



TRATATIVA  
**ONCOLÓGICA**  
2016





TRATATIVA  
**ONCOLÓGICA**  
**2016**

© 2016 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 Márcia Bruschi Kelles  
Unimed Belo Horizonte

Edson Campos  
Federação Santa Catarina

José Roberto Tebet  
Federação Paraná

### **Execução**

Regulação em Saúde 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**  
2016





# **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





# Índice



|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| Introdução .....                      | 9   |
| Prefácio .....                        | 11  |
| Qualidade da evidência.....           | 13  |
| Membros da CTNO e da CTNMBE.....      | 15  |
| Incidência do câncer no Brasil.....   | 17  |
| 1. Bexiga.....                        | 19  |
| 2. Cabeça e Pescoço .....             | 25  |
| 3. Cólon e Reto.....                  | 31  |
| 4. Estômago.....                      | 43  |
| 5. Fígado - Hepatocarcinoma.....      | 51  |
| 6. Gliomas de alto grau .....         | 55  |
| 7. Mama .....                         | 57  |
| 8. Melanoma .....                     | 71  |
| 9. Ovário.....                        | 75  |
| 10. Pâncreas .....                    | 85  |
| 11. Próstata .....                    | 89  |
| 12. Pulmão não pequenas células ..... | 101 |
| 13. Pulmão de pequenas células.....   | 113 |
| 14. Rim .....                         | 117 |
| Radioterapia .....                    | 123 |



# 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, transparência dos resultados expressos em números absolutos e relevância dos resultados, levando em consideração os interesses dos pacientes.

Em 2003, a Unimed do Brasil, por meio 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.

Reunimos as duas Câmaras, durante 2013, para discutir e implementar essa tratativa. Dificilmente qualquer outra operadora conseguirá chegar perto de agregar um grupo tão seletivo 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, além das 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 recomendadas** são orientações para procedimentos terapêuticos 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 desenvolvidos e em desenvolvimento tem trazido como consequência uma inserção cada vez maior de idosos na sociedade, modificando de maneira importante a pirâmide populacional. Deste modo, a incidência de câncer aumenta significativamente na população em geral, já que a idade é um fator de risco dos mais importantes na gênese da doença. Somente em 2016, são esperados 596 mil novos casos de câncer no Brasil, segundo dados do Inca (Instituto Nacional do Câncer).

Felizmente, são constatados avanços importantes no controle da doença. Ao analisarmos incidência e curvas de sobrevida, notamos que as medidas relacionadas à prevenção primária e secundária são as responsáveis pelo impacto nos resultados positivos. Novos procedimentos terapêuticos e/ou novas drogas (trazendo 25% dos custos totais) também contribuem para esses desfechos, entretanto à custa 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 à saúde financeira dos provedores públicos e privados. A expectativa de gastos com o tratamento de câncer nos EUA para 2020 está projetada em U\$173 bilhões. Urge que tomemos medidas imediatas visando, na área de saúde, ao que efetivamente possa trazer valor ao indivíduo e à sociedade. Devemos priorizar a prevenção primária e secundária. Não é mais possível admitir na área assistencial a utilização de tratamentos com ganhos duvidosos ou marginais (quando desnecessários) para o



paciente. Procedimentos terapêuticos (e propedêuticos) devem sempre estar atrelados à melhor evidência científica, que busquem o benefício clínico para o indivíduo. Esses procedimentos devem visar, na área do tratamento do câncer, à cura, quando possível, ou a um significativo aumento da sobrevida, com qualidade e o menor custo.

A melhor maneira de entregar valor aos pacientes, evitando tratamentos desnecessários e que causem somente danos, é a elaboração de diretrizes. Essas 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 ao 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 por meio 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 ao 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 seguiram os parâmetros da primeira versão padronizada pelo Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford.

Os textos referentes à incidência e à prevalência do câncer foram retirados do site do Inca e podem ser encontrados em: <<http://www.inca.gov.br>>.

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 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 dessas informações para fins de comercialização ou com finalidade específica. O Sistema Unimed não assume qualquer responsabilidade por prejuízos ou danos a pessoas, bens decorrentes ou relacionados a qualquer uso dessa informação.





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

**Alberto Palma**

Federação Rio de Janeiro

**José Roberto Tebet**

Federação Paraná

**André Luiz Gumiero**

Central Nacional Unimed

**Marcos Santos**

Unimed do Brasil

**Edson Campos**

Federação Santa Catarina

**Roberto Porto Fonseca**

Federação Minas Gerais

**Guilherme Santos Crespo**

Unimed Vitória

**Stephen Doral Stefani**

Federação Rio Grande do Sul

## **Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências**

**Alexandre Pagnoncelli**

Federação Rio Grande do Sul

**Sandra de Oliveira Saporì Avelar**

Federação Minas Gerais

**Álvaro Koenig**

Federação Santa Catarina

**Silvana Márcia Bruschi Kelles**

Unimed Belo Horizonte

**Francisco José de Freitas Lima**

Unimed do Brasil

**Valfredo M. Menezes**

Federação Mato Grosso

**Moacyr Roberto Cuce Nobre**

Federação Rio de Janeiro



# Incidência do câncer no Brasil

---



No Brasil, a estimativa para o ano de 2016 aponta uma ocorrência de 596 mil novos casos 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 novos casos de câncer: 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para o sexo feminino. Em homens, os tipos mais incidentes serão os cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral; 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, cujo controle e prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões, desde as mais desenvolvidas – cultural, social e economicamente – até as 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 a 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.



# 1. Bexiga

---



## Introdução

Foram esperados 6.750 novos casos 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 casos 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 o 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 novos casos 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%) no desenvolvimento de 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. Ademais, 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 e trabalhador de refinaria de petróleo, também apresentam um aumento no risco de desenvolver câncer de bexiga devido à exposição a uma variedade de produtos químicos, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, formaldeídos e solventes.

Outro fator de risco é o histórico 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, quando interage com o tabagismo, aumenta em mais de cinco vezes comparado aos não fumantes.

A dieta também está relacionada ao índice da doença. 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:

| Druga                        | 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                   | 70 mg/m <sup>2</sup> | D2           |
| A cada 28 dias, por 3 ciclos |                      |              |

### Referência

Grossman H. B. *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 |                         |             |

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 ao 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. *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 (PDQ e ESMO). Casos de alto risco devem ser debatidos na CTNO.



## C) TRATAMENTO PALIATIVO

### 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 |
| Cisplatina                   | 70 mg/m <sup>2</sup> | D2           |
| Com ou sem Doxorubicina      | 30 mg/m <sup>2</sup> |              |
| A cada 28 dias, por 3 ciclos |                      |              |

### Referência

Grossman H. B. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866

### CG:

| Droga                        | Dose                    | Frequência  |
|------------------------------|-------------------------|-------------|
| Gemcitabina                  | 1.000 mg/m <sup>2</sup> | D1, D8, D15 |
| Cisplatina <sup>1</sup>      | 70 mg/m <sup>2</sup>    | D1          |
| A cada 28 dias, por 3 ciclos |                         |             |

### Referência

Von der Maase H. *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

---

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





## D) TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

### VINFLUNINA – NÃO RECOMENDADO

A vinflunina foi aprovada para uso no tratamento de câncer de bexiga em segunda linha no Brasil pela Anvisa. Entretanto, o estudo que deu suporte ao uso do medicamento nessa situação clínica<sup>2</sup> 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 nessa análise, houve ganho de sobrevida para os pacientes.

Devido a esse 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.

---

2 Bellmunt J. *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



## 2. 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 A. A. *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 J. P. *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

| Druga            | 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, seguida de quimioradioterapia definitiva, está embasada em dois estudos fase III, que compararam dois esquemas de QT de indução (docetaxel+CDDP+5FU *versus* CDDP+5FU) seguidos de RT definitiva isolada ou com carboplatina concomitante a 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 dessa estratégia. Caso se opte por utilizar QT de indução, o esquema de escolha deve ser o DCF.

### Referências

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

Posner M. R. *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):

| Druga                          | 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 J. S. *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. *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 M. K. *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 A. A. *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. *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

Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (Grau de Recomendação A; Nível de Evidência 1B).

### Referência

Forastiere A. A. *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 RECOMENDADO**

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 locorregional e não sobrevida global). O braço comparador foi radioterapia isolada e não o padrão, que seria RT concomitante à quimioterapia. Apesar de os 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 sub-representados nesse trabalho e 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 J. A. *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 J. A. *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





## 3. Cólon e Reto

---



### Introdução

Em 2014, foram estimados 15.070 novos casos de câncer de cólon e reto em homens e 17.530 em mulheres no Brasil. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15,44 novos casos 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 novos casos, e o segundo entre as mulheres, com 614 mil, em 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, 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 mortadela, presunto, salsicha, linguiça), 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) |
| Ácido folínico                               | 500 mg/m <sup>2</sup> | D1 (semanalmente) |
| Semanalmente, 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    |
| Ácido folínico  | 20 mg/m <sup>2</sup>  | D1 - D5    |
| 2 ciclos: na primeira e na quinta semanas da radioterapia |                       |            |

c) Adjuvância (ciclos 4 a 7):

| Droga  | Dose                  | Frequência      |
|--|-----------------------|-----------------|
| 5-FU   | 500 mg/m <sup>2</sup> | D1 semanalmente |
| Ácido folínico                               | 500 mg/m <sup>2</sup> | D1 semanalmente |
| Semanalmente, durante 6 semanas consecutivas |                       |                 |



d) Regime AIO Alemão:

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

e) (Concomitante à radioterapia.)

f) após tratamento cirúrgico:

| Droga                        | 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) |
| Ácido folínico | 25 mg/m <sup>2</sup>  | 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> | D1 - D5    |
| Ácido folínico               | 20 mg/m <sup>2</sup>  | D1 - 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) |
| Ácido 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) |
| Ácido folínico  | 20 mg/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:**

| 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) |
| Ácido 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. *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                   | 1250 mg/m <sup>2</sup> BID | Diário, por 14 dias |
| A cada 3 semanas, por 8 ciclos |                            |                     |

**Referência**

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

**XELOX:**

| 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 D. G. *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) |
| Ácido 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 de tratamento) |                       |   |

**Referência**

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

**C) TRATAMENTO PALIATIVO**

Câncer de cólon e reto estágio IV

**5FU-AF (Mayo Clinic):**

| Droga          | 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 |                       |            |

**Referência**

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



### Capecitabina:

| Droga          | Dose                   | Frequência |
|----------------|------------------------|------------|
| Capecitabina   | 1.250 m/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> | Semanalmente, por 4 semanas |
| 5-FU             | 500 mg/m <sup>2</sup> | Semanalmente, por 4 semanas |
| Ácido folínico   | 20 mg/m <sup>2</sup>  | Semanalmente, por 4 semanas |
| A cada 6 semanas |                       |                             |

#### Referência

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

### FOLFIRI:

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

#### Referência

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

**FOLFOX:**

| 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) |
| Ácido 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

**mFOLFOX 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 |
| Ácido folínico   | 400 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 RECOMENDADO****Em associação ao 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 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 à oxaliplatina**

Também, para essa situação, são descritos três estudos.

