

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

Tumores Gastrointestinais

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

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

Coordenadora editorial

Mariana Lopes

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Marketing

Alanderson Verissimo, Amanda Lopes, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Revisão

Bruno Aires

Gerente comercial

Thiago Garcia

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Camila Diniz, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira e Sâmya Nascimento

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco 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, 2024.

ISBN 978-85-8400-188-0

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)



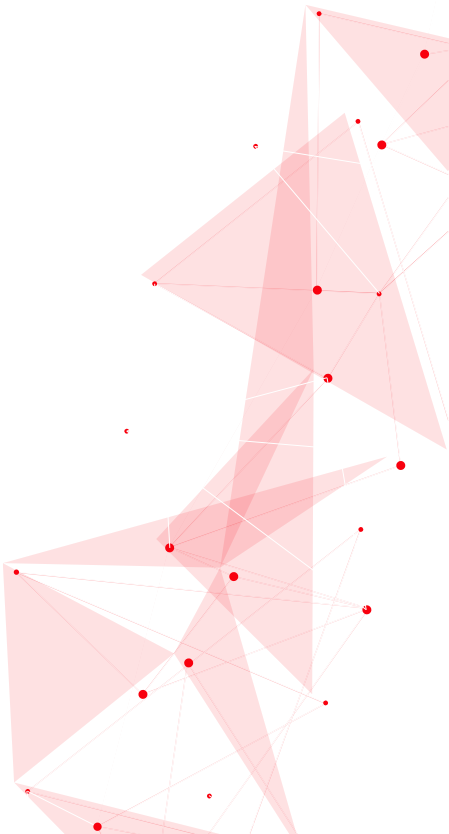
Carlos Gil Ferreira

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

Aline Lauda

Coordenadora do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Breno Jeha

Coordenador do módulo Oncogenética e Diagnóstico de Precisão

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Denis Jardim

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Márcio Nucci

Coordenador do módulo Neoplasias Hematológicas

Pedro Liedke

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

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

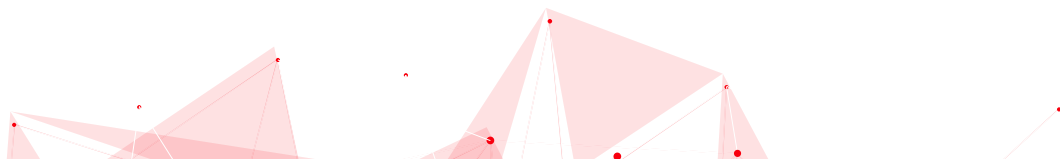
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

Victor Hugo de Jesus

Coordenador do módulo Tumores Gastrointestinais

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Câncer de esôfago
29	Capítulo 2 Câncer de estômago
48	Capítulo 3 Câncer de intestino delgado
55	Capítulo 4 Adenocarcinoma de pâncreas
71	Capítulo 5 Tumores de vias biliares
85	Capítulo 6 Carcinoma hepatocelular
99	Capítulo 7 Câncer colorretal inicial
113	Capítulo 8 Câncer colorretal metastático
125	Capítulo 9 Câncer de reto
139	Capítulo 10 Câncer de canal anal
149	Capítulo 11 Neoplasias neuroendocrinas (NNEs)
161	Capítulo 12 GIST

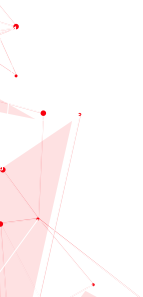


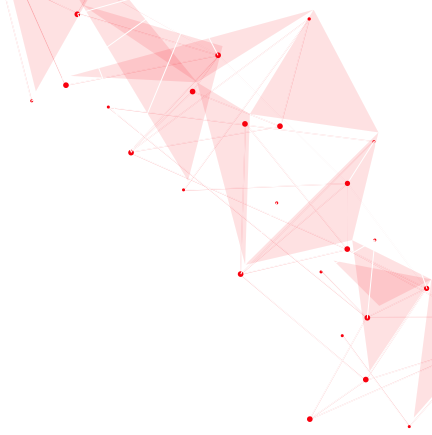
PREFÁCIO

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 2024

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. Victor Hugo Jesus

Médico pela Universidade Federal da Bahia; residência em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas de Porto Alegre e residência de Oncologia Clínica no AC Camargo Cancer Center; preceptor da residência de Oncologia Clínica e médico titular do AC Camargo Cancer Center (2014 a 2022); co-diretor do Centro de Referência de Tumores do Trato Digestivo Alto do AC Camargo Cancer Center (2019 a 2022); mestre em Oncologia na área de tumores malignos do pâncreas pela Fundação Antônio Prudente/AC Camargo Cancer Center; doutorando na área de Tumores Malignos do Pâncreas pela Fundação Antônio Prudente/AC Camargo Cancer Center; médico titular do Grupo Oncoclínicas e do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) em Florianópolis-SC; coordenador do Departamento de Oncologia Clínica do CEPON; membro da diretoria do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG), do Comitê Científico para Tumores do Aparelho Digestivo da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e do Comitê Diretivo para Tumores Gastrointestinais do Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG).

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. Cícero Gonzada

Médico pela Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ); residência em Clínica Médica pelo Hospital Semper; residência em Oncologia Clínica pelo AC Camargo Cancer Center; oncologista clínico no grupo Oncoclínicas e na DOM Oncologia



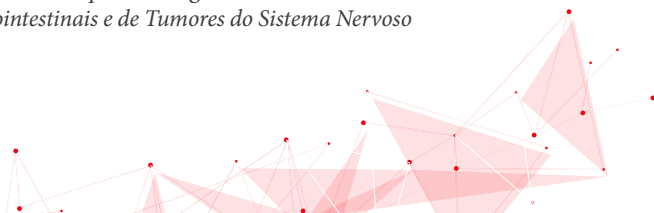
Drª. Flora Lino

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



Drª. 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 esôfago

1. INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago (CE) e a junção esofagogástrica (JEG) constituem um relevante problema de saúde pública no mundo, sobretudo em países de baixo e moderado poder econômico. De distribuição bastante heterogênea, possui maior incidência em países compreendidos no chamado “cinturão asiático do câncer de esôfago”, que se estende do nordeste da China até o litoral do mar Cáspio, no Irã, além de regiões no leste e sul da África. Incidências intermediárias são encontradas entre negros americanos, em regiões da França, Suíça, Japão e América Latina, onde destacam-se Brasil, Uruguai e Argentina^{1,2}. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que, entre 2023 e 2025, sejam diagnosticados 10.990 novos casos de câncer de esôfago no Brasil a cada ano do triênio.

O carcinoma escamocelular (CEC) é o subtipo histológico mais comum, responsável por aproximadamente 90% das neoplasias malignas de esôfago no mundo e apresenta elevada incidência nos países em desenvolvimento. Porém, com o aumento da prevalência da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e de obesidade principalmente em nações mais desenvolvidas, a incidência e a mortalidade relacionadas ao adenocarcinoma (AC) vêm aumentando drasticamente. Tumores de esôfago são raros em indivíduos jovens, e sua incidência atinge pico máximo entre a sétima e a oitava década de vida. O AC possui prevalência três a quatro vezes maior em homens, enquanto o CEC possui distribuição homogênea entre ambos os sexos³.

A significativa heterogeneidade na distribuição geográfica do CE sugere que fatores ambientais estão fortemente relacionados à sua patogênese. Tabaco e álcool destacam-se como os principais fatores envolvidos na carcinogênese do CEC e representam hábitos comuns observados em todas as regiões que possuem alta incidência da doença. Ambos somados possuem efeito sinérgico sobre a lesão epitelial envolvida em sua patogênese, o que aumenta o risco relativo para desenvolvimento do CEC em até 23 vezes quando comparado à população geral. Desnutrição, acalasia, consumo de bebidas em altas temperaturas, histórico de ingestão de soda cáustica e deficiência crônica de ferro (síndrome de Plummer-Vinson) são sabidamente fatores de risco para tal neoplasia^{3,4}.

