,4	3,3%
Controle	40,2%	12,7%	37,7	10,5	0%
RAR	34,9	10,8	31,3	4,1	##
NNH	3	9	69	24	##

### PREMETREXEDE EM PRIMEIRA LINHA - NÃO INCLUSÃO

**Justificativa:** Em um único estudo de não inferioridade, o esquema cisplatina e pemetrexede foi comparado ao clássico esquema de cisplatina e gemcitabina [J Clin Oncol. 2008;26(21):3543]. Nessa comparação direta, o esquema experimental não foi inferior, apresentando mediana de sobrevida muito próxima ao grupo controle e um perfil de toxicidade aceitável. Os dados sobre a possível maior eficácia do pemetrexede também são retirados desse ensaio clínico, portanto, existe muita incerteza sobre o assunto mediante as limitações:

A análise não planejada (o que aumenta muito a imprecisão dos dados) de um estudo de não inferioridade em que foram descritos ganhos por histologia, que por vezes estão no limite da significância estatística. O ganho clínico real, além de impreciso, parece pouco importante (Ex: no adenocarcinoma- 12,6 *versus* 10,9 meses, respectivamente; HR = 0,84; 95% CI, 0,71 to 0,99; P =0,03).

O exposto acima já deixa explícita a **não inclusão** do esquema utilizado no estudo Paramount (uso de pemetrexede e platina em primeira linha, seguido de manutenção com pemetrexede).





# Pulmão de Pequenas Células

## A) DOENÇA LIMITADA

Doença limitada deve ser tratada com platino (preferencialmente cisplatina) e etoposide, associado a radioterapia torácica.

### **Recomendação: Força de Evidência I. Força de Recomendação A**

#### **Referências**

1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC *et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1618–1624.
2. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 543–552.
3. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J *et al.* Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 461–473.
4. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM *et al.* Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-diseases.

### **Quimioterapia concomitante com RT (iniciando RT no primeiro ciclo com QMT)**

- Etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> D1 a 3
- Cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> D1

Total de 4 ciclos

#### **Referência**

T. Turrisi, *et al* "AT Twice-Daily Compared with Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently with Cisplatin and Etoposide." *N Engl J Med.* 1999; 340:265-271

- Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> D1 a 3
- Cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> D1

Cada 28 dias durante a radioterapia e cada 21 dias subsequentemente.

Total de 4 ciclos

#### **Referência**

Takada M, *et al* "Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Cisplatin and Etoposide for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104". *Journal of Clinical Oncology*; Vol 20, Nº 14 (July 15), 2002: pp 3054-3060.

### **Esquemas sem associação com radioterapia (mesmos utilizados em doença disseminada)**

- Etoposide 100 a 120 mg/m<sup>2</sup> D1 a 3
- Cisplatina 60-80 mg/m<sup>2</sup> D1

A cada 21 dias - máximo de 6 ciclos

#### **Referência**

1. Roth BJ, *et al*. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):282-91.

2. Hann, N *et al.* "Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer" *J Clin Oncol.* 24:2038-2043.
3. Roth, BJ *et al.* "Randomized Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine Versus Etoposide and Cisplatin Versus Alternation of These Two Regimens in Extensive Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the Southeastern Cancer Study Group" *J Clin Oncol.* 10:282-291. © 1992 by American Society of Clinical Oncology.
4. Eckardt, JR. "Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase III Study Comparing Oral Topotecan/Cisplatin Versus Etoposide/ Cisplatin As Treatment for Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer." *J Clin Oncol.* 24:2044-2051.

## B) DOENÇA DISSEMINADA

Doença disseminada deve ser tratada com combinações de cisplatina ou carboplatina com etoposídeo.

## Recomendação: Força de Evidência I. Força de Recomendação C

### Referências

1. Roth BJ, *et al.* Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):282-91.
2. Hann, N *et al.* "Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer". *J Clin Oncol.* 24:2038-2043.
3. Sundstron, S. "Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up." *J Clin Oncol.* 2002 Dec 15;20(24):4665-72.
4. Amarasena, IU. "Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer." *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006849. doi: 10.1002/14651858.CD006849.

- Etoposídeo 100 a 120 mg/m<sup>2</sup> D1a3
- Cisplatina 60-80 mg/m<sup>2</sup> D1

### Referência

1. Roth BJ, *et al.* Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):282-91.

2. Hann, N *et al.* "Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer". *J Clin Oncol.* 24:2038-2043.

3. Eckardt, JR. "Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase III Study Comparing Oral Topotecan/Cisplatin Versus Etoposide/ Cisplatin As Treatment for Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer." *J Clin Oncol.* 24:2044-2051.

## **ou**

- Etoposídeo 140 mg/m<sup>2</sup> D1a3
- Carboplatina AUC 5 D1 (quatro a seis ciclos)

## **Referência**

Schmittl A, *et al.* "A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1798-804.

- Vincristina 2 mg D1
- Doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1
- Ciclofosfamida 1000 mg/m<sup>2</sup> D1

A cada 21 dias - máximo de 6 ciclos, ou:

## **Referência**

Roth, BJ *et al.* "Randomized Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine Versus Etoposide and Cisplatin Versus Alternation of These Two Regimens in Extensive Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the Southeastern Cancer Study Group". *J Clin Oncol.* 10:282-291. © 1992 by American Society of Clinical Oncology.

## **C) QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINHA**

- Topotecan 1 - 1,5 mg/m<sup>2</sup> d1-5/21 dias (máximo de 6 ciclos)

## **Referência**

Eckardt, JR "Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer." *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):2086-92.

Outras alternativas devem ser discutidas na Câmara Técnica Nacional de Oncologia, com literatura pertinente.