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 à 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 RECOMENDADO**

### **Cetuximabe associado ao 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 RO (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) | Diarreia | 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 à 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].

### **- Cetuximabe na terapia de conversão**

A **terapia de conversão** consiste na tentativa de tornar operáveis metástases hepáticas de câncer colorretal, inicialmente consideradas inoperáveis, através de quimioterapia. Em torno de 12% a 33% dos pacientes com metástases hepáticas inicialmente não ressecáveis têm resposta objetiva suficiente para permitir uma ressecção completa (RO) subsequente. As taxas de sobrevida em cinco anos desses pacientes submetidos à terapia de conversão e, posteriormente, à ressecção cirúrgica das metástases atingem de 30% a 35%, o que é substancialmente melhor do que o esperado quando do uso de quimioterapia isoladamente, sem ressecção cirúrgica posterior (10% a 11% em 5 anos, mesmo com o mais ativo dos esquemas).

A associação do cetuximabe ao esquema quimioterápico (FOLFOX ou FOLFIRI) no tratamento dos portadores de câncer de cólon ou reto com metástases hepáticas consideradas, inicialmente, não ressecáveis **com KRAS selvagem** leva a uma taxa maior de conversão das metástases



inoperáveis para operáveis do que o uso isolado de quimioterapia. As evidências da maior eficácia da associação Cetuximabe + FOLFOX ou FOLFIRI são frágeis e retiradas de análises de subgrupos dos estudos CRYSTAL e OPUS. Nesses estudos, a proporção de pacientes com doença metastática KRAS positivos era pequena. Estudos observacionais conduzidos no Reino Unido sugerem que a eficácia da associação é realmente superior à eficácia da quimioterapia isolada em converter as metástases hepáticas inoperáveis em operáveis. Essas observações fundamentam a recomendação do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) favorável ao uso do cetuximabe.

### Referências

Van Cutsem E. *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(14):1408-1417

Bokemeyer C. *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(5):663-671

NICE technology appraisal guidance [TA176] August 2009. *Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.* Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta176>

### Panitumumabe – não recomendado

O estudo PRIME III [J. Clin. Oncol. 2010;28(31):4697] avaliou o papel da droga associado ao 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).

## 4. Estômago

---



### Introdução

Foram esperados 12.870 novos casos de câncer de estômago em homens e 7.520 em mulheres no Brasil, em 2016. Esses valores correspondem a um risco estimado de 13,19 novos casos 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, em 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 de o 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 frequência de mutações em um gene que codifica a proteína E-caderina (CDH1) em câncer gástrico familiar.



## TRATAMENTO NEOADJUVANTE – ESTÁDIOS CLÍNICOS II A IVA ECF Perioperatório: 3 ciclos pré e 3 ciclos pós-operatórios (Grau de Recomendação A; Nível de Evidência 1B):

| Droga               | Dose                  | Frequência |
|---------------------|-----------------------|------------|
| Epirrubicina        | 50 mg/m <sup>2</sup>  | D1         |
| Cisplatina          | 60 mg/m <sup>2</sup>  | D1         |
| 5-FU                | 200 mg/m <sup>2</sup> | D1 - D21   |
| Ciclo a cada 21dias |                       |            |

### Referência

Cunningham D. *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20

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

### McDonald (Grau de Recomendação A; Nível de Evidência 1B):

| Droga        | Dose                  | Frequência |
|--------------|-----------------------|------------|
| Leucovorin   | 20 mg/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   | 20 mg/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 J. S. *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 recomendado

Em 2012, foi publicado um estudo aberto randomizado, fase III, denominado CLASSIC, envolvendo 1.035 pacientes que 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 de 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 desse estudo para a nossa realidade. Além disso, não há aprovação da Anvisa para essa indicação.

### Referência

Bang Y-J. *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



## E) 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 |
| Ciclos a cada 28 dias |                            |                 |

#### Referências

Waters J. S. *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. *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. *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                             |
| Ciclos a cada 21 dias |                          |                                |

#### Referências

Waters J. S. *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. *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. *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 |
| Ciclos cada 21 dias |                       |                           |

## Discussão

Em 2006, Van Cutsem *et al.* publicaram um estudo fase III com 445 pacientes portadores de câncer gástrico avançado comparando o regime DCF (docetaxel, cisplatina, 5-FU) ao regime CF (cisplatina e 5-FU). Houve benefício na taxa de sobrevida em 2 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. *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 RECOMENDADO

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 5-FU 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. *et al.* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008 Jan 3;358(1):36–46

## TRASTUZUMABE – NÃO RECOMENDADO

**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), 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 foram encontrados qualquer benefício.

### Referência

Bang Y-J. *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

## F) 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 21 dias              |
| ou Irinotecano | 150 mg/m <sup>2</sup> | A cada 14 dias              |
| 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,  $p=0,116$ ).

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

## Referências

Kang J. H. *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. *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

## G) QUIMIOTERAPIA EM TERCEIRA LINHA

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



# 5. Fígado - Hepatocarcinoma



## A) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE E NEOADJUVANTE

Não há indicação de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante.

## B) QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

**Sorafenibe 400 mg 12/12h 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 5 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 ponto)
- 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**

Lovet J. M. *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 por meio das particularidades de cada paciente, obedecendo rigorosamente os critérios de inclusão do estudo.





# 6. Gliomas de alto grau



## Introdução

Os gliomas de alto grau são tumores cerebrais malignos e, frequentemente, apresentam progressão rápida. Podem ser divididos, de acordo com o aspecto histopatológico, em gliomas anaplásicos e glioblastoma. O tratamento dessas neoplasias consiste primariamente na ressecção cirúrgica, que deve ser a mais ampla possível, mas de forma a não comprometer as funções cerebrais. Após a cirurgia, está recomendado o tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia.

### **TEMOZOLOMIDA: É RECOMENDADA EM ASSOCIAÇÃO COM A RADIOTERAPIA APÓS A CIRURGIA DE RESSECÇÃO TUMORAL.**

A eficácia da temozolomida foi demonstrada em um estudo fase III, que comparou a radioterapia isolada com a associação de radioterapia e temozolomida no tratamento adjuvante de portadores de glioma de alto grau. A associação temozolomida/radioterapia associou-se a ganhos de sobrevida global em relação à radioterapia isolada.

|          | <b>SG em um ano</b> | <b>SG em cinco anos</b> |
|----------|---------------------|-------------------------|
| RT + TMZ | 27%                 | 11%                     |
| RT       | 10%                 | 2%                      |

(HR para morte 0,63 IC95% 0,53 a 0,75)



A metilação induzida pela metil guanina metil transferase (MGMT) é um fator prognóstico, determinante de melhores resultados com a quimioterapia adjuvante, entre os portadores de glioblastoma. A sobrevida em dois anos entre os portadores da metilação MGMT foi de 49% *versus* 24%, com a associação RT + QT *versus* RT isolada, respectivamente. Entre os não portadores à sobrevida em dois anos foi de 15% *versus* 2%, respectivamente com as duas abordagens.

| Druga         | Dose                        | Duração | Ciclo  |
|---------------|-----------------------------|---------|--|
| TMZ           | 75 mg/m <sup>2</sup> /dia   | 49 dias |  |
| TMZ adicional | 150 - 200 mg/m <sup>2</sup> | 5 dias  | 6 ciclos separados por intervalos de 28 dias |

#### Referência

Stupp R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10):987

# 7. Mama

---



## Introdução

Foram estimados no Brasil, em 2014, 57.120 novos casos 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 em 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, 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 a 6 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 4 a 6 ciclos |                       |            |

ou

| Droga                            | Dose                  | Frequência |
|----------------------------------|-----------------------|------------|
| Ciclofosfamida                   | 600 mg/m <sup>2</sup> | D1 - D8    |
| Metotrexato                      | 40 mg/m <sup>2</sup>  | D1 - D8    |
| 5-FU                             | 600 mg/m <sup>2</sup> | D1         |
| A cada 21 dias, por 4 a 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 4 a 6 ciclos |                       |            |



ou

| Druga  | Dose                  | Frequência |
|--|-----------------------|------------|
| Doxorrubicina                                  | 60 mg/m <sup>2</sup>  | D1         |
| Ciclofosfamida                                 | 600 mg/m <sup>2</sup> | D1         |
| A cada 21 dias, por quatro ciclos, seguidos de |                       |            |
| Docetaxel                                      | 75 mg/m <sup>2</sup>  | D1         |
| A cada 21 dias, por quatro ciclos              |                       |            |