O AC predomina na Europa Ocidental e nos países de língua inglesa, principalmente nos Estados Unidos, sendo atualmente responsável por 50% a 80% dos CE nessas regiões. Ele tem origem nas células glandulares e encontra-se mais frequentemente localizado no terço inferior do esôfago e na JEG. Os principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento de CE desse subtipo histológico são a obesidade, a DRGE e o esôfago de Barrett (EB)³.

Pré-disposição genética é rara no CE. Pacientes com tilose palmo-plantar, anemia de Fanconi e síndrome de Bloom possuem risco elevado para CE. A

agregação familiar de esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago e JEG é conhecida como esôfago de Barrett familiar e deve ser considerada em pacientes com história familiar significativo da doença^{3,5}.

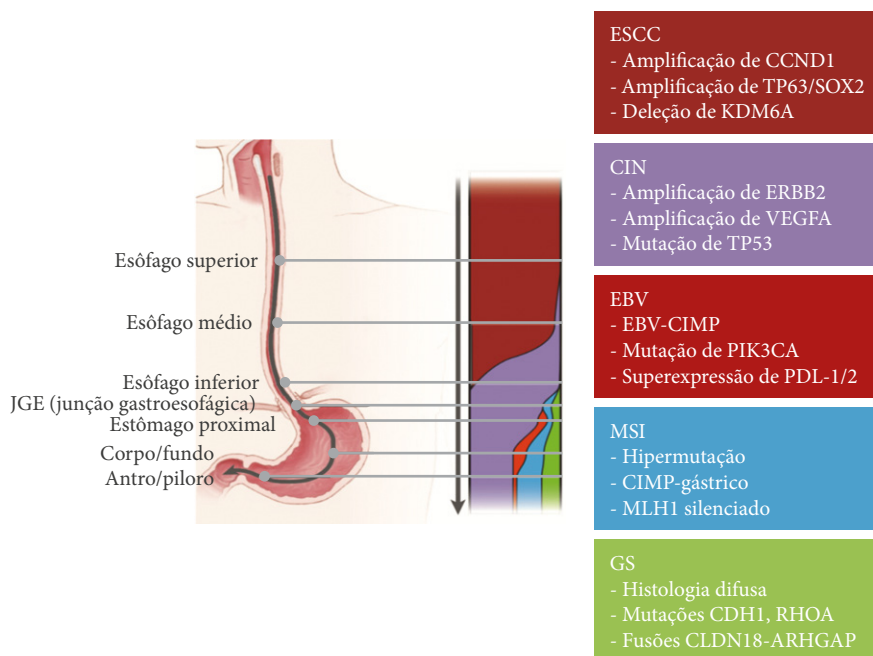
2. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Apesar de semelhante localização anatômica, CEC e AC de esôfago distal e JEG possuem características bastante distintas. Apesar de inúmeras tentativas de tentar melhor caracterizar sobretudo a transição entre as duas histologias e os dois órgãos – esôfago e estômago –, muitas lacunas, que podem impactar diretamente o manejo desses pacientes, ainda precisam ser preenchidas. Em busca de tais respostas, em 2017, The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) publicou resultados de uma abrangente análise molecular de 164 tumores esofágicos, 36 ACs da JEG e 359 ACs gástricos, que permitiu sua classificação em diferentes subgrupos⁶.

A avaliação dos CEs permitiu uma divisão molecular entre o CEC e o AC. A análise de expressão gênica revelou que os ACs apresentavam aumento da sinalização de E-caderina (CDH1) e suprarregulação das vias ARF6 e FOXA, que regulam a E-caderina. Por outro lado, os CECs, caracterizados em três subtipos, apresentaram suprarregulação das vias de Wnt, syndecan e p63, sendo essa última essencial para a diferenciação em carcinoma escomoso. Já em relação às mutações somáticas recorrentes de acordo com o tipo histológico, foram identificados no CEC mutação em TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH1 e TGFBR2. Em AC, as mutações mais frequentes foram encontradas nos genes TP53, CDKN2A, ARID1A, SMAD4 e ERBB2, achados consistentes com as mutações encontradas no esôfago de Barrett displásico, precursor do AC⁶.

Ao avaliar os ACs de esôfago, percebeu-se que, com os ACs gástricos de instabilidade cromossômica (CIN), esses tumores apresentam características semelhantes entre si e distintas dos demais subtipos descritos no câncer gástrico (EBV – relacionado ao vírus Epstein-Barr), MSI (instabilidade de microssatélites) ou GS (genomicamente estável). Nessa análise, nenhum adenocarcinoma de esôfago foi positivo para MSI ou EBV. Entretanto, entre os adenocarcinomas da JEG que não eram claramente de origem esofágica, foram identificados tumores MSI-positivos e EBV-positivos. A partir disso, conclui-se que os adenocarcinomas gastroesofágicos possuem uma gradação progressiva de subtipos (figura 1) com prevalência crescente do fenótipo CIN proximalmente. As similaridades moleculares entre os ACs gástricos, os ACs esofágicos e CIN fornecem suporte indireto para a origem gástrica do esôfago de Barrett e AC de esôfago, indicando que podemos ver o AC gastroesofágico como uma entidade única, analogamente ao AC colorretal⁶.

Figura 1 – Subtipos moleculares do câncer gastroesofágico conforme classificação molecular do TCGA e sua variação de acordo com região topográfica⁶



Baseando-se nesses achados de tumores molecularmente distintos, embora pertencentes à mesma região anatômica, as argumentações contra desenhos de ensaios clínicos que incluam tanto AC quanto CEC de esôfago vêm crescendo.

3. CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA

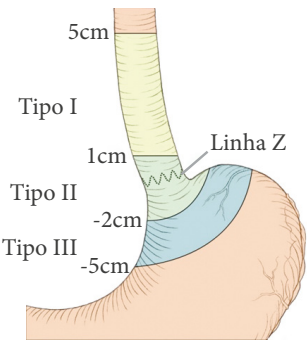
O esôfago pode ser dividido em três diferentes porções, baseado em medidas aferidas a partir da arcada dentária superior (ADS) (tabela 1): o esôfago superior está entre 15cm e 24cm; o esôfago médio entre 25cm e 30cm; e o esôfago inferior entre 30cm e 45cm.

Tabela 1 – Classificação anatômica do câncer de esôfago

Porção	Topografia	Limites anatômicos	Medida (a partir da ADS)
Superior	Cervical	Hipofaringe ao manúbrio	15cm a < 20cm
	Torácico	Manúbrio até veia ázigos	20cm a < 25cm
Médio	Torácico	Borda inferior da veia ázigos até veia pulmonar inferior	25cm a < 30cm
Inferior	Torácico	Borda inferior da ázigos até a JEG	30cm a < 40cm
	Abdominal	JEG até 5cm abaixo da JEG	40cm a 45cm

Outra importante classificação descrita pela primeira vez por Siewert *et al.*, em 1987, divide os tumores localizados na JGE em três subtipos, baseados na localização do seu epicentro e no padrão de drenagem linfática (figura 2): AEGI (AC esofagogástrico tipo I), tumores do esôfago distal, com o centro localizado entre 1cm e 5cm acima da JGE anatômica, que invadem a JGE; AEGII, tumores verdadeiramente da cárdia gástrica; e AEGIII, tumores gástricos subcárdicos, com o centro do tumor entre 2cm e 5cm abaixo da JGE, que se infiltra na JGE e no esôfago inferior por baixo. A classificação atual agrupa, como parte da classificação e do estágio dos tumores esofágicos, os ACs de esôfago e os dois primeiros tipos de AEG (I e II). Já as lesões tipo III são classificadas e agrupadas como câncer gástrico^{7,8}.

