

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Gastrointestinais

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Gastrointestinais



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Alberto Davis, Alanderson Verissimo, Anna Brito, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Coordenadores e revisores

Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos

Camila Martins, Mariana Matos, Monica Mendes e Samara Orgélio

Gerentes de relacionamento

Antonio Peres, Fabiana Costa, Karina Maganhini, Sâmia Nascimento e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). D'Alpino, Renata; Ferreira, Artur; Lino, Flora; Souto, Mirela.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Gastrointestinais / Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2023.

ISBN 978-85-8400-156-9 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Gastrointestinais. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. D'Alpino, Renata; V. Ferreira, Artur; VI. Lino, Flora; VII. Souto, Mirela.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observanship em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina

Bruno Lemos Ferrari

Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carlos Fruet

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Renata D'Alpino

Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

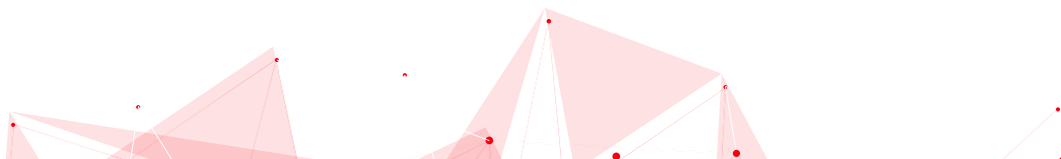
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

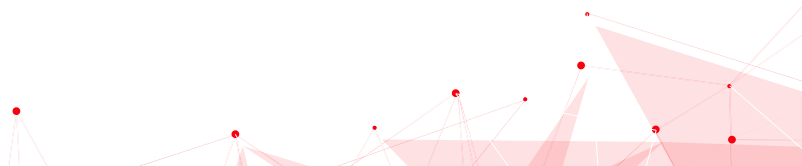
William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Câncer de canal anal
19	Capítulo 2 Câncer colorretal
33	Capítulo 3 Câncer colorretal metastático
43	Capítulo 4 Câncer de esôfago
62	Capítulo 5 Câncer de estômago
80	Capítulo 6 Câncer de intestino delgado
87	Capítulo 7 Câncer de reto
100	Capítulo 8 Hepatocarcinoma
113	Capítulo 9 Neoplasia de pâncreas
128	Capítulo 10 Vias biliares
142	Capítulo 11 Neoplasias neuroendócrinas (NNEs)
154	Capítulo 12 GIST

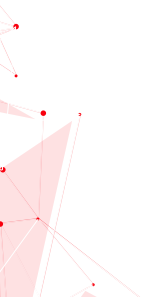


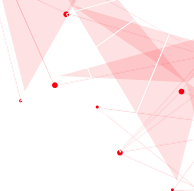
PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O OC-TEOC é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.





Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2023

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino

Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação

Flavia Christina Moitinho Ferreir da Silva – Especialista de Ensino

João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III

Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo

Suellen Duarte – Analista administrativo II

Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenador



Dr.ª. Renata D'Alpino

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP; fellowship em Tumores Gastrointestinais pelo BC Cancer Agency, de Vancouver, no Canadá; diretora científica do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG); coordenadora nacional de Tumores Gastrointestinais e Neuroendócrinos do Grupo Oncoclínicas

Professores



Dr. Artur Ferreira

Oncologista clínico da Oncoclínicas - SP; oncologista clínico do Centro Paulista de Oncologia (CPO) e do Hospital Nove de Julho, em São Paulo; membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)



Dr.ª. Flora Lino

Oncologista clínica da Oncoclínicas - RJ; membro do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG); membro da American Society of Clinical Oncology; oncologista do Hospital Federal de Ipanema, no Rio de Janeiro; pesquisadora no Inca



Dr.ª. Mirela Souto

Oncologista clínica da Oncoclínicas - BA; médica do Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB) e do Hospital Português da Bahia; membro do Time de Tumores Gastrointestinais e de Tumores do Sistema Nervoso Central do NOB



Capítulo 1

Câncer de canal anal

1. INTRODUÇÃO

O câncer de canal anal é raro e corresponde a aproximadamente 3% dos tumores do trato digestivo¹. Nas últimas décadas, houve um aumento na incidência dessas neoplasias, possivelmente associada a: maior número de indivíduos infectados pelo papilomavírus humano (HPV), tabagismo, quantidade de parceiros sexuais, relação sexual por via anal, infecção pelo HIV e outras condições de imunossupressão crônica^{2,3}.

A maioria desses tumores surge de lesões precursoras chamadas de neoplasia intraepitelial anal (NIA), assim como ocorre na carcinogênese dos tumores de colo uterino, decorrente, na maioria dos casos, de infecção por HPV. No entanto, na população geral, a minoria dos pacientes com NIA evolui para carcinoma invasivo. Já em homens homossexuais portadores de HIV, essa taxa é maior que 36%^{4,5}. Um recente estudo mostrou que, com a detecção precoce, o tratamento de lesões precursoras (com ablações, excisão ou aplicação tópica de imiquimode ou 5-fluorouracil) é capaz de reduzir a progressão para câncer em 57%⁶.