**Observação:** 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<br>(a cada 28 dias)      |
| Lancet 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<br>(a cada 28 dias) |
| 4 AC  | Doxorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> D1<br>Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> D1  | 4 ciclos<br>(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<br>Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> D1<br>Fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> D1                                       | 6 ciclos<br>(a cada 21 dias)      |
| Lancet 2012; 379: 432-44  |   |                                   |
| 4AC-T4  | Doxorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> D1<br>Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> D1<br>Seguidos de<br>Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> semanalmente, por 12 semanas | 4 ciclos<br>(a cada 21 dias)      |
| <i>N Engl J Med</i> 2008;358:1663-71  |   |                                   |
| TC  | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> D1<br>Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> D1  | 4 ciclos<br>(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 à 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 pacientes com tumor > 2 cm independentemente 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 <<http://www.esmo.org>> / <<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 360 g/m<sup>2</sup>
  - > epirrubicina 900 mg/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 com 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 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 de 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]. É 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) Uso do tamoxifeno por dez anos - Há evidências consistentes provenientes dos resultados de dois ensaios clínicos randomizados de que





a extensão por mais cinco anos do uso de tamoxifeno (total de 10 anos) como adjuvante, no tratamento do câncer de mama acrescenta benefícios em relação ao uso por apenas cinco anos, quanto ao risco de recorrência e de morte. Houve redução de 25% na taxa de recorrência (RR 0,75, 95% IC 0,62-0,90) e de 30% (RR 0,71, 95% IC 0,58-0,88) na mortalidade com a extensão do uso do tamoxifeno. O uso de tamoxifeno durante 10 anos associa-se a riscos mais altos de eventos tromboembólicos, câncer de endométrio e eventos cardiovasculares. Portanto, a decisão de estender por mais cinco anos o uso de tamoxifeno deve se levar em consideração o risco de recorrência de cada paciente individualmente, frente ao risco dos eventos adversos associados a esta conduta.

**Referência:**

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-16.

b.8) 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, é sugerido:

- história/exame físico: a cada 3 - 6 meses nos 3 primeiros anos, a cada 6 - 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
- autoexame: mensalmente
- não recomendados no seguimento de pacientes assintomáticas:
- avaliação laboratorial: hemograma, provas hepáticas
- exames de imagem, como raio X de tórax, tomografia, ultrassonografia 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 |                       |            |

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 |                       |            |

ou

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

ou

| Droga   | Dose                  | Frequência |
|---|-----------------------|------------|
| Gemcitabina   | 125 mg/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

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

ou

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

ou

| Druga      | Dose                 | Frequência |
|------------|----------------------|------------|
| Paclitaxel | 80 mg/m <sup>2</sup> | D1         |
| Semanal    |                      |            |

ou

| Druga                       | Dose                    | Frequência   |
|-----------------------------|-------------------------|--------------|
| Vinorelbina                 | 25-30 mg/m <sup>2</sup> | D1, D8 e D15 |
| Ciclos a cada 21 ou 28 dias |                         |              |

ou

| Druga                 | Dose                    | Frequência   |
|-----------------------|-------------------------|--------------|
| Gemcitabina           | 1.000 mg/m <sup>2</sup> | D1, D8 e D15 |
| Ciclos a cada 28 dias |                         |              |

ou

| Druga                 | Dose                          | Frequência  |
|-----------------------|-------------------------------|-------------|
| Capecitabina          | 2.000-2.500 mg/m <sup>2</sup> | Por 14 dias |
| Ciclos a cada 21 dias |                               |             |

- **Linhas subsequentes**

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



c.1) A substituição de doxorubicina por epirubicina, seja em tratamento adjuvante/neoadjuvante, seja para doença avançada, deve ser realizada apenas em casos clinicamente justificados, uma vez 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 cruzes) (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 com 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).

c.4) Trastuzumabe entansina em pacientes HER2 positivas, que apresentam progressão em uso de trastuzumabe e taxano - o trastuzumabe entansina é um produto conjugado que associa um anticorpo monoclonal e um agente citotóxico. Desta forma, esse medicamento incorpora as propriedades antitumorais, devido à ação inibidora do trastuzumabe sobre o receptor HER2 e a atividade citotóxica do agente DM-1 que atua como inibidor de microtúbulos. Em ensaio clínico randomizado e aberto, que incluiu 991 portadoras de câncer de mama metastático ou localmente avançado não ressecável, que apresentaram progressão da doença



em uso de trastuzumabe e de um taxano, ficou demonstrado que o trastuzumabe entansina (TDM-1) promoveu ganho de sobrevida global de 5 meses quando comparado ao esquema que associou lapatinibe à capecitabina (XL). Em uma análise interina, a mediana de sobrevida global foi de 30,9 meses com o trastuzumabe entansina e de 25,1 meses com a associação lapatinibe e capecitabina (HR=0,68; IC95% 0,55 a 0,85;  $p < 0,001$ ). O uso do trastuzumabe entansina associou-se a uma menor toxicidade. Esse estudo excluiu pacientes portadoras de metástases no sistema nervoso central e, em análise de subgrupo, mostrou que as mulheres com mais de 65 anos não se beneficiaram do uso de trastuzumabe entansina. Portanto, as portadoras de neoplasia metastática de mama, com menos de 65 anos de idade, sem metástases no sistema nervoso central, que apresentam progressão da doença em uso de trastuzumabe e taxano, podem ser consideradas para o tratamento com trastuzumabe entansina.

#### Referência

Verma S. *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-1791

### PERTUZUMABE – NÃO RECOMENDADO

**Justificativa:** o pertuzumabe, como o trastuzumabe, é um anticorpo monoclonal que inibe o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), mas atua por um mecanismo diferente daquele do trastuzumabe. O estudo CLEOPATRA mostrou benefícios da associação do pertuzumabe ao esquema trastuzumabe e taxano no tratamento de primeira linha de portadoras de câncer de mama, metastático, HER2 positivo. Entretanto, esse estudo, além de aberto, incluiu apenas 10% de mulheres tratadas com trastuzumabe antes de serem randomizadas para uma das associações, ou seja, trastuzumabe + taxano *versus* trastuzumabe + taxano + pertuzumabe, o que fragiliza muito a evidência favorável ao acréscimo do pertuzumabe. A não recomendação do pertuzumabe para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamento anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática, deve-se



à negativa da indústria produtora do medicamento em responder à consulta realizada pelos membros da Câmara Técnica da Unimed do Brasil sobre a possibilidade de morte entre os pacientes censurados no estudo CLEOPATRA. A dúvida surgiu porque no número de pacientes censuradas (sobre as quais as informações e status vital não estão disponíveis) é maior do que a diferença de benefício entre os dois grupos (pertuzumabe e controle). Os óbitos entre as pacientes censuradas, dependendo do número, podem invalidar os achados sobre ganho de sobrevida.

### Referências

Baselga J. *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-119

ASCO Annual Meeting - Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. 2015. <http://meetinglibrary.asco.org/content/147990-156>

## LAPATINIBE – NÃO RECOMENDADO

**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 a ausência de ganhos em SG, entendemos que não existem dados suficientes para incorporação do lapatinibe na tratativa.



## Referências

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

Cameron D. *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. *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 RECOMENDADO

**Justificativa:** o uso de bevacizumabe associado ao 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, o Sistema Unimed não incluiu em suas diretrizes o Avastin® no tratamento paliativo do câncer de mama, pois entende que essa medida é tomada no sentido de garantir segurança e benefício real às pacientes.

### Referência

Miller K. *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 RECOMENDADO

**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, o Sistema Unimed, no momento, não acha seguro propor o tratamento com essa medicação.



# 8. Melanoma



## A) TRATAMENTO DE DOENÇA METASTÁTICA

### Primeira linha de tratamento:

| Druga          | 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 RECOMENDADO

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 traz 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 RECOMENDADO

**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 7 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).

Em 2014, foram publicados os resultados do estudo anteriormente comentado, após seguimento dos pacientes por um período mais longo. O tempo de acompanhamento médio foi de 12,5 meses para os pacientes que receberam vemurafenibe e 9,5 meses para os que receberam dacarbazina. A mediana de sobrevida global foi de 13,6 meses (IC 95% 12–15,2) no grupo do vemurafenibe *versus* 9,7 meses no grupo da dacarbazina (IC 95% 7,9–12,8). A sobrevida em um ano foi de 56% para o vemurafenibe (IC 95% 50–61) *versus* 44% para dacarbazina (IC 95% 38–51). O número necessário para tratar e obter benefício com o vemurafenibe neste período de seguimento foi de oito pacientes (NNT = 8). Treze meses após a randomização, foi permitido o *crossover* dos pacientes do grupo da dacarbazina para o grupo do vemurafenibe. Oitenta e três pacientes inicialmente tratados com dacarbazina passaram a ser tratados com vemurafenibe (25%). Os dados com relação à sobrevida global, e mesmo quanto à sobrevida livre de progressão, foram considerados até o *crossover*.

O seguimento por maior período de tempo confirmou a alta toxicidade associada ao uso do vemurafenibe: 73% dos pacientes que o receberam apresentaram eventos adversos graves, sendo que em 2% dos casos esses eventos foram fatais. Foram relatados como eventos adversos: câncer de pele, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens–Johnson, alopecia, fotossensibilidade, diarreia, artralgia, uveíte e oclusão da veia retiniana.

Depois da sua comercialização, foram relatados casos de insuficiência hepática, anafilaxia, vasculite, insuficiência renal e pancreatite.



A publicação atual manteve as mesmas limitações metodológicas observadas no estudo original, ou seja: ausência de alocação encoberta, estudo aberto e sem cegamento das partes envolvidas. Não foi avaliada a qualidade de vida dos participantes.

### Referência

Chapman P. B. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16

McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 323-332.

## IPILIMUMABE – NÃO RECOMENDADO

**Justificativa:** ipilimumabe é um quimioterápico endovenoso que foi testado para pacientes com melanoma metastático, virgens de tratamento com ganho de sobrevida (2 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 10 mg/kg com dacarbazina 850 mg/m<sup>2</sup>, por 4 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. *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 sobrevivência naqueles previamente tratados com dacarbazina. Os pacientes do único estudo randomizado apresentavam as seguintes características (critérios de inclusão): expectativa de vida de, pelo menos, 4 meses; ECOG performance de 0 ou 1, positivo para HLA-A 0201; funções renal, hepática e hematológica normais; não apresentaram metástases cerebrais; não tiveram 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 essa indicação.