Figura 2 – Classificação anatomo-topográfica das lesões de JGE



4. APRESENTAÇÃO

Cerca de 70% dos pacientes se apresentam sintomáticos ao diagnóstico. Disfagia progressiva, odinofagia e perda ponderal inexplicada são os sintomas mais comuns e geralmente motivam a investigação inicial. Não há evidências científicas de que o rastreamento do câncer de esôfago com endoscopia digestiva alta seja mais benéfico do que arriscado; por isso, não é recomendado^{9,10}.

5. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico de CE é realizado por endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia. Uma vez confirmado, tomografias computadorizadas de tórax e abdômen com contraste venoso devem ser obtidas para estadiamento. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) deve ser realizada, sempre que disponível, nos pacientes sem evidência de metástases¹¹. Apesar da baixa acurácia para linfonodos regionais, sua maior sensibilidade para identificação de metástases pode modificar a conduta em até 40% dos casos. Além de fornecer informação prognóstica, uma vez que elevada captação de fluor-deoxiglicose (FDG) está relacionada a piores desfechos, esse exame tem sido cada vez mais utilizado no planejamento do campo de radioterapia e também na avaliação de resposta ao tratamento¹²⁻¹⁴. A ultrassonografia endoscópica (USE) tem especial utilidade nos pacientes sem doença a distância, para confirmação de estádios iniciais que eventualmente seriam candidatos a tratamento unimodal. Pode ser utilizada para predizer a profundidade da invasão tumoral, mas sobretudo para avaliar acometimento de linfonodos regionais suspeitos por meio de biópsia guiada por agulha fina, contribuindo, assim, para um estadiamento locorregional mais fidedigno¹⁵.

Pacientes com tumores de esôfago proximal ou médio, localizados acima da carina, devem ser submetidos à traqueobroncoscopia para exclusão de invasão traqueal. A exemplo dos tumores gástricos, lesões localmente avançadas (T3 e T4) acometendo a JEG devem ter laparoscopia com lavado peritoneal discutida no seu estadiamento inicial¹¹.

O agrupamento por estágio dos tumores de esôfago é feito por meio do TNM do American Joint Committee on cancer (AJCC) oitava edição. ACs de junção esofagogastrica tipo III são estadiados por meio do TNM dedicado aos tumores de estômago¹⁶.

Tabela 2 – Classificação T, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Tumor primário (T)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a adventícia
T4a	Tumor invade pleura, pericárdio ou diafragma
T4b	Tumor invade a traqueia, aorta ou corpo vertebral

Tabela 3 – Classificação N, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Linfonodos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Metástase em um a dois linfonodos regionais
N2	Metástase em três a seis linfonodos regionais
N3	Metástase em mais de sete linfonodos regionais

Tabela 4 – Classificação M, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Metástase a distância (M)	
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 5 – Grupamento clínico do AC, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Grupamento clínico por estádios (cTNM) – adenocarcinoma			
Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
III	T3	N0-1	M0
III	T4a	N0-1	M0
IVA	T1-T4a	N2	M0
IVA	T4b	N0-2	M0
IVA	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 6 – Grupamento patológico do AC, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Grupamento patológico por estádios (pTNM) – adenocarcinoma				
Estádio	T	N	M	Grau
0	Tis	N0	M0	1
IA	T1a	N0	M0	1
IB	T1a	N0	M0	2
	T1b	N0	M0	1-2
IC	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T1	N1	M0	Qualquer
	T3	N0	M0	Qualquer
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer
	T2	N1	M0	Qualquer
IIIB	T2	N2	M0	Qualquer
	T3	N1-2	M0	Qualquer
	T4a	N0-1	M0	Qualquer
IVA	T4a	N2	M0	Qualquer
	T4b	N0-2	M0	Qualquer
	Qualquer T	N3	M0	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer

Tabela 7 – Grupamento clínico do CEC, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Grupamento clínico por estádios (cTNM) – carcinoma escamoso			
Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
II	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
III	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
IVA	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 8 – Grupamento clínico do AC, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Grupamento patológico por estádios (pTNM)- Carcinoma Escamoso (15)					
Estádio	T	N	M	Grau	Localização
0	Tis	N0	M0	n/a	Qualquer
IA	T1a	N0	M0	1	Qualquer
IB	T1a	N0	M0	2-3	Qualquer
	T1b	N0	M0	1-3	Qualquer
	T2	N0	M0	1	Qualquer
IIA	T2	N0	M0	2-3	Qualquer
	T3	N0	M0	Qualquer	Inferior
	T3	N0	M0	1	Médio/superior
IIB	T3	N0	M0	2-3	Superior/médio
	T3	N0	M0	Qualquer	Indeterminado
	T1	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T2	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIB	T2	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T3	N1-2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4a	N0-1	M0	Qualquer	Qualquer
IVA	T4a	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4b	qq N	M0	Qualquer	Qualquer
	qq T	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	qqT	qqN	M1	Qualquer	Qualquer

Tabela 9 – Grupamento patológico pós-tratamento neoadjuvante do CEC e AC segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Grupamento após terapia neoadjuvante por estádios (ypTNM) – carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma			
Estádio	T	N	M
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T3	N1	M0
IIIB	T0-3	N2	M0
IIIB	T4a	N0	M0
IVA	T4a	N1-2	M0
IVA	T4b	N0-2	M0
IVA	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

6. AVALIAÇÃO MOLECULAR

A avaliação molecular de CEC e AC de esôfago deve incluir pesquisa de hiperexpressão/amplificação de HER2, instabilidade de microssatélite (MSI-H)/deficiência de enzimas de reparo (dMMR), expressão de PD-L1 e fusão nos genes NTRK por meio de imuno-histoquímica, FISH ou PCR, sobretudo na doença metastática. Outros testes também podem ser solicitados, a depender do acesso, como a carga mutacional tumoral (TMB), fusões gênicas do rearranjo durante a transfecção (RET) e mutações BRAF V600E, que podem orientar o tratamento de alguns tumores de esôfago avançado. Pode-se realizar testes de sequenciamento de próxima geração (NGS) tanto em material de tecido tumoral quanto em biópsia líquida.

Os relatos sobre taxas de positividade de HER2 variam amplamente em diferentes estudos. Em geral, hiperexpressão/positividade de HER2 em tumores de esôfago é mais comumente encontrada em AC (15%-30%) do que em CEC (5%-13%). Levando em consideração apenas os ACs, tal alteração é mais frequentemente encontrada em tumores de JEG do que em lesões que acometem outras porções do estômago^{17,18}.

7. TRATAMENTO

7.1. Tratamento endoscópico

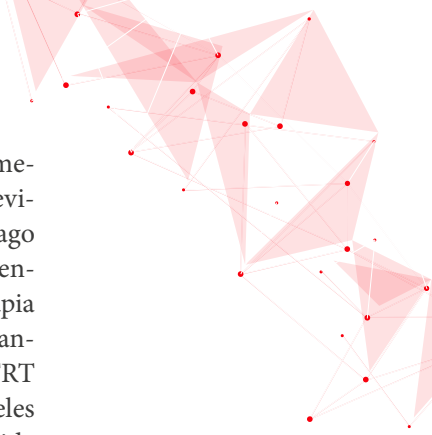
As atuais diretrizes para o tratamento do CE inicial recomendam a ressecção endoscópica para tumores Tis e T1a que não apresentam evidência de metástase linfonodal, invasão linfovascular ou baixa diferenciação morfológica, independentemente do subtipo histológico. Avaliação retrospectiva envolvendo pacientes com tumores precoces tratados com terapia endoscópica ou cirurgia demonstrou sobrevida câncer específica semelhante nas duas populações¹⁹. Levando em consideração a alta morbidade cirúrgica relacionada às esofagectomias (aproximadamente 50%) em comparação à terapia endoscópica (1,5% a 3%), a maior parte dos *guidelines* tem se posicionado favoravelmente a essa modalidade de tratamento nesse contexto^{5,11}. Outras opções de tratamento local conservador compreendem ablação por radiofrequência, terapia fotodinâmica e braquiterapia associada ou não à radioterapia²⁰.