O tipo histológico mais comum é o carcinoma escamocelular (CEC). Adenocarcinoma e tumores neuroendócrinos são mais raros⁷. Existem também os tumores perianais, que envolvem a transição entre a pele e a margem anal. Na maioria das vezes, são CECs e tratados de forma semelhante aos tumores clássicos de canal anal⁸.

A drenagem linfática depende do local de origem da neoplasia. Tumores acima da linha denteada apresentam drenagem semelhante aos primários de reto (ilíaca interna e mesorretal) e, abaixo dessa linha, acometem linfonodos inguinais superficiais e ilíacos externos⁹⁻¹¹.

Atualmente, pessoas com idades entre nove e 26 anos podem receber vacinas tetravalentes para prevenção de lesões associadas ao HPV dos tipos seis, 11, 16 e 18 e, conseqüentemente, para prevenção de câncer de canal anal^{5,6}.

2. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Nos últimos anos, o aumento na incidência desses tumores foi notado principalmente entre homens jovens negros e mulheres de 60 a 69 anos. Além disso, houve também um aumento do número de casos de doença localmente avançada e a distância, além de aumento da mortalidade^{12,13}.

Um grupo em que a prevalência desses tumores chama atenção é o dos homossexuais do sexo masculino e em pacientes infectados pelo HIV. A despeito do advento das terapias antirretrovirais, não houve um declínio de número de casos nesse grupo, ao contrário do que se observou com as outras neoplasias relacionadas a HIV^{14,15}.

3. QUADRO CLÍNICO

Sangramento retal é o sintoma mais comum, presente em quase metade dos pacientes. Trinta por cento dos pacientes cursam com dor anal e tenesmo, enquanto 20% são assintomáticos ao diagnóstico¹⁶⁻¹⁸. Homens homossexuais apresentam verrugas genitais em 50% dos casos, ao passo que, dentre pacientes heterossexuais, esse número é de aproximadamente 30%¹⁹. O diagnóstico pode ser retardado, uma vez que os sintomas podem ser confundidos com hemorroidas.

4. ESTADIAMENTO

A maioria dos pacientes apresenta lesões T1/T2 ao diagnóstico, e menos de 20% abrem o quadro com acometimento linfonodal^{18,20}. A sobrevida em cinco anos para lesões iniciais T1 e T2 é de 86%, para T3 é de 60% e para T4 é de 45%. Setenta e seis por cento dos pacientes sem acometimento linfonodal estarão vivos em cinco anos, sendo que esse número cai para 54% quando linfonodos estão acometidos²¹. O estadiamento TNM proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), na sua oitava edição, encontra-se na tabela 1.

Tabela 1 – Estadiamento 8ª edição AJCC

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (doença de Bowen, lesão intraepitelial escamosa de alto grau, neoplasia intraepitelial anal II e III)
T1	Tumor de 2cm ou menos na maior dimensão
T2	Tumor superior a 2cm, mas não superior a 5cm na maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5cm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade órgãos adjacentes (por exemplo, vagina, uretra, bexiga). Invasão direta da parede retal, pele perirretal, tecido subcutâneo ou músculo esfíncter não é classificada como T4
N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástases em LFN regionais
N1	Metástase em um a três LFN regionais (com pelo menos 0,2mm), ou depósitos tumorais presentes com LFN regionais negativos
N1a	Metástase em linfonodo(s) inguinais, mesorretais ou ilíacos internos
N1b	Metástase em linfonodo(s) ilíacos externos
N1c	Metástase em linfonodo(s) ilíacos externos associada a N1a

M	Definição
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

A abordagem inicial dos tumores de canal anal consiste em exame físico completo, incluindo exame ginecológico em mulheres, inspeção anal, toque retal e palpação da região inguinal. Sempre deve ser realizada biópsia da lesão.

Avaliação laboratorial inclui exames gerais, como hemograma, função hepática e renal, além de sorologia para HIV após consentimento do paciente^{22,23}.

Não existe embasamento na literatura que justifique a pesquisa de marcadores tumorais séricos na doença localizada²⁴. A pesquisa de HPV/p16 parece ter papel prognóstico, pois os casos positivos tendem a ter melhor resposta à quimiorradioterapia²⁵.

Com relação aos exames de imagem, tomografia computadorizada de tórax e abdômen e ressonância magnética de pelve fazem parte da investigação inicial. Quando possível, PET-CT deve ser solicitado. Algumas séries mostram que o PET-CT pode alterar o estadiamento linfonodal em até 28% dos casos e mudar conduta em até 59%²⁶.

5. TRATAMENTO

5.1. Doença localizada

Apesar de não haver estudos randomizados comparando cirurgia com quimiorradioterapia (QT-RT), o tratamento combinado deve ser a primeira



escolha pela alta chance de cura e preservação de esfíncter. No entanto, a ressecção pode ser considerada em casos selecionados. Idealmente, a técnica de IMRT (RT com intensidade modulada) deve ser empregada para minimizar toxicidade. Vale ainda ressaltar que até aproximadamente 20% dos pacientes podem necessitar de colostomia antes mesmo de iniciar QT-RT em virtude de dor e/ou incontinência fecal²⁷.