### Referência

Hodi F. S. *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.

### Algumas considerações

O Ministério da Saúde diz o seguinte 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 (sessenta e cinco mil reais) por infusão em um paciente típico, perfazendo um custo superior a R\$ 250.000 (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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357\\_08\\_04\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html)

# 9. Ovário

---



## Introdução

Foram estimados 5.680 novos casos de câncer de ovário no Brasil, em 2014, com 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 risco 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 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 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 polipóide). 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 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):50515

| 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 W. P. *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 |                       |            |

3 Cisplatina pode ser substituída por carboplatina em pacientes com contraindicação para uso de cisplatina (idosos acima de 70 anos, insuficiência renal ou cardiopatia).



## Referências

Neijt J. P. *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 P. 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. *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 E. R. *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 J. B. *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>4</sup>           | 75 mg/m <sup>2</sup>  | D1         |
| A cada 21 dias, por 3 ou 6 ciclos |                       |            |

## Referência

McGuire W. P. *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

- 4 Cisplatina pode ser substituída por carboplatina em pacientes com contraindicação para uso de cisplatina (idosos acima de 70 anos, insuficiência renal ou 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 J. P. *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 P. 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. *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 E. R. *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. *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. *et al.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with earlystage 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 J. B. *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 W. P. *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. *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 E. R. *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 P. 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. *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   |
|----------------|------------------------|--------------|
| Carboplatina   | AUC 6                  | D1           |
| Paclitaxel     | 80 mg/m <sup>2</sup> ; | D1, D8 e D15 |
| A cada 21 dias |                        |              |

### Referências

*Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1331-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61157-0. Epub 2009 Sep 18  
Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial

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

### Referências

Gordon A. N. *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 D. G. *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. *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. *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. *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. *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 cyclophosphamidecisplatin. *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. *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 uma 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 à discussão na Câmara Técnica Nacional de Oncologia, com literatura pertinente.

**Observação:** 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 são duas.

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

### BEVACIZUMABE - NÃO RECOMENDADO

Uma metanálise com inclusão de quatro estudos totalizando 3621 pacientes. Desses 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 à 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 cinco mortes relacionadas ao tratamento, sendo que quatro delas foram no grupo experimental: perfuração intestinal, perfuração intestinal recorrente, neutropenia febril e 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, uma 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

# 10. 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 a ela.

## A) TRATAMENTO NEOADJUVANTE

Quimioterapia ou quimiorradioterapia prévia à cirurgia ainda é considerada experimental.

## B) TRATAMENTO ADJUVANTE

| Droga                       | 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

| Droga                       | 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 semanas de radioterapia |                       |            |

Nível de Evidência IB; Grau de Recomendação A

### Referência

Moertel, C. G. *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 H. A. *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 a seguir:

| 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 | 2.400 mg/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. Eloxatin em combinação com leucovorin, irinotecano e 5-fluorouracil é indicado para tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático.

### Referências

Conroy T. *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.

**Observação:** combinações de gemcitabina com outros agentes citotóxicos, 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. *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. *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 M. J. *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

# 11. Próstata



## Introdução

Foram estimados 68.800 novos casos de câncer de próstata no Brasil, no ano de 2014. Esses valores correspondem a um risco 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 60% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em homens com 65 anos ou mais. Com o aumento da expectativa de vida mundial, foi esperado que o número de novos casos de câncer de próstata aumentasse cerca de 60% até o ano de 2015. Além disso, a etnia e o histórico familiar da doença também são considerados fatores de risco.

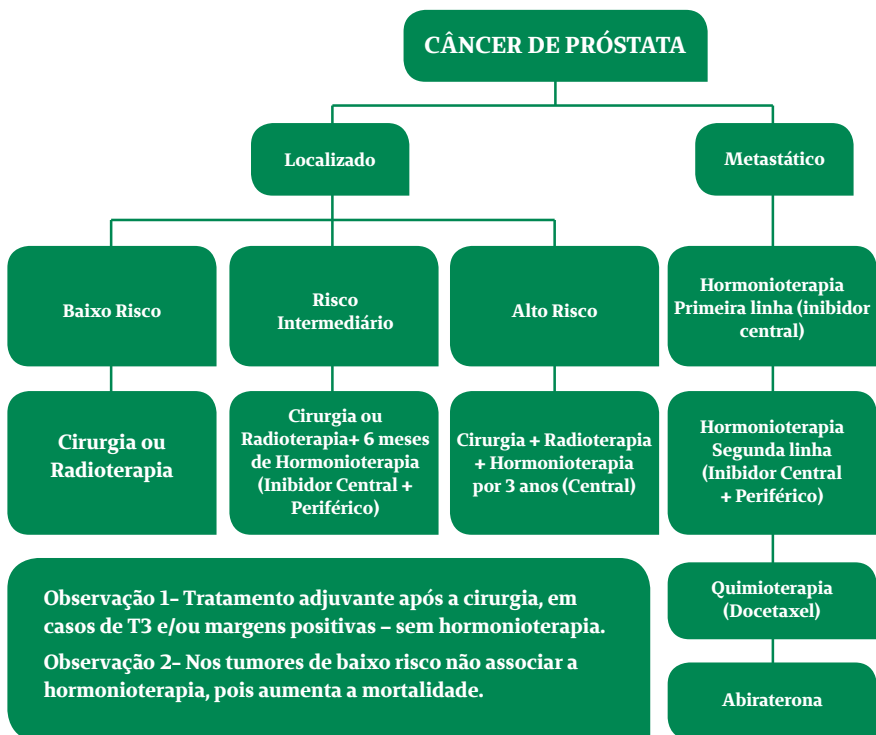
Para o tratamento adequado do câncer de próstata, é importante que se faça a classificação de risco:

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



e 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 7,5 mg IM
- periférico: flutamida 250 mg, 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 à 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 à 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 *UpToDate*: “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 2 ng/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 como intermitente em monoterapia com agonista LHRH podem ser realizados.

- Leuprolide
- Goserelina
- Buserelina

#### **Referência**

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

## **D) 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

**Observação:** para pacientes com risco da reação de *flare* (dor óssea, sintomas urinários, risco de compressão medular), o uso de antiandrógenos 1 semana antes e 3 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 sete 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 (250 mg)
- Bicalutamida (50 mg)
- Ciproterona (100 mg a 200 mg/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 (75 mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias) com docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente) e mitoxantrona (12 mg/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 sobrevivida | 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%                            |

A fim de atingir o mesmo resultado com eficácia semelhante, um ensaio clínico randomizado avaliou o esquema de 75 mg/m<sup>2</sup> com o esquema alternativo de 50 mg/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

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

### d.4) Abiraterona

#### **Doença metastática – antes do uso de docetaxel:**

| Droga          | Dose    | Frequência |
|----------------|---------|------------|
| Abiraterona    | 1 grama | Diário     |
| Prednisona     | 10 mg   | Diário     |
| Até progressão |         |            |



O ensaio clínico que avaliou a eficácia da abiraterona associada à prednisona, comparando-a com placebo e prednisona em portadores de câncer de próstata resistentes à castração e que não haviam sido submetidos à quimioterapia com docetaxel demonstrou benefício quanto à sobrevida global com o uso de abiraterona em uma população selecionada por critérios de inclusão e exclusão rígidos, ou seja, foram incluídos pacientes com doença metastática resistente à castração, cujo antiandrogênico fora suspenso há mais de 6 semanas, assintomáticos ou com sintomas leves, com ECOG de 0 ou 1 e expectativa de vida de pelo menos 6 meses, sem metástases viscerais (incluindo hepática) ou cerebrais, sem uso prévio de cetoconazol ou quimioterapia citotóxica e sem doença cardíaca (IAM ou trombose arterial nos últimos 6 meses, ICC [NYHA CF >I; FEVE < 50%], fibrilação atrial ou outra arritmia que necessite tratamento). A mediana de sobrevida global, após seguimento mediano de 49,2 meses, foi de 34,7 meses (IC de 95% 32,7-36,8) no grupo da abiraterona *versus* 30,3 (IC 95% 28,7-33,3) no grupo placebo. Houve 354 óbitos (65%) entre os 546 pacientes que receberam abiraterona *versus* 387 (71%) entre 542 que receberam placebo, ou seja, redução absoluta de 6% no risco de morrer com o tratamento com a abiraterona durante 2 anos, o que significa que a cada 17 pacientes tratados com abiraterona, durante 2 anos em média, previne-se uma morte (NNT =17). A maior limitação desse ECR é o perfil clínico muito restrito dos pacientes incluídos, tornando sua validade externa igualmente restrita a homens com as mesmas características dos que foram incluídos no estudo. O benefício em pacientes com outras características (como metástases hepáticas ou cerebrais) não foi comprovado. Além dessa limitação, o financiamento da indústria é uma fonte de viés, mas que foi minimizado por ter sido demonstrado benéfico em desfecho duro (mortalidade), apesar de *crossover* significativo.

### Referência

Ryan C. J. *et al.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-148



## 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 4 meses no grupo intervenção, com perfil de efeitos adversos aceitável.