7.2. Tratamento multimodal da doença localmente avançada

Diferentes abordagens para o tratamento dos tumores de esôfago emergiram ao longo dos últimos anos. A ausência de estudos comparando diferentes estratégias torna a individualização da conduta e sua discussão em grupos multidisciplinares de extrema importância para a escolha do tratamento com maior chance de desfecho positivo, para cada caso. Localização do tumor, estadiamento locorregional, subtipo histológico, performance do paciente, tempo de acesso a diferentes modalidades de tratamento (principalmente no sistema público de saúde) e estado nutricional do paciente são variáveis a serem ponderadas na escolha da melhor estratégia. Acompanhamento nutricional deve ser iniciado o mais precocemente possível, visto o alto risco nutricional desses indivíduos, seja pela doença, seja pelo próprio tratamento.

Não existe definição de tratamento padrão para tumores iniciais de esôfago. Lesões Tis ou T1a podem ser tratadas com terapias endoscópicas, como discutido no tópico anterior ou com esofagectomia. Os tumores localizados no terço superior do esôfago apresentam uma taxa de mortalidade cirúrgica importante e alguns estudos indicam que apresentam resultados semelhantes quando tratados com quimioterapia e radioterapia^{21,22}. Já para esôfago médio/baixo, a cirurgia *upfront* pode ser uma boa escolha. Em casos selecionados, a esofagectomia minimamente invasiva (via toracoscopia) pode ser considerada, desde que realizada em centro experiente e seguindo os mesmos princípios oncológicos da cirurgia padrão^{11,23}.

Em tumores localmente avançados (T3 e T4), a cirurgia exclusiva deixa de ser uma opção devido ao alto risco de ressecções com margens comprometidas. Nesse cenário, tratamento multimodal deve ser considerado, uma vez que,



além da possibilidade de *downstaging*, inúmeros estudos demonstraram menores taxas de recidiva de doença e melhores desfechos relacionados à sobrevida global. Devido à alta morbidade cirúrgica, indivíduos com CEC de esôfago cervical e/ou tumores T4b ou ainda aqueles sem performance para tratamento cirúrgico devem ser preferencialmente tratados com quimiorradioterapia (QTRT) definitiva. Segundo as principais diretrizes, CECs localmente avançados devem ser tratados preferencialmente com abordagem trimodal (QTRT seguida de cirurgia), objetivando resposta patológica completa. Para aqueles pacientes que foram tratados com quimiorradioterapia pré-operatória seguida de cirurgia e não obtiveram resposta patológica completa, o estudo CheckMate 577 mostra benefício da adição de nivolumabe adjuvante durante um ano, conforme explanado adiante. Já para pacientes portadores de AC, sobretudo da JEG, o tratamento quimioterápico pré-operatório deve ser considerado. Para essa população, o estudo ESOPEC, apresentado na plenária da ASCO de 2024, mostrou que o esquema quimioterápico FLOT perioperatório melhora a sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma de esôfago ressecável em comparação ao tratamento com quimiorradioterapia neoadjuvante aos moldes do estudo CROSS. As principais modalidades de tratamento serão discutidas nos tópicos a seguir:

Quimiorradioterapia definitiva

A QTRT definitiva é definida como o tratamento combinado e concomitante de quimioterapia sistêmica com a radioterapia com intenção curativa. O principal estudo que embasa essa modalidade de tratamento, o RTOG85-01, demonstrou a superioridade do tratamento combinado sobre o tratamento radioterápico exclusivo. Esse estudo comparou radioterapia exclusiva (64Gy) com a associação de quimioterapia (5-fluoracil – 5-FU – e cisplatina) concomitantes à radioterapia (50Gy) por cinco semanas consecutivas, seguidas de mais dois ciclos adicionais de quimioterapia. Encerrado precocemente devido a uma importante superioridade do braço experimental, o estudo demonstrou sobrevida mediana de 12,5 meses para QTRT *versus* 8,9 meses para radioterapia apenas ($p < 0.001$)²⁴. Esofagectomia de resgate deve ser discutida, sempre que factível, para pacientes com recidiva local pós-QTRT definitiva. Uma análise de estudos retrospectivos mostrou que, apesar de a esofagectomia de resgate apresentar taxas de morbimortalidade cirúrgica superiores em relação à cirurgia padrão, taxas de sobrevida em cinco anos podem chegar a 25%²⁵.

Quimiorradioterapia neoadjuvante (tratamento trimodal)

Inúmeros estudos envolvendo tratamento trimodal baseado em QTRT seguido de cirurgia para o CE foram realizados desde a publicação dos dados de eficácia do RTOG 85-01. Em sua maioria, constituídos de esquema quimioterápico baseado em associação de platina com uma fluoropirimidina. Esses estudos

acabaram por demonstrar ganhos em SLP, SG e taxa de resposta patológica completa (pRC) em comparação à cirurgia isolada. O *ChemoRadiotherapy for Esophageal Cancer followed by Surgery Study* (CROSS) foi o estudo que consolidou o tratamento trimodal no CE localmente avançado. Publicado em 2012, randomizou 366 pacientes entre QTRT neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel semanal por cinco semanas associada à radioterapia concomitante com 41.4Gy, dividida em 23 frações, seguida por cirurgia *versus* cirurgia isolada.

Pacientes com AC compreenderam 75% da população analisada pelo estudo, e em 22% e 26% dos pacientes analisados no grupo experimental e controle, respectivamente, o tumor estava localizado na JEG. Baixa toxicidade e ausência de impacto negativo significativo na qualidade de vida permitiram que 95% dos pacientes do grupo multimodal completassem o tratamento proposto. Taxas de ressecção R0 foram significativamente maiores no grupo experimental (92% *versus* 69%) bem como a SG mediana (49 meses *versus* 24 meses, $p = 0.003$) e SG em cinco anos (47% *versus* 34%). As diferenças nas taxas de sobrevida global foram mais pronunciadas nos pacientes com CEC (81 *versus* 21 meses) do que nos pacientes com AC (43 *versus* 27 meses), refletindo as maiores taxas de pRC nesse subtipo histológico. Além disso, o seguimento de longo prazo demonstrou que os pacientes do grupo experimental também tiveram menores taxas de recorrência locorregional e a distância. O estudo CROSS estabeleceu por muito tempo uma opção de tratamento para os pacientes com adenocarcinoma de esôfago localmente avançado. Em 2024, foi apresentado na plenária da ASCO o estudo ESOPEC, comparando quimioterapia perioperatória (protocolo FLOT) à quimiorradiação neoadjuvante (protocolo CROSS) em pacientes com adenocarcinoma de esôfago. As taxas de sobrevida global em três anos foram de 57,4% (IC de 95%; 50,1%-64%) para FLOT e 50,7% (IC de 95%; 43,5%-57,5%) para CROSS (HR: 0,70; IC de 95%; 0,53-0,92; $p=0,012$). Como conclusão do estudo, o ESOPEC mostrou que o esquema FLOT perioperatório melhora a sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma de esôfago ressecável em comparação ao CROSS neoadjuvante.

Estudos preliminares têm apontado algum papel para a associação de imunoterapia com QTRT neoadjuvante, especialmente em CEC, e estudos de fase III estão em andamento²⁶.

Quimioterapia perioperatória

O papel da quimioterapia perioperatória vem sendo fortemente estabelecido ao longo dos últimos anos, sobretudo para AC de esôfago distal e JEG localmente avançado. O melhor entendimento sobre a heterogeneidade da doença, principalmente no diz que respeito às diferentes histologias – escamosa e adenocarcinoma –, são em parte reflexo dos diferentes resultados encontrados em estudos clínicos que tentaram abordar da mesma maneira as diferentes histologias. À luz dos conhecimentos atuais, a maioria dos autores considera o AC

de esôfago distal e JEG entidade de comportamento semelhante ao câncer de estômago. Portanto, compartilham da mesma abordagem.