No passado, o padrão-ouro no tratamento desses tumores era a ressecção abdominoperineal. Posteriormente, a terapia cirúrgica exclusiva cedeu lugar ao tratamento concomitante com QT-RT baseado no estudo clássico de Nigro *et al*²⁸.

Alguns estudos randomizados avaliaram o benefício da quimioterapia em combinação com o tratamento radioterápico. Os pacientes que receberam terapia combinada apresentaram menor taxa de recorrência local (39% *versus* 61%), maior taxa de resposta patológica completa (80% *versus* 54%), menor necessidade de colostomia e maior sobrevida livre de progressão^{29,30}.

O benefício da adição da mitomicina ao esquema de 5-FU e radioterapia foi avaliado pelo estudo fase III do RTOG. Após quatro a seis semanas, 7,7% dos pacientes que receberam a droga permaneceram com biópsia retal positiva, *versus* 15% do grupo do 5-FU isolado. Além disso, o braço experimental apresentou menos taxa de colostomia (9% *versus* 22%, $p = 0,002$), maior sobrevida livre de colostomia (71% *versus* 59%, $p = 0,01$) e maior sobrevida livre de doença (73% *versus* 51%, $p = 0,0003$), apesar de não ter havido ganho em sobrevida global em quatro anos³¹.

O regime baseado no estudo de Nigro *et al*. consiste em 5-FU infusional 1.000mg/m² no D1 a D4 e D29 a D32, associado à mitomicina 10-15mg/m² no D1, concomitante à radioterapia²⁸. Diversas séries já mostraram que a estratégia do tratamento combinado, mesmo que com esquemas diferentes de Nigro, garantem um satisfatório controle da doença, com sobrevida em cinco anos de 72% a 89%, recorrência local de 14% a 37% e sobrevida em cinco anos livre de colostomia de 70%-86%³²⁻³⁸. Na prática, em virtude da falta recente da mitomicina no mercado brasileiro, muitos pacientes acabam recebendo 5-fluorouracil ou capecitabina com cisplatina associadas à radioterapia. Portanto, caso não seja viável a utilização de mitomicina, uma opção válida é a substituição pela cisplatina no D1 e D29, apesar de os estudos mostrarem que não houve superioridade nem melhor perfil de toxicidade, exceto maior número de efeitos adversos graus três e quatro para o grupo da mitomicina³⁹.

Alguns estudos de fase II mostraram que é viável substituir 5-FU pela capecitabina, com pouca toxicidade e resultados favoráveis, com resposta clínica completa de 77% em quatro semanas após o término da radioterapia⁴⁰. Uma meta-análise mostrou 88% de resposta completa em seis meses⁴¹. A estratégia de QT-RT vem sendo recomendada mesmo para pacientes com doença inicial

T1-2, apesar de o tratamento cirúrgico ou RT isolada serem opções em casos selecionados para tumores T1.

Pacientes com tumores iniciais T1 podem ser candidatos à excisão local em casos selecionados, especialmente se localizados na margem anal e com margem > 1mm. Lesões superficiais totalmente ressecadas, com invasão de membrana basal menor ou igual a 3mm e comprometimento superficial menor ou igual a 7mm, podem ser acompanhadas de forma vigilante⁴². Uma análise retrospectiva com 17 pacientes tratados com excisão local exclusiva ou associada à radioterapia em caso de margem positiva mostrou sobrevida global em cinco anos de 100%⁴³. A análise de uma coorte de 2.243 pacientes com tumores T1, dos quais 503 foram tratados com excisão local apenas e 1710 com QT-RT, também mostrou que não houve diferença em sobrevida global em cinco anos entre os dois grupos⁴⁴. Há grupos que advogam discutir QT-RT adjuvante após ressecções locais para todos os pacientes²⁷.

5.2. Doença recorrente ou persistente

Pacientes submetidos a tratamento combinado e que persistem com doença ou apresentam recorrência devem ser submetidos a resgate cirúrgico. Uma série de 185 pacientes submetidos à radioterapia isolada ou tratamento combinado, dos quais 42 apresentaram recorrência local, mostrou que 62% foram resgatados com cirurgia curativa. A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 45%⁴⁵. Uma outra série mostrou resultados semelhantes com cirurgia de resgate tanto para persistência como recorrência da doença, com sobrevida livre de doença em cinco anos de 30%⁴⁶.

5.3. Doença metastática

Felizmente, apenas 10% dos pacientes com CEC de canal anal já se apresentam metastáticos ao diagnóstico e somente 10% a 20% dos pacientes com doença não metastática ao diagnóstico recorrerão sistemicamente²⁷. Durante muitos anos, o regime mais estudado para doença metastática foi a combinação de 5-FU e cisplatina, com taxas de resposta de até 65%^{47,48}. O estudo fase II InterAACT comparou paclitaxel e carboplatina com 5-FU e cisplatina e teve

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