### Referências

Bono J. S. *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005

Fizazi K. *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

### d.5) Enzalutamida

## DOENÇA METASTÁTICA – ANTES DO USO DE DOCETAXEL – NÃO RECOMENDADO

A enzalutamida é um antiandrogênico análogo à bicalutamida. As duas drogas foram comparadas diretamente em um estudo fase II, que não está publicado em revistas indexadas, mas encontra-se parcialmente disponível no sítio eletrônico do fabricante da enzalutamida. Os pacientes incluídos nesse estudo eram portadores de câncer de próstata com progressão após castração cirúrgica ou química com outras terapias hormonais, com ECOG 0 a 1. Foram avaliados desfechos intermediários, e a enzalutamida demonstrou toxicidade bem mais alta em relação à bicalutamida. Outro ensaio clínico comparou a enzalutamida com placebo e randomizou portadores de câncer de próstata resistentes à castração para receber enzalutamida 160 mg VO, uma vez ao dia, ou placebo, até que ocorresse toxicidade inaceitável ou progressão radiográfica da



doença e início da quimioterapia. O estudo demonstrou ganho marginal de 2 meses de sobrevida global com a enzalutamida em relação ao placebo, associado à alta toxicidade.

### Referências

Astellas Farma. News Room. Enzalutamide Phase 2 TERRAIN Trial Demonstrated Statistically Significant Increase in PFS As Compared to Bicalutamide in Metastatic Prostate Cancer. Astellas Farma. 2015. Disponível em: <http://newsroom.astellas.us/index.php?s=31393&item=137088>

Beer T. M. *et al.* Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2014;371(5):424–33

### Doença metastática – após uso de docetaxel:

| Droga          | Dose   | Frequência |
|----------------|--------|------------|
| Enzalutamida   | 160 mg | Diário     |
| Até progressão |        |            |

A eficácia da enzalutamida no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, que progrediu após o uso de uma ou duas linhas de quimioterapia (pelo menos uma linha contendo docetaxel), foi avaliada em estudo fase III (AFFIRM), randomizado, duplo-cego, multicêntrico, financiado e analisado pelo fabricante do medicamento.

O estudo AFFIRM tem qualidade metodológica adequada e demonstra de forma robusta que, em homens com boa condição clínica e sobrevida estimada de pelo menos 6 meses, nos quais o câncer de próstata metastático progrediu a despeito da supressão androgênica e quimioterapia (incluindo docetaxel), a enzalutamida foi superior ao placebo em termos de sobrevida global, com aumento de cerca de 5 meses na sobrevida mediana. Porém, esteve mais associada à fadiga, à diarreia, a ondas de calor, à cefaleia, à dor musculoesquelética e a convulsões. Apesar de toxicidade moderada, o benefício em sobrevida foi acompanhado de alguns ganhos em qualidade de vida.



Uma limitação desse estudo é a comparação da enzalutamida ao placebo e não a outro antiandrogênico (como a bicalutamida) ou à abiraterona, sendo que a última é o tratamento atualmente padronizado para a situação clínica dos pacientes incluídos nesse ensaio. No momento, é possível recomendar a enzalutamida como uma opção à abiraterona para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, que progrediram com o uso de docetaxel.

### Referência

Fizazi K. *et al.* Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1147-1156

## DEGARELIX - NÃO RECOMENDADO

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 80 mg 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) do 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. *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



## **f) CABAZITAXEL – NÃO RECOMENDADO**

O medicamento foi comparado à 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 outros). Na publicação mais recente, ficou demonstrada semelhança entre mitoxantrona e cabazitaxel no controle algico. 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. *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. *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>

**Ácido zoledrônico:** após uso mensal durante um ano, o ácido zoledrônico deve ser mantido com uma aplicação a cada 12 semanas, por tempo indeterminado, no câncer de próstata metastático.

# 12. Pulmão não pequenas células



## Introdução

No Brasil, em 2014, foram estimados 16.400 novos casos de câncer de pulmão entre homens e 10.930 entre mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 16,79 novos casos 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 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 à 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 com relação ao risco de morte em 5,2 anos por estágio são os seguintes:

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

\*Se paciente com boa PS e tumor > 4 cm.





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

### Estudo ANITA:

| Druga               | Dose                  | Frequência          |
|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Cisplatina          | 100 mg/m <sup>2</sup> | D1 a cada 4 semanas |
| Vinorelbine         | 30 mg/m <sup>2</sup>  | Semanal x 16        |
| 4 ciclos de 28 dias |                       |                     |

### Referência

Douillard J-Y. *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:

| Druga                        | Dose                 | Frequência                   |
|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Cisplatina                   | 50 mg/m <sup>2</sup> | D1 + D8 (4 ciclos)           |
| Vinorelbine                  | 25 mg/m <sup>2</sup> | D1, D8, D15 e D22 (16 doses) |
| Ciclos de 28 dias – 4 ciclos |                      |                              |

### Referência

Winton T. *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:

| Druga                        | Dose                      | Frequência |
|------------------------------|---------------------------|------------|
| Cisplatina                   | 80-100 mg/m <sup>2</sup>  | D1         |
| Etoposídeo                   | 100-120 mg/m <sup>2</sup> | D1 a D3    |
| Ciclos de 21 dias – 4 ciclos |                           |            |



| Droga                     | Dose                 | Frequência |
|---------------------------|----------------------|------------|
| Cisplatina                | 75 mg/m <sup>2</sup> | D1         |
| Vinorelbine               | 25 mg/m <sup>2</sup> | D1 e D8    |
| A cada 21 dias - 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 | 50 mg/m <sup>2</sup> | D1 D8 D29 D36   |
| Etoposídeo | 50 mg/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   | 200 mg/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 A DISTÂNCIA

### 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. *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 J. H. *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

| Druga                               | 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. *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

| Druga                               | 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 *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

| Druga                               | 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. *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

**Observação:** 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 500 mg/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 benéficos do que monoterapia (sobrevida global, HR 0,92; IC 95% 0,79 a 1,08; Di Maio *et al.*).

### Referência

Di Maio M. *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



| Druga                                 | Dose                 | Frequência |
|---------------------------------------|----------------------|------------|
| Docetaxel                             | 75 mg/m <sup>2</sup> |            |
| A cada 3 semanas – máximo de 6 ciclos |                      |            |

### Referência

Fossella F. V. *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

| Druga                             | Dose                 | Frequência |
|-----------------------------------|----------------------|------------|
| Docetaxel                         | 30 mg/m <sup>2</sup> |            |
| Semanalmente – máximo de 6 ciclos |                      |            |

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

### Referência

Schuette 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 - RECOMENDADO 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 ao 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.

#### **Referência**

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

### **ERLOTINIBE – NÃO RECOMENDADO**

**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 entre 150 e 170 pacientes e com limitações metodológicas importantes, estudo aberto e análise interina. Apesar de ser responsável por maior sobrevida livre de progressão, em nenhum desses estudos foi demonstrado ganho em sobrevida global.

#### **Referência**

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

### **BEVACIZUMABE – NÃO RECOMENDADO**

**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 RECOMENDADO**

**Justificativa:** o papel do pemetrexede em segunda linha de pulmão foi avaliado em um único estudo de não inferioridade cuja 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 é 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 RECOMENDADO**

**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 anterior já deixa explícito a **não** recomendação do esquema utilizado no estudo PARAMOUNT (uso de pemetrexede e platina em primeira linha, seguido de manutenção com pemetrexede).



# 13. Pulmão de pequenas células



## A) DOENÇA LIMITADA

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

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

### Referências

Pignon J. P. *et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.

De Ruyscher D. *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.

Pijls-Johannesma M. *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.

De Ruyscher D. *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

## B) 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

Turrisi T. *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

A cada 28 dias durante a radioterapia e a 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.

### Referências

Roth B. J. *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

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

Roth B. J. *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

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



## C) 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

Roth B. J. *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

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

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

Amarasena I. U. "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

### Referências

Roth B. J. *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

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

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> D1 a 3
- Carboplatina: AUC 5 D1 (4 a 6 ciclos)

#### **Referência**

Schmittel 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
- Doxorubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> D1
- Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> D1

A cada 21 dias - máximo de 6 ciclos.

#### **Referência**

Roth B. J. *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

## **D) QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINHA**

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

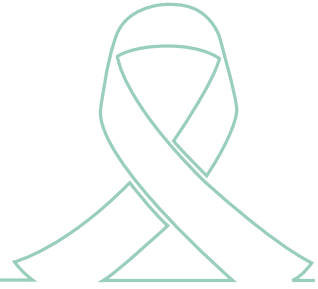
#### **Referência**

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.

# 14. Rim

---



## **A) ESTÁDIOS I E II**

Definido como tumores confinados ao rim sem acometimento de linfonodos regionais ou metástases a 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 os vasos maiores, 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 a 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 a distância, principalmente quando solitárias ou só pulmonares, é recomendável.

Deve-se realizar nefrectomia mesmo quando doença em estágio IV em pacientes selecionados, pois essa 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” > 10 ng/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: 800 mg/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 C. N. *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 C. N. *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 RECOMENDADO

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 de 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 RECOMENDADO

O sorafenibe foi avaliado em primeira linha num 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 RECOMENDADO

Estudo comparando pacientes com câncer metastático de rim de células claras, já submetidos à nefrectomia ou à nefrectomia parcial, em tratamento com bevacizumabe associado ao 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 ao bevacizumabe no protocolo de tratamento dos tumores renais.