Baseado em tal raciocínio, estudo de fase III MAGIC *trial* incluiu pacientes com AC de esôfago distal (representados por 25% da amostra), JEG e estômago operáveis para receber três ciclos pré e pós-operatórios de ECF (epirrubicina, cisplatina e 5-FU) *versus* cirurgia apenas. Apesar do baixo compliance no braço experimental (apenas 42% dos pacientes completaram o tratamento), houve ganho em SLP (HR 0,66, IC = 95% 0,53-0,81, $p < 0.001$) e sobrevida global (HR 0,75, IC = 95% 0,60-0,93, $p = 0.009$) a favor da quimioterapia.

Ainda nesse cenário, um estudo multicêntrico francês avaliou o tratamento perioperatório com cisplatina e 5-FU *versus* cirurgia apenas em pacientes com tumores de esôfago distal, JEG ou estômago com estágio igual ou superior a II. Apesar da baixa aderência ao tratamento pós-operatório no braço experimental, ganho de sobrevida livre de progressão (34% *versus* 19%, $p = 0.003$, HR 0,65) e sobrevida global em cinco anos (38% *versus* 24%, $p = 0,02$, HR 0,69) favoreceram a abordagem perioperatória.

Mais recentemente, estudo alemão de fase II/III FLOT4 incluindo 706 pacientes com AC gástrico ou JEG com tumores $\geq cT2$ e/ou N+ avaliou superioridade de esquema *triplet* composto por 5-FU, oxaliplatina e docetaxel – FLOT (quatro ciclos pré-operatórios e quatro ciclos pós-operatórios) em comparação ao ECF/ECX (três ciclos pré-operatórios e pós-operatórios). O estudo demonstrou superioridade do esquema FLOT com benefício em sobrevida global (mediana de 35 *versus* 50 meses, HR = 0,77; IC de 95%: 0,63-0,94; $p = 0.012$) e sobrevida livre de doença (mediana de 18 *versus* 30 meses, HR = 0,75; IC de 95%: 0,62-0,91; $p = 0.004$). Apesar de morbidade cirúrgica semelhantes em ambos os braços, maior toxicidade sistêmica foi encontrada no braço do esquema FLOT, com maior incidência de diarreia e neutropenia graus três e quatro.

Diante de tais achados, a quimioterapia perioperatória se tornou opção sólida de tratamento para pacientes com AC de esôfago distal e JEG $\geq T2$ e/ou N+. Resultados contraditórios e pouca representatividade de tumores escamosos em estudos de quimioterapia perioperatória desfavorecem a utilização dessa abordagem para tais tumores.

Recentemente, o estudo de fase III NeoAEGIS randomizou pacientes com adenocarcinoma de esôfago ou JGE para receberem QT peri-operatória (a maioria recebeu esquema MAGIC-like e apenas 15% utilizaram FLOT) *versus* QTRT neoadjuvante aos moldes do estudo CROSS. Não houve diferença de SG entre os braços, apesar de ter ocorrido mais resposta patológica no braço que recebeu QTRT neoadjuvante²⁷. No entanto, este estudo não responde atualmente qual estratégia é melhor para os pacientes com adenocarcinoma de esôfago inferior ou JGE, visto que hoje o padrão de QT peri-operatória é com FLOT enquanto nivolumabe adjuvante melhora os desfechos após QTRT seguida de cirurgia.

Tratamento adjuvante

Apesar da escassez de dados acerca do benefício do tratamento adjuvante no tumor de esôfago operado primariamente, ou mesmo após exposição à QTRT neoadjuvante em pacientes que obtiveram pouca resposta, alguns *guidelines* sugerem considerar o tratamento quimioterápico adjuvante diante do prognóstico ruim e das altas taxas de recidiva local e a distância nesses pacientes.

Publicado recentemente, o Checkmate 577 demonstrou benefício da adição de tratamento adjuvante com nivolumabe por um ano após QTRT e cirurgia em pacientes com CE e JEG que não alcançaram resposta patológica completa. Nessa análise, a sobrevida livre de doença foi duas vezes maior no braço tratado com nivolumabe (22 *versus* 11 meses; HR 0.69, 95% CI 0.56-0.86), sem acréscimo significativo de efeitos colaterais graves ou altas taxas de descontinuação por toxicidade. Desde então, essa deve ser considerada a nova prática padrão para casos tratados aos moldes do estudo CROSS e que tiveram resposta patológica parcial.

Quimiorradioterapia adjuvante

A QTRT adjuvante constitui tema controverso. Não existem dados robustos disponíveis com CEC que permitam o emprego dessa modalidade de tratamento adjuvante para tal histologia. Um dos principais ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliou QTRT adjuvante em comparação à cirurgia apenas (INT 0116) incluiu apenas pacientes com AC de JEG e estômago. Tal estudo avaliou tratamento composto por um ciclo de 5-FU/leucovorina (LV) isolados, seguidos de QTRT concomitantes e finalizado por mais dois ciclos de quimioterapia apenas. Após seguimento de três anos, melhores desfechos foram encontrados no braço de pacientes tratados com QR, como sobrevida livre de doença (48% *versus* 31%) e sobrevida global (50% *versus* 41%), porém às custas de maior toxicidade. Apesar de o benefício ter se mantido após *follow-up* de dez anos, crítica se faz ao fato de apenas 10% dos pacientes incluídos no estudo terem recebido tratamento cirúrgico adequado, o que pode ter contribuído significativamente para os piores desfechos encontrados no grupo submetido à cirurgia apenas. Na prática clínica, esse esquema de tratamento tem sido reservado para pacientes com cirurgias R1/R2 ou poucos linfonodos ressecados²⁸.

7.3. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico dos pacientes com CE permanece sendo ponto fundamental do tratamento curativo e é constituído por esofagectomia, buscando ressecção R0 associada à linfadenectomia regional, e, devido à elevada complexidade técnica e à alta morbimortalidade, deve ser preferencialmente realizada em centros especializados. Até o momento, não existe consenso na literatura quanto à melhor via de abordagem (transtorácica

ou trans-hiatal), à melhor forma de abordagem (aberta, videotoracolaposcópica ou robótica), à localização preferencial da anastomose (cervical ou intratorácica) ou à extensão ideal da linfadenectomia (dois campos ou três campos). Não há descrição na literatura sobre o número adequado de linfonodos a serem ressecados, entretanto, algumas evidências relacionam melhor sobrevida a maiores extensões de linfadenectomia. Para adequado estadiamento e avaliação prognóstica, recomenda-se avaliação de um mínimo de 15 linfonodos.

7.4. Tratamento paliativo

O tratamento da doença metastática dos CEs carece de mais estudos que respeitem a heterogeneidade da doença. A partir da década de 1990, com o crescimento da incidência do AC, grande parte dos estudos passou a ser desenhada de maneira a incluir pacientes com tumores esofágicos, de JEG e estômago, independentemente de sua histologia. Enquanto há grande evidência científica sobre o tratamento dos ACs, há ainda muitas lacunas a serem preenchidas quanto ao tratamento do CEC metastático (menos representado nesses estudos). Diante desse fato e à luz dos conhecimentos quanto à semelhança molecular entre os ACs de esôfago distal/JEG e estômago, esses tumores acabam sendo tratados como entidade única no contexto paliativo. Baseados nisso, discutiremos o tratamento do AC de esôfago e JEG metastático em conjunto com o tratamento de AC de estômago em outro capítulo.

Estudos de fase II baseados em cisplatina e irinotecano, capecitabina e oxaliplatina e FOLFOX demonstraram benefício no tratamento do CEC metastático em primeira linha. Ainda nesse cenário, porém em pacientes com condição clínica desfavorável, paclitaxel em monoterapia demonstrou ser opção aceitável¹²⁹⁻³².

Felizmente, novas evidências surgiram nos últimos anos relacionadas ao tratamento do CEC de esôfago. Os resultados apresentados do estudo de fase III KEYNOTE 590 culminaram na mudança do tratamento padrão de primeira linha metastática dos tumores de esôfago, independentemente de sua histologia. Esse estudo randomizou 749 pacientes com CEC ou AC da JGE tipo I para receber 5-FU, cisplatina e pembrolizumabe *versus* a mesma quimioterapia com placebo. O estudo atingiu seus três objetivos primários. A SG mediana foi de 12,6 meses *versus* 9,8 meses para os pacientes com CE que receberam pembrolizumabe e placebo, respectivamente (HR = 0,72; p = 0,0006) e de 13,9 meses *versus* 8,8 meses para os pacientes com CE hiperexpressores de PDL-1 (CPS ≥ 10) (HR = 0,57; p < 0.0001). A população global do estudo também se beneficiou da adição de pembrolizumabe (SG mediana de 12,4 *versus* 9,8 meses; HR = 0,73; p < 0.0001). É importante enfatizar que neste estudo o ganho em sobrevida global em pacientes com CEC foi identificado apenas em pacientes com CPS ≥ 10³³.

Outro estudo de fase III que embasa o uso de imunoterapia combinada a quimioterapia na primeira linha é o Checkmate-648, que incluiu apenas pacientes com CEC de esôfago (independente da expressão de PD-L1). Este estudo contava com três braços: QT isolada (cisplatina e 5-FU), QT com nivolumabe e nivolumabe com ipilimumabe. Houve ganho de SG favorecendo a adição do nivolumabe quando comparado à QT (13,2 *versus* 10,7 meses, HR 0,74) na população como um todo e também nos pacientes com PD-L1 maior ou igual a 1% (15,4 *versus* 9,1 meses, HR 0,54). O braço de ipilimumabe com nivolumabe também foi superior à QT isolada em relação à SG, mas como os números favoreceram o braço da combinação de QT e nivolumabe, este se tornou o tratamento de escolha. Neste estudo, apenas o subgrupo de pacientes com tumores TPS ≥ 1 se beneficiaram do uso de imunoterapia. Desta forma, a utilização de pembrolizumabe está condicionada a um CPS ≥ 10 e a de nivolumabe a um TPS ≥ 1 , inclusive nas aprovações brasileiras para CEC de esôfago conforme a ANVISA.

Outros estudos com imunoterápicos ainda não aprovados no Brasil também apontam para benefício da adição de anti-PD1 à quimioterapia na primeira linha do CEC de esôfago, tais como camrelizumabe em combinação a cisplatina e paclitaxel (estudo chinês ESCORT-1), sintilimabe em combinação com 5-FU, cisplatina e paclitaxel (estudo ORIENT-15) e toripilimabe em combinação a cisplatina e paclitaxel (estudo JUPITER-6)³⁴⁻³⁶.

O estudo Attraction-3 comparou nivolumabe a um taxano em pacientes com CEC recorrente ou metastático que falharam a pelo menos uma linha de tratamento sistêmico (sem imunoterapia prévia). A SG foi superior no braço experimental (HR = 0,77; IC de 95%: 0,62-0,96; p = 0.0189), entretanto, não houve diferença em SLP e taxa de resposta (19,3 *versus* 21,5%). O perfil de toxicidade favoreceu o grupo que recebeu imunoterapia, e o benefício clínico se manteve independentemente da expressão de PD-L1³⁷. Pembrolizumabe também demonstrou benefício em segunda linha em pacientes com CPS > 10, com melhor perfil de tolerância e maior taxa de resposta, podendo, portando, ser considerado também uma opção nesse cenário³⁸.

Quimioterapias citotóxicas também foram avaliadas em paciente com CE previamente tratados. Gencitabina e vinorelbina (taxa de resposta 31,3 e taxa de controle de doença de 62,5%), bem como irinotecano, vinorelbina isolada, docetaxel e paclitaxel são opções aceitáveis nesse cenário^{39,40}.

Vale ressaltar que até quase 15% dos CECs de esôfago podem apresentar alterações genéticas acionáveis, tais como mutação em BRCA-1, BRCA-2, EGFR, HER-2 e fusões em ROS e ALK, entre outros⁴¹.

8. SEGUIMENTO

Não existe consenso sobre o melhor seguimento para os pacientes com CE, uma vez que não há evidências de que acompanhamentos mais estreitos modifiquem a sobrevida desses pacientes. Especial atenção deve ser dada a pacientes submetidos a tratamentos endoscópicos ou QTRT, situação na qual tratamentos de resgate poderiam ser empregados. Levando em consideração que aproximadamente 95% das recidivas ocorrem nos primeiros dois anos de seguimento, o *guideline* da NCCN sugere acompanhamento endoscópico a cada três a seis meses nos primeiros dois anos, semestral no terceiro ano e, depois, com intervalos individualizados. Para pacientes com estágio II a III, sugere-se acompanhamento radiológico com tomografias semestrais também nos primeiros dois anos⁵.

REFERÊNCIAS

1. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1415-25.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends--an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27.
3. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal Carcinoma. *N Engl J Med*. Dec 25;371(26):2499-509.
4. Mao W-M, Zheng W-H, Ling Z-Q. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2461-6.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Acessado em: 2021 mai 8. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf>.
6. Kim J, Bowlby R, Mungall AJ et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169-75.
7. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(8):830-87.
8. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M et al. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Ann Surg*. 2000;232(3):353-61.
9. World Health Organization (WHO). Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes, module 3. [Internet] Acesso em: 3 set 2024. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf>.
10. National Cancer Institute (NCI). Esophageal Cancer Screening (PDQ*) – Health Professional Version. [Internet] Acesso em: 3 set 2024. Disponível em: <www.cancer.gov/types/esophageal/hp/esophageal-screening-pdq#_28>.
11. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v50-v57.
12. Schreurs LMA, Busz DM, Paardekooper GMRM et al. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on computed tomography defined target volumes in radiation treatment planning of esophageal cancer: reduction in geographic misses with equal inter-observer variability: PET/CT improves esophageal target definition. *Dis Esophagus*. 2010;23(6):493-501.
13. Barber TW, Duong CP, Leong T et al. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med*. 2012 Jun 1;53(6):864-71.
14. Cheze-Le Rest C, Metges J-P, Teyton P et al. Prognostic value of initial fluorodeoxyglucose-PET in esophageal cancer: a prospective study. *Nucl Med Commun*. 2008;29(7):628-35.
15. Shimodaira Y, Slack RS, Harada K et al. Utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of regional lymph nodes that are proximal to and far from the primary distal esophageal carcinoma. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(45):79356-65.
16. Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.
17. Dreilich M, Wanders A, Brattström D et al. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus*. 2006;19(4):224-31.

18. Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J et al. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1868-73.
19. Das A, Singh V, Fleischer DE et al. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1340-5.
20. Akagi Y, Hirokawa Y, Kagemoto M et al. Optimum fractionation for high-dose-rate endoesophageal brachytherapy following external irradiation of early stage esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Feb 1;43(3):525-30.
21. Abunasa H, Lewis S, Beggs L et al. Predictors of operative death after oesophagectomy for carcinoma. *Br J Surg*. 2005;92(8):1029-33.
22. Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1160-8.
23. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA et al. Minimally Invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME Trial. *Ann Surg*. 2017;266(2):232-6.
24. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama*. 1999 May 5;281(17):1623-7.
25. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy: A Model to Predict Long-term Survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644-58.
26. Testa U, Castelli G, Pelosi E. The molecular characterization of genetic abnormalities in esophageal squamous cell carcinoma may foster the development of targeted therapies. *Curr Oncol*. 2023;30(1):610-40.
27. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol) (NCT01726452). *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl.15):4004.
28. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
29. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3494-501.
30. Kim M, Keam B, Kim T-M et al. Phase II study of irinotecan and cisplatin combination chemotherapy in metastatic, unresectable esophageal cancer. *Cancer Res Treat*. 2017 Apr 15;49(2):416-22.
31. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(5):898-902.
32. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-57.
33. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [published correction appears in *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1874.
34. Luo H, Lu J, Bai Y et al; ESCORT-1st Investigators. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(10):916-25.
35. Lu Z, Wang J, Shu Y et al; ORIENT-15 study group. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2022;377:e068714.
36. Wang ZX, Cui C, Yao J et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naive, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022;40(3):277-88.
37. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-17.
38. Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4138-48.
39. Burkart C, Bokemeyer C, Klump B et al. A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer Res*. 2007;27(4C):2845-8.
40. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Annals Oncol*. 2004;15(6):955-9.
41. Zou B, Guo D, Kong P et al. Integrative genomic analyses of 1,145 patient samples reveal new biomarkers in esophageal squamous cell carcinoma. *Front Mol Biosci*. 2022;8:792779.