### Referências

Escudier B. *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. *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   | TX de resposta      | SLP                 | SG                  |
|---|------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <i>J. Clin. Oncol.</i> 2010;28(13):2144               | Beva.+INT  | INT        | 30,6%<br>x<br>12,4% | 10,2m<br>x<br>5,4m  | 23,3m<br>x<br>21,3m |
| <i>J. Clin. Oncol.</i> 2009;27(22):3584               | Sunitinibe | INT        | 47<br>x<br>12%      | 11m<br>x<br>5m      | 26,4<br>x<br>21,8m  |
| <i>European Journal of Cancer</i> 49 (2013) 1287–1296 | Pazopanibe | Placebo    | 30%<br>x<br>3%      | 9,2m<br>x<br>4,2m   | 22,9m<br>x<br>20,5m |
| <i>N. Engl. J. Med.</i> 2013Aug;369(8):722-31         | Pazopanibe | Sunitinibe | 33%<br>x<br>29%     | 10,5m<br>x<br>10,2m | 28,4m<br>x<br>29,3m |
| <i>J. Clin. Oncol.</i> 2009;27: 1280–1289             | Sorafenibe | INT        | -                   | 5,6m<br>x<br>5,7m   | -                   |

## E) TRATAMENTO DO CARCINOMA RENAL METASTÁTICO DE ALTO RISCO EM PRIMEIRA LINHA PARA PACIENTES QUE JÁ FORAM SUBMETIDOS À 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 RECOMENDADO**

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 RECOMENDADO**

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

# Radioterapia

---



## 1. Introdução

A radioterapia é a especialidade médica que emprega a radiação ionizante selada com intuito terapêutico. Por radiação ionizante, entende-se qualquer partícula ou radiação eletromagnética que, ao interagir com a matéria, ioniza direta ou indiretamente os seus átomos ou moléculas. Divide-se a radioterapia, fundamentalmente, em duas modalidades de tratamento: braquiterapia, quando a fonte de radiação é colocada próxima ou em contato com o paciente; e radioterapia externa ou teleterapia, quando a fonte de radiação é posicionada à distância (de normalmente 1 metro) do alvo a ser irradiado.

No Brasil, o câncer constitui a segunda causa de óbitos na população adulta, ficando atrás apenas das doenças do aparelho circulatório, segundo estimativa divulgada anualmente pelo Instituto Nacional de Câncer (INCa/MS). Estima-se que cerca de 60% dos pacientes oncológicos, durante algum momento de sua doença (seja no tratamento curativo, seja em situação de palição), se beneficiarão da aplicação de radioterapia.

A tendência constante da adoção de novas tecnologias, aliada ao crescimento do número de procedimentos, leva a um aumento dos custos envolvidos no tratamento, convergência esta já observada no momento atual. É preciso, portanto, que se busque o equilíbrio, ancorado em sólidos conceitos de Medicina Baseada em Evidências para que se atinja o objetivo maior através do melhor aproveitamento dos recursos: a disponibilização do melhor tratamento possível, segundo os conhecimentos



disponíveis atualmente, respeitando a legislação vigente para os pacientes em tratamento radioterápico.

Com esse objetivo, a Unimed do Brasil, através de sua Câmara Técnica Nacional de Oncologia (CTNO), propõe, no documento que se segue, princípios básicos para uniformização das solicitações e das análises dos pedidos referentes a tratamentos que envolvam a aplicação de radioterapia.

## 2. A solicitação do tratamento de radioterapia

A solicitação de radioterapia deve dar-se após avaliação ambulatorial do paciente e uma vez que se comprove a indicação clínica do procedimento. Deve vir acompanhada de formulário próprio (anexos I e, se necessário, II). Inicialmente é definida a intenção do tratamento, que pode ser curativa (radical) ou paliativa.

### 2.1. Intenção do tratamento

#### 2.1.1. Tratamento radical ou curativo

Situação de tratamento na qual a aplicação da radiação tem como efeito esperado a regressão tumoral, e como consequência, o prolongamento da sobrevida global do paciente, da sobrevida livre de doença ou ainda a melhora do controle local da enfermidade, com diminuição da taxa de recidivas. Aceitam-se, nestas circunstâncias, técnicas que podem aumentar os efeitos colaterais advindos da aplicação de radiação, desde que haja comprovação de que tal esforço resultará, segundo os graus de probabilidade aceitos pela comunidade internacional, em benefício clínico mensurável.

#### 2.1.2. Tratamento paliativo

Situação na qual a cura do paciente é impossível ou altamente improvável, e o objetivo do tratamento é o alívio dos sintomas, com consequente melhoria da qualidade de vida do doente. Nesta situação, buscam-se, de maneira sistemática, tratamentos mais concisos (desde que haja demonstração de equivalência de resultados), que aportem um menor desgaste físico e emocional para o paciente.



Uma vez definida a intenção do tratamento, o próximo passo é a escolha da técnica de radioterapia a ser empregada.

## 2.2. As técnicas de tratamento

### 2.2.1. Radioterapia convencional

Trata-se da modalidade de tratamento bidimensional, na qual os volumes são definidos em função de parâmetros ósseos, meios de contraste ou dispositivos metálicos radiopacos, através de raio X convencional.

Quando da utilização de técnica de tratamento convencional, o número de campos a ser aplicado deve observar o que vai descrito na literatura peer-reviewed indexada. Quando tal número não estiver disponível, observar-se-á o número máximo de campos citados na tabela CBHPM, em sua 5ª edição (anexo III).

### 2.2.2. Radioterapia conformacional (radioterapia conformada, radioterapia 3D ou radioterapia tridimensional)

Modalidade de tratamento na qual os volumes a serem irradiados e os órgãos de risco (volumes cuja dose de radiação deve ser a mínima factível) são definidos a partir de imagens obtidas através de tomografia computadorizada.

Será autorizada uma tomografia computadorizada da região a ser irradiada, antes de ser efetuado o planejamento do tratamento, independentemente da quantidade de exames diagnósticos autorizados anteriormente.

É possível haver aquisição de imagem a partir de ressonância nuclear magnética, de forma complementar, desde que justificada tecnicamente e com ganho prognóstico comprovado em literatura especializada.

Trata-se, salvo justificativas particularizadas, de técnica exclusivamente empregada em tratamentos curativos.

### O código 4.12.03.06-2

O código 4.12.03.06-2, que consta a partir da 5ª edição da tabela CBHPM, refere-se a um “pacote” de radioterapia conformacional e deve



ser, segundo orientação da própria tabela, solicitado na quantidade de 1 (um), e admite, como procedimento secundário, apenas “simulação”. Dados os valores envolvidos, vê-se claramente que o cálculo para a definição do valor a ser pago por esse código deu-se considerando a quantidade de procedimentos utilizados em tratamentos curativos. Para tratamentos paliativos, nas situações de exceção em que esteja justificada a aplicação de radioterapia conformacional, dados os valores envolvidos e a menor quantidade de procedimentos necessários, não será aceito o código citado. Preferir-se-á o pedido detalhado, conforme descrito no item 2.3.

### 2.2.3. Radioterapia de intensidade modulada (IMRT)

Modalidade de radioterapia que representa uma evolução dosimétrica em comparação à radioterapia conformacional e que pode ter relevância em determinados cenários clínicos bem definidos. Há modulação da intensidade do feixe de tratamento, o que possibilita distribuição de dose de maneira côncava e/ou convexa, com diminuição abrupta do gradiente de dose, potencialmente poupando tecidos sadios e possibilitando escalonamento de dose no volume a ser irradiado. Dada a precisão envolvida no tratamento, há risco aumentado de “perdas geográficas”.

Trata-se, salvo justificativas particularizadas, de técnica exclusivamente empregada em tratamentos curativos.

Deve sobrepor-se à radioterapia conformacional, nos limites descritos no Rol de procedimentos da ANS, sempre que a aplicação desta segunda for ineficaz, dada a impossibilidade de aplicação da dose prescrita no volume a ser irradiado ou, eventualmente, dada a alta dose aplicada em órgãos de risco, nas redondezas do tumor/leito tumoral. Na ausência de benefício dosimétrico demonstrável, deve ser preferida a técnica de radioterapia conformacional.

A Unimed do Brasil aconselha, dada a impossibilidade de pagamento do tratamento com IMRT, baseando-se no número de campos utilizados cotidianamente, e dada a enorme variedade de complexidade do





procedimento, quando aplicado nas mais variadas situações clínicas para os quais foi validado, a negociação de pacotes. Que deve se levar em consideração os diferentes níveis de complexidade do procedimento.

#### 2.2.4. Radiocirurgia estereotáxica cranial (RC)

Trata-se de aplicação de radiação em dose única, em lesão obrigatoriamente do sistema nervoso central através de sistema de fixação estereotáxica. Pode ser dividida em:

- **RC nível I:** quando a lesão a ser tratada é única e o tratamento é feito com apenas um único isocentro;
- **RC nível II:** quando são tratadas duas lesões ou apenas uma lesão, mas o planejamento, devido à irregularidade do alvo, demanda dois isocentros para a melhor distribuição (cobertura e homogeneidade) de dose.
- **RC nível III:** quando são tratadas múltiplas lesões (3 ou +) ou tratamentos para os quais são necessários múltiplos (+ de 2) isocentros.

No caso de lesão única, sempre dar-se-á a liberação inicial de RC nível I. Caso observe-se, após o planejamento, a necessidade de utilização de isocentros suplementares, a autorização se dará a posteriori, através de envio de justificativa detalhada, donde conste o planejamento efetuado e o histograma dose-volume comparativo com o planejamento com um único isocentro. Será feita a progressão para RC nível II e, se necessária, nova progressão posterior para RC nível III.

Nas situações em que o serviço prestador dispuser de aparelho com colimador micromultilâminas (micro-multi-leaves), o que implica no planejamento sempre uni-isocêntrico, e o alvo a ser tratado for uma única lesão, o nível de complexidade a ser solicitado deve ser sempre o nível II, independentemente do formato e do tamanho da lesão, observando-se sempre as limitações da indicação inerentes ao procedimento, referendadas por estudos preferencialmente prospectivos e randomizados, publicados na literatura internacional.



### 2.2.5. Radioterapia estereotáxica fracionada cranial (REF)

Trata-se da aplicação de radioterapia com o auxílio do sistema de fixação e localização estereotáxica de maneira fracionada (mais do que uma aplicação) em lesões obrigatoriamente intracranianas.

A liberação do procedimento fica na dependência da comprovação da superioridade de resultados apresentados pela técnica quando comparada à radioterapia conformacional. Ou, eventualmente, a partir da impossibilidade de aplicação desta última (justificada através de histogramas dose-volume comparativos).

Admite como procedimento secundário somente simulação intermediária ou complexa.

### 2.2.6. Radioterapia estereotáxica fracionada extra cranial (REFEC)

Trata-se da aplicação de radioterapia com o auxílio do sistema de fixação e localização estereotáxica de maneira fracionada (mais do que uma aplicação) em lesões localizadas fora do sistema nervoso central. Deve ser aplicada sempre que houver impossibilidade de aplicação de radioterapia convencional e/ou, quando indicada, conformacional.