Capítulo 2

Câncer de estômago

1. INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de estômago está entre as principais causas de morte por neoplasias no mundo. De distribuição bastante heterogênea, possui maior prevalência em países do leste asiático, leste europeu e América do Sul¹. O número estimado de casos novos de câncer de estômago para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 21.480 casos, sendo 13.340 casos em homens e 8.140 casos em mulheres. Ocupa a quinta posição entre os tipos de câncer mais frequentes².

Inúmeros fatores de risco vêm sendo implicados na patogênese dessa neoplasia. Obesidade, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, dieta rica em sal e em componentes nitrosos (como embutidos e defumados) e pobre em frutas cítricas (vitamina C e A), cirurgia gástrica prévia e infecção por Epstein-Barr vírus (EBV) e *Helicobacter pylori* estão entre os principais fatores de risco modificáveis. Considerada “carcinógeno do grupo 1” pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção do *H. pylori* está para o câncer gástrico assim como o cigarro está para o câncer de pulmão. Essa infecção de alta prevalência na população mundial, podendo estar presente em 50% a 90% dos indivíduos, a depender de sua região geográfica, pode estar relacionada a até 75% dos tumores distais³. Gênero masculino, anemia perniciosa/gastrite atrófica, tipo sanguíneo A, pólipos gástricos e histórico de úlcera gástrica também aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de estômago ao longo da vida⁴.

A maior parte dos cânceres de estômago surge de maneira esporádica. Predisposição genética é responsável por uma porção bastante pequena dos casos (1%-3%), entretanto sua ocorrência pode fazer parte de diversas síndromes genéticas, tais como: polipose adenomatosa familiar, câncer color-retal hereditário não polipoide, síndrome de Peutz-Jeghers, adenocarcinoma gástrico, polipose proximal do estômago (GAPPS) e, sobretudo, câncer gástrico difuso hereditário (CGDH). A CGDH é uma síndrome de herança autossômica dominante com alta penetrância, gerando um risco cumulativo de adenocarcinoma de estômago avançado de 40% a 67% em homens e 60% a 83% em mulheres, com pico de incidência mais precoce que o habitual (38 anos). Uma porção significativa dos pacientes (30% a 50%) possui mutação germinativa no gene CDH1, o que gera perda da expressão da E-caderina, proteína de superfície celular responsável por conexões intracelulares e manutenção da organização tissular do epitélio. Para esses pacientes, a indicação de gastrectomia total profilática deve ser discutida⁵. Assim como na CGDH, pacientes portadores de polimorfismo do gene IL-1B também possuem risco aumentado de câncer de estômago, uma vez que ele atua diretamente na resposta imune à infecção por *H. pylori*⁶.

2. PATOGÊNESE

O adenocarcinoma gástrico é o principal tipo histológico das neoplasias gástricas (cerca de 90%) e se apresenta em dois subtipos histológicos com características distintas:

Difuso: geralmente descrito pela presença de células em anel de sinete, ocorre em pacientes mais jovens, com distribuição homogênea entre homens e mulheres. Possui comportamento mais agressivo e com maior tendência à metastização e à infiltração da parede gástrica. Não apresenta uma cascata clara de eventos ao longo de seu desenvolvimento, surgindo do epitélio gástrico normal. Sua patogênese está relacionada à perda da expressão de E-caderina por mutação no gene CDH1, tanto nas formas esporádicas quanto familiares. Raramente está associado à infecção pelo *H. pylori*⁷.

Intestinal: geralmente bem diferenciado e esporádico, é mais comum em homens, idosos e em áreas de maior incidência da doença. Sua ocorrência possui forte relação com fatores ambientais, como álcool, tabaco e dieta, mas sobretudo com infecção por *H. pylori*. Ao contrário do subtipo difuso, o adenocarcinoma de subtipo intestinal apresenta uma cascata de carcinogênese bem definida (figura 1)⁷.

Figura1 – Cascata de eventos no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico intestinal



Mais recentemente, uma nova classificação, baseada nas características moleculares dos tumores gástricos, foi proposta pela The Cancer Genomic Atlas Research Network (TCGA) com o objetivo de agrupá-los em diferentes grupos prognósticos, características e comportamento biológico, além de identificar possíveis alvos terapêuticos. Os tumores gástricos foram subdivididos em quatro subtipos moleculares (figura 2):

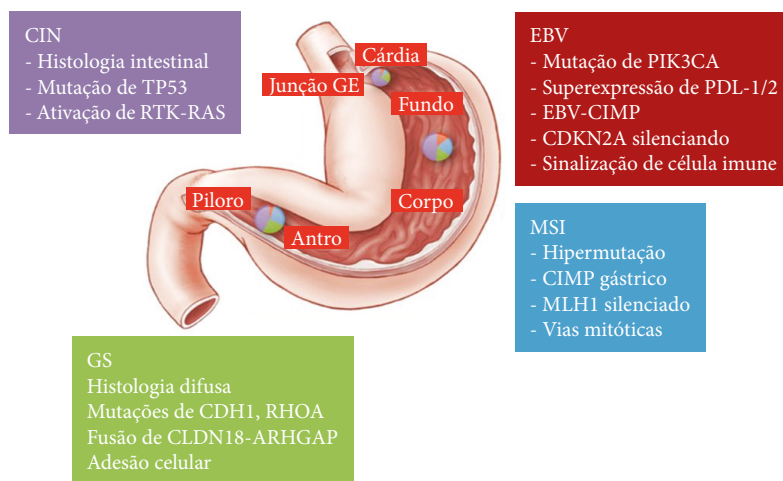
Epstein-Barr vírus (EBV) positivo (9%): com frequente hipermetilação do DNA. Frequentemente hiperexpressam PD-L1/2;

Tumores com microssatélites instáveis (22%): caracterizados pela presença de hipermutações e frequente silenciamento do MLH1;

Tumores com genoma estável (GS): caracterizado pela histologia difusa e frequente presença de mutação de CDH1. Representam aproximadamente 20% dos tumores gástricos;

Tumores com instabilidade cromossômica (CIN): cerca de 50% dos tumores. Presente principalmente em JEG e tumores de histologia intestinal. Frequentemente apresentam mutação do p53, aneuploidia e amplificação dos receptores de tirosina quinase⁸.

Figura 2 – Diferentes subtipos moleculares e sua distribuição em cada porção do órgão (retirado de TCGA. Nature, 2017)



3. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O câncer gástrico geralmente se apresenta com sintomas pouco específicos, o que muitas vezes acaba por postergar o diagnóstico. A presença de sintomas dispépticos persistentes e/ou associados a sintomas de gravidade, como perda ponderal, plenitude pós-prandial, dor abdominal epigástrica, melena e anemia ferropriva, devem levar à suspeição para tal patologia. O exame físico raramente contribui para o diagnóstico, entretanto, a presença de linfonodo supraclavicular esquerdo (Virchow), nódulo periumbilical (sister Mary Joseph), linfonodo axilar esquerdo (Irish), massa anexial (Krukenberg) ou ascite pode ocorrer na doença avançada.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o melhor método para realização do diagnóstico. Além de propiciar a coleta de material para confirmação histopatológica, a EDA permite também a localização do epicentro da lesão primária. A presença de linite plástica, caracterizada pela infiltração transmural difusa da parede gástrica, pode dificultar o diagnóstico. A perda da distensibilidade do órgão durante a realização do exame deve levar à suspeição diagnóstica. Lesões

envolvendo a junção esofagogástrica (JEG) com epicentro a não mais de 2cm desta são estadiadas como tumor de esôfago; já aquelas com epicentro a mais de 2cm no estômago proximal são classificadas como tumor de estômago.