Cumprir ressaltar que a escolha da técnica deve estar sempre em consonância com o que é definido como de cobertura obrigatória pelo Rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde, vigente no momento da solicitação.

### 2.2.7. O Rol da ANS e a radioterapia conformacional

O Rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde reserva, no momento atual, a radioterapia conformacional para o tratamento de lesões de sistema nervoso central, cabeça e pescoço, mama, tórax, abdome e pelve. Isso significa que há a aceitação de que os procedimentos podem ser hierarquizados. Desta forma, entende-se que a radioterapia conformacional está reservada aos tratamentos curativos ou radicais, uma vez que não há – que tenhamos notícia – demonstração de que exista ganho prognóstico



com o emprego dessa técnica em situação de tratamento paliativo. Salvo justificativa individualizada a ser enviada para análise especializada.

Uma vez definida a técnica de tratamento, passa-se à fase posterior, onde definir-se-á a dose a ser aplicada, o volume a ser irradiado e o fracionamento escolhido.

## 2.3. Para a aplicação da dose prescrita, os seguintes procedimentos podem ser necessários

### 2.3.1. Megavoltagens

Campos de tratamento utilizados para a aplicação de radiação. Podem ser de três origens diferentes:

1. aparelhos de cobalto;
2. aparelhos de megavoltagem com energia exclusiva de fótons;
3. aparelhos de megavoltagem com energia de fótons e elétrons.

Em serviços de radioterapia que disponham de aparelhos emissores de radiação de fótons e elétrons, privilegiar-se-á, em situação de lesões superficiais (tumores de pele, tratamento do plastrão em tumores de mama etc.), a utilização de energia de elétrons, salvo em situações especiais, onde seja disponibilizada justificativa médica para a adoção de tratamento com fótons.

### 2.3.2. Simulação

Trata-se do procedimento que identifica e define, através de exames de imagem, os órgão-alvo e os órgãos críticos (estruturas nobres circunvizinhas que devem receber a menor dose possível de radiação). Entende-se que engloba o tratamento completo do paciente e deve ser sempre solicitada na quantidade de 1 (um). Pode ser:

- simples: incidência única, sem contraste. A definição das estruturas a serem tratadas é feita apenas através de referências anatômicas;
- intermediária: incidências múltiplas ou com contraste;



- complexa: realizada através do uso de aparelho de tomografia computadorizada.

### 2.3.3. Planejamento

Trata-se do procedimento através do qual é definida a dose a ser aplicada, o fracionamento e o volume a ser tratado. Entende-se que engloba o tratamento completo do paciente e deve ser sempre solicitado na quantidade de 1 (um). É o procedimento definidor da técnica de tratamento. Pode ser:

- simples: campos únicos;
- intermediário: campos paralelos opostos;
- complexo: múltiplos campos.

Todos os casos precedentes definem a técnica de tratamento como radioterapia convencional.

Conformacional ou tridimensional: realizado através de sistema de planejamento, com base em imagens obtidas através de simulação complexa. Define a técnica de tratamento como “radioterapia conformacional”.

Toda “reprogramação”, que se faça necessária como consequência de intercorrências clínicas ou dosimétricas, serão consideradas como incluídas no planejamento e simulação iniciais. Não será autorizada nova tomografia para reprogramação.

Em toda situação onde haja um ou mais sítios anatômicos tratados simultaneamente, também serão considerados todos esses sítios como parte de um único planejamento e de uma única simulação de tratamento globais.

### 2.3.4. Blocos de colimação individual

Visam conformar a radiação a partir do formato da lesão a ser irradiada e das áreas a serem protegidas. Podem ser manufaturados a partir da liga metálica “cerrobend” ou através de colimados multilâminas. Serão cobrados a partir do número de campos diários liberados para o tratamento, para cada fase de aplicação de radioterapia planejada, na quantidade máxima de um bloco por campo diário de tratamento.



### 2.3.5. Check-Filmes

A acurácia e a reprodutibilidade do tratamento devem ser verificadas, conforme entendimento consensual, de maneira semanal, através de check-filmes ortogonais. Serão autorizados, portanto, dois check-filmes semanais (incluídas as semanas não completas de tratamento). Casos especiais, com necessidade de verificação frequente do posicionamento do paciente irradiado, podem ser justificados antes ou durante a aplicação de radiação.

Cada liberação de check-filme implicará pagamento de um filme oncológico, necessário para a realização do procedimento.

Em situação de tratamento de campos diretos (com elétrons ou com fótons) com técnica SSD (source-skin distance, ou seja, baseada na localização do campo de radiação sobre a pele do paciente) onde seja dispensável a verificação de isocentro, esse procedimento, dada a não aplicabilidade, não será autorizado.

### 2.3.6. Confecção de sistema de imobilização

Como forma de auxiliar a reprodutibilidade diária do tratamento, artifícios que visam a um maior conforto e estabilidade da posição do paciente são admitidos e necessários. Sempre na quantidade de 1 (um) por tratamento, inclusive na situação de tratamento de múltiplas lesões concomitantes. Podem ser de dois tipos, a depender da região anatômica a ser tratada:

- cabeça e pescoço ou membros (superior ou inferior);
- tórax, abdome ou pelve.

## 3. Princípios básicos da análise dos pedidos de radioterapia

### 3.1. Alara: “as low as reasonably achievable” (tão baixo quanto razoavelmente exequível)

Toda radiação em excesso é potencialmente prejudicial. E não existe dose segura mínima de radiação, quando não há, comprovadamente, benefício clínico advindo da sua aplicação. A dose de radiação aplicada



deve ser, portanto, a mínima possível, razoavelmente factível. Da mesma maneira, o número de campos de tratamento deve, por isso, também ser o menor possível, também razoavelmente factível. Desde que respeitados os melhores resultados de controle local e toxicidade, demonstrados na literatura internacional.

## 3.2. Solicitação integral

Todas as solicitações de tratamento devem ser encaminhadas de forma integral. Não serão aceitas solicitações parciais de tratamento. Eventuais modificações no planejamento, com demanda de procedimentos adicionais, induzidas por contingências clínicas, devem ser solicitadas *a posteriori*, através de relatório médico encaminhado ao setor de Auditoria Especializada. Quando o protocolo prever a aplicação de braquiterapia complementar, após radioterapia externa (ou qualquer outra técnica complementar), a solicitação dessa etapa do tratamento deve ser enviada quando da primeira solicitação.

## 3.3. Progressão para tratamentos mais complexos

Eventualmente, um maior número de procedimentos (principalmente campos de tratamento) pode ser necessário, quando da aplicação da técnica de radioterapia conformacional e/ou IMRT. Também é possível que essa técnica de tratamento não seja suficiente, dadas características anatômicas particulares de um determinado paciente, para a aplicação da dose de radiação necessária. Nessas situações, a Câmara Técnica da Unimed do Brasil entende que justificativas para progressão (do número de procedimentos ou para técnicas mais avançadas de tratamento) podem ser analisadas posteriormente (após autorização inicial). E, além de texto explicativo, enviado pelo médico assistente (anexo III), a justificativa para a progressão deve conter, obrigatoriamente, histograma dose-volume comparativo entre o número liberado de campos e o número julgado adequado (sempre com progressão unitária) ou entre a técnica radioterapia inicialmente liberada (normalmente radioterapia conformacional) e a técnica solicitada para análise e liberação posterior.



### 3.4. Endpoints

Entende-se que são endpoints clinicamente relevantes, que justificam o próprio tratamento ou eventuais alterações no tratamento solicitado, aumentando ou diminuindo o número de procedimentos:

- sobrevida global;
- sobrevida livre de doença;
- controle local;
- qualidade de vida.

A homogeneidade de dose não é considerada um endpoint relevante. Entende-se que, para além dos limites definidos pelo ICRU (+7% e -5%) (16), não é pertinente a justificativa do aumento do número de procedimentos, visando, isoladamente, aumentar o nível de homogeneidade de dose, caso não exista comprovação simultânea de melhora do controle local, sobrevida livre de doença ou de sobrevida global do paciente em tratamento.

No caso específico do tratamento das lesões metastáticas ósseas, tampouco será aceito o endpoint “diminuição do índice de retratamento”, uma vez que se entende que o retratamento de lesões metastáticas ósseas se dá devido ao sucesso do tratamento inicial. E, portanto, não é justificativa válida para aplicação de tratamentos fracionados no momento da primeira irradiação.

Sempre que possível, todos os quatro endpoints anteriormente mencionados como pertinentes, devem ser buscados pelo tratamento proposto. A priorização de endpoints alternativos, em detrimento dos já citados, não será aceita, salvo justificativa plausível, associada à comprovação inequívoca de benefício final para o paciente em tratamento, baseando-se em referências publicadas em revistas indexadas.

### 3.5. Tratamentos equivalentes

Na presença de dois tratamentos equivalentes, sob a ótica da sobrevida global, sobrevida livre de doença ou controle local, privilegiar-se-á aquele de menor toxicidade. Quando a toxicidade envolvida for



também equivalente na comparação de dois tratamentos, privilegiar-se-á, então, aquele de menor custo monetário para a operadora (análise de minimização de custos), assim como aquele de menor duração total (em tempo decorrido) de tratamento. Devem ser favorecidos, quando razoavelmente seguros, os tratamentos hipofracionados. A progressão para técnicas de maior precisão deve também envolver, quando possível, hipofracionamento.