O estadiamento do câncer gástrico deve incluir, além da EDA, tomografias de tórax, abdômen e pelve. A ultrassonografia endoscópica deve ser fortemente considerada em pacientes sem evidência de metástases a distância para confirmação do estadiamento locorregional (sobretudo em paciente $\leq T2N0$), já que possui maior acurácia na identificação de linfonodos malignos regionais que a tomografia, o que poderia impactar a indicação ou não de tratamento neoadjuvante. O uso de PET-CT tem especial importância em pacientes com doença localmente avançada (cT3-T4 ou linfonodo regional suspeito) sem metástases nos exames de imagem. Entretanto, é importante salientar sua baixa acurácia para tumores com células em anel de sinete ou do tipo difuso, tumores mucinosos e/ou na avaliação de acometimento peritoneal. Laparoscopia com lavado peritoneal deve ser realizada em pacientes com estádios clínicos avançados (cT3 e cT4) sem sinais de acometimento secundário, sobretudo naqueles com perspectiva de tratamento neoadjuvante. Estudos sugerem que a laparoscopia pode mudar em até 40% dos estadiamentos e, portanto, a programação cirúrgica dos pacientes com doença localmente avançada^{9,10}. Marcadores tumorais como CEA, Ca 125, Ca 19-9 e Ca 72-4 podem estar alterados em pacientes com câncer gástrico, porém não possuem papel estabelecido na condução desses casos. Sua solicitação, portanto, não é recomendada pelos principais *guidelines* de manejo dessa neoplasia¹¹⁻¹³.

A classificação do estadiamento do câncer gástrico é feita por meio do TNM, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC), que, em sua última edição, incluiu as classificações c e yp para estadiamento clínico e cirúrgico após neoadjuvância, respectivamente (tabelas 1-4)¹⁴.

Tabela 1 – Classificação T, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Tumor primário (T)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a subserosa
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes

Tabela 2 – Classificação N, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Linfonodos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Metástase em um a dois linfonodos regionais
N2	Metástase em três a seis linfonodos regionais
N3a	Metástase em sete a 15 linfonodos regionais
N3b	Metástase em mais de 15 linfonodos regionais

Tabela 3 – Classificação M, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Metástase a distância (M)	
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 4 – Classificação patológica TNM, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	pT1	N0	M0
IB	pT1	pN1	M0
	pT2	pN0	M0
IIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
	pT3	pN0	M0
IIB	pT1	pN3	M0
	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1	M0
	pT4a	pN0	M0
IIIA	pT2	pN3	M0
	pT3/pT4a	pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
	pT4b	pN0	M0
IIIB	pT1/pT2	pN3b	M0
	pT3/pT4a	pN3a	M0
	pT4b	pN1/pN2	M0
			M0
IIIC	pT3/pT4a/pT4b	pN3b	M0
	pT4b	pN3a	M0
			M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. AVALIAÇÃO MOLECULAR

O conhecimento sobre o acúmulo de aberrações genéticas envolvidas na carcinogênese do câncer gástrico, como alterações na reparação do DNA, expressão de fatores de crescimento e receptores, bem como perda da estabilidade genômica, tem ganhado cada vez mais importância por permitir a melhor caracterização molecular da doença, com impacto na caracterização prognóstica e no tratamento. A avaliação molecular do câncer gástrico avançado deve envolver pesquisa de hiperexpressão/amplificação de HER2, instabilidade de microssatélite (MSI-H)/deficiência de enzimas de reparo (dMMR), expressão de PD-L1 e fusão nos genes NTRK por meio de imuno-histoquímica, FISH, PCR ou, quando disponível, sequenciamento genético de última geração. Até o momento, tais achados possuem impacto quase que exclusivamente sobre o tratamento da doença metastática, cenário no qual se recomenda a sua pesquisa. Pacientes com instabilidade de microssatélite, independentemente do seu estadiamento, devem ser encorajados a realizar avaliação oncogenética¹¹.

A hiperexpressão/amplificação de HER2 é encontrada em 12%-23% dos pacientes, sendo mais comum em histologia intestinal, tumores mais bem diferenciados e/ou tumores de JEG. Seu impacto sobre o prognóstico é incerto, apesar de influenciar na escolha do tratamento, uma vez que pacientes HER2 positivo devem receber quimioterapia com trastuzumabe em primeira linha paliativa^{11,15}. A avaliação do PD-L1 por meio do score CPS também possui impacto sobre o tratamento. A relação entre MSI e prognóstico ainda não está claramente estabelecida, entretanto a maior parte dos estudos associa MSI a um comportamento de doença menos agressivo, com reflexo em estadiamentos TNM mais baixos e redução do risco de mortalidade em até 37% quando comparados aos tumores MSS¹⁶⁻¹⁸.

5. TRATAMENTO

A melhor estratégia de tratamento deve ser definida em discussão multidisciplinar envolvendo oncologia clínica, cirurgia oncológica e radioterapia. Acompanhamento nutricional ao longo de todo o processo de tratamento possui extrema importância, visto o alto risco nutricional dessa população de pacientes. Aqueles com perspectiva de gastrectomia subtotal devem receber tratamento para erradicação do *H. pylori*.

Pacientes sem evidência de doença metastática ao estadiamento inicial devem ter a ressecção cirúrgica como ponto central do tratamento, associado à quimioterapia perioperatória, adjuvante ou quimiorradioterapia. Exceção se faz para pacientes candidatos à ressecção endoscópica, desde que em centros com boa experiência na técnica. São eles: pacientes com lesões Tis ou T1a com

alta probabilidade de ressecção em bloco, desde que sem invasão angiolinfática, histologia intestinal e até 2cm (sem ulceração) ou 1cm (em lesões ulceradas). Tais pacientes podem ser tratados endoscopicamente¹⁹.

Gastrectomia com linfadenectomia ampliada D2 é a cirurgia *standard* para o tratamento de tumores estágio II/III. Gastrectomia total é indicada para tumores localizados na porção inicial do órgão ou tumores com infiltração difusa. Pacientes com lesões nos dois terços distais do estômago devem preferencialmente ser submetidos à gastrectomia subtotal, desde que a margem de ressecção de 3cm para tumores Borrmann I a III ou 5cm para os demais seja factível. Idealmente, deve ser ressecado um mínimo de 15 linfonodos para o adequado estadiamento patológico^{20,21}.

5.1. Tratamento da doença localizada ($\geq$ cT2 e/ou $\geq$ N+)

O tratamento perioperatório se tornou a primeira escolha desde a apresentação dos resultados do estudo de fase III FLOT4. A abordagem perioperatória tem como principais argumentos possibilitar uma melhor adesão ao tratamento, potencial de *downstaging*, menor toxicidade quando comparada ao tratamento exclusivamente adjuvante, tratamento precoce da doença micrometastática e avaliação da sensibilidade do tumor. Ainda assim, a abordagem cirúrgica primária seguida de tratamento adjuvante permanece como estratégia aceitável, sobretudo em pacientes com doenças iniciais não *bulky*, sem acometimento nodal clinicamente detectável ou sem performance para esquema terapêutico adequado. Para definição da melhor estratégia de tratamento, reforçamos a importância de discussões multidisciplinares com o objetivo de individualizar a melhor estratégia