## 4. Como é feita a análise

Para a adequada avaliação do pedido de radioterapia, devem ser enviados à auditoria especializada os seguintes itens:

- ficha de solicitação de radioterapia devidamente preenchida (anexo II). Informar detalhadamente todo o tratamento já recebido pelo paciente, principalmente a presença ou não de cirurgia e radioterapia anteriores;
- guia TISS com os códigos, procedimentos e quantidades solicitadas, referentes ao tratamento integral do paciente. Eventuais solicitações adicionais serão analisadas separadamente e posteriormente;
- laudos anatomopatológicos e demais laudos necessários (exames de imagem) para avaliações em situações especiais, quando necessários para comprovação da indicação clínica do procedimento solicitado.
- Obs.: no caso de paciente operado, o laudo histopatológico enviado deve ser sempre o correspondente à cirurgia do paciente.
- Em situação onde haja comprovação, após a efetiva execução do planejamento, da necessidade de um número maior de campos de tratamento (do que foi liberado inicialmente) ou de progressão para técnicas de maior precisão dosimétricas, o prestador deve enviar justificativa detalhada para a solicitação adicional. Nessa justificativa, deve constar (anexo III):
- detalhamento dos motivos que levaram à escolha do planejamento com número de campos adicional;





- histograma dose-volume comparativo (planejamento autorizado versus planejamento solicitado), sempre com a progressão de 1 (um) campo diário a mais de radiação;
- deve ser sempre respeitada a dose de tratamento acordada anteriormente (não serão consideradas justificativas e histogramas baseados em doses superiores ou inferiores à liberada, na ausência de justificativa específica);
- citação clara do órgão de tolerância, cujo limite de dose foi atingido ou ultrapassado. No caso de déficit de cobertura do PTV, esse fato também deve ser claramente mencionado.

## 5. Padronização da análise da literatura e níveis de evidência

Eventuais reanálises, no caso de discordância, podem ser sempre solicitadas. Neste caso, o prestador deve mencionar o respaldo bibliográfico em que se apoia para a sua conduta. Essa literatura deve, obrigatoriamente, estar publicada em revista indexada. Aceitar-se-á, nestas circunstâncias, abstracts (resumos) ainda não publicados, desde que criticamente analisados, após terem sido apresentados com nível adequado de detalhamento metodológico, nos grandes congressos mundiais da especialidade (ASCO, ASTRO, ESMO, ESTRO, Congresso Brasileiro ou Latino Americano de Oncologia e/ou Radioterapia).

Manuais de Sociedade de Especialistas não submetidos à revisão de pares (peer-reviewed), consenso de especialistas (como o NCCN), documentos emitidos por Sociedades de Especialistas não publicados em revistas indexadas ou, finalmente, livros-resumo/manuais de conduta de instituições particulares só serão aceitos como evidência clínica relevante na ausência de dados mais sólidos, disponíveis em literatura.

Caso haja persistência da discordância, a análise do caso será encaminhada à deliberação e emissão de parecer de 3ª opinião pela Câmara Técnica de Oncologia (CTNO) da Unimed do Brasil.



## Referências bibliográficas

- Chow E ZLSNea. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol*. 2007; 11: 1423-36.
- Chow, E HKFGea. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 112-24.
- Delaney, G JSFCea. The Role of Radiotherapy in the cancer treatment. *Cancer*. 2005; p. 1129-37.
- Hall, EJ WC. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; p. 83-8.
- Halperin, EC WDPCLB. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. New York: LWW; 2013.
- Hendee, WR EM. ALARA and an Integrated Approach to Radiation Protection. *Semin Nucl Med*. 1986; p. 142-50.
- Instituto Nacional de Câncer. [Online]. [cited 2014 maio 23. Available from: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>
- Jadad, AR CDBG. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ*. 1997; p. 1411-6.
- JJ B. Practical and effective ALARA. *Health Phys*. 2010; p. S39-47.
- J S. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol*. 2010; p. 643-57.
- Konski, A FSCE. Palliative radiation therapy. *Semin Oncol*. 2005; p. 156-64.
- Lutz, ST CEHWea. A Review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer*. 2007; p. 1462-70.
- Nishidai, T NYTMea. CT Simulator: a new 3D-planning and simulating system for radiotherapy: part I. Description of system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; p. 499-504.
- Prasad, KN CWHM. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *Br J Radiol*. 2004; p. 97-9.
- Sackett, DL RWGJea. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J*. 1996; p. 71-2.
- Stroom, JC HB. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol*. 2002; p. 75-83.
- Veldeman, L MIHFea. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol*. 2008; p. 367-75.
- Werf, EV VJLY. The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. *Radiother Oncol*. 2012; p. 148-53.



# Anexo I

## Formulário para solicitação de radioterapia

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Estadiamento: \_\_\_\_\_

### Tratamentos recebidos até o momento:

Paciente foi operado(a) anteriormente: ( ) sim ( ) não

Paciente recebeu quimioterapia neoadjuvante: ( ) sim ( ) não

Detalhar: \_\_\_\_\_

Paciente recebeu radioterapia anteriormente: ( ) sim ( ) não

Detalhar: \_\_\_\_\_

### Radioterapia:

Radical ( ) ou Paliativa ( )

Neoadjuvante ( ) Adjuvante ( ) Exclusiva ( ) Associada à QT ( )

Associada à terapia-alvo molecular ( )

### Técnica de tratamento:

Convencional ( ) Conformacional ( ) IMRT ( ) Radiocirurgia ( ) REF ( ) REFEC ( )

Dose total: \_\_\_\_\_ Gy em \_\_\_\_\_ frações

Fase 1: \_\_\_\_\_ Gy em \_\_\_\_ frações, Fase 2: \_\_\_\_\_ Gy em \_\_\_\_\_ frações

### No caso de radiocirurgia:

Nível I ( ) II ( ) III ( )

### No caso de braquiterapia:

Inserções: \_\_\_\_\_ Dose por inserção: \_\_\_\_\_ Gy



## Anexo II

### Formulário para solicitações adicionais

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Solicitação adicional: \_\_\_\_\_

Campos: \_\_\_\_\_

Blocos: \_\_\_\_\_

Progressão de técnica de tratamento para: \_\_\_\_\_

#### **Justificativa:**

( ) Déficit de cobertura do volume-alvo

Enviar:

- Histograma dose-volume comparativo (e tabelas correspondentes) onde conste a cobertura do volume-alvo segundo os planejamentos:
  - Planejamento liberado
  - Planejamento solicitado
- Justificativa por escrito esclarecendo os motivos da nova solicitação.

( ) Superdosagem de órgão de risco

Enviar:

- Histograma dose-volume comparativo (e tabelas correspondentes) onde conste a dose recebida pelo órgão de risco segundo os planejamentos:
  - Planejamento liberado
  - Planejamento solicitado
- Justificativa por escrito esclarecendo os motivos da nova solicitação.



## Anexo III

### Número máximo de campos – RT convencional

| Localização Primária/Tumor                | Cid-10 | Rt Conv. |
|---|--------|----------|
| Ânus e canal anal                         | C21    | 105      |
| Bexiga                                    | C67    | 140      |
| Colo Uterino                              | C53    | 156      |
| Corpo Uterino                             | C54    | 156      |
| D. Hodgkin (anel Waldayer)                | C81    | 40       |
| D. Hodgkin (supra-diafragmática)          | C81    | 80       |
| D. Hodgkin (infra-diafragmática)          | C81    | 80       |
| Esôfago                                   | C15    | 120      |
| Estômago                                  | C16    | 100      |
| Hipófise                                  | C75    | 90       |
| Lábio (com cadeias = 120)                 | C00    | 80       |
| Laringe (com cadeias = 120)               | C32    | 80       |
| Leucemia (meningite leucêmica)            | C95    | 70       |
| Leucemia (proliferaxia SNC)               | C95    | 30       |
| Leucemia mieloide (sarcoma granulocítico) | C92.3  | 30       |
| Linfoma não de Hodgkin (por localização)  | C85    | 50       |
| Mama                                      | C50    | 120      |
| Meduloblastoma/Ependimoma/Pineal          | C71    | 120      |
| Mieloma Múltiplo (por localização)        | C90    | 40       |
| MTS SNC                                   | C72.9  | 60       |
| MTS linfática (por localização)           | C77    | 60       |
| MTS ósseas (por localização)              | C79.5  | 40       |
| MTS retro ocular                          | C69.6  | 40       |

Cont.



Cont.

| <b>Localização Primária/Tumor</b>                | <b>Cid-10</b> | <b>Rt Conv.</b> |
|--|---------------|-----------------|
| Nasofaringe                                      | C11           | 120             |
| Osso (tumor primário)                            | C40           | 100             |
| Ovário   | C56           | 100             |
| Pâncreas   | C25           | 100             |
| Parótida   | C07           | 105             |
| Partes moles (tumor primário)                    | C49           | 75              |
| Pele (por lesão)                                 | C43-C44       | 30              |
| Pele (por lesão) com cadeias                     | C43-C44       | 60              |
| Pênis (com cadeias)                              | C60           | 120             |
| Plasmocitoma                                     | C90           | 50              |
| Próstata   | C61           | 156             |
| Pulmão   | C34           | 100             |
| Retinoblastoma                                   | C69.2         | 50              |
| Reto (pré-operatório = 120/pós-operatório = 124) | 133           | C20             |
| Retroperitoneo (sarcoma ou MTS)                  | 100           | C49 C77         |
| Rim/Ureter/Suprarrenal                           | C64           | 60              |
| Sarcoma Kaposi (por localização) se mucosa = 80  | C46           | 40              |
| Seios da face                                    | C31           | 95              |
| Sítios CP  | C01-14        | 120             |
| SNC (tumor primário)                             | C72           | 70              |
| Testículo  | C62           | 75              |
| Timo   | C37           | 90              |
| Tireoide   | C73           | 70              |
| Tumores Pediátricos (sarcomas)                   | C49           | 100             |
| Vagina   | C52           | 156             |
| Vulva  | C51           | 105             |
| Vesícula e vias biliares                         | C23-24        | 100             |





Alameda Santos, 1827 - 15º andar - Cerqueira César  
01419-909 - São Paulo - SP - Tel: (11) 3265-4000  
[www.unimed.coop.br](http://www.unimed.coop.br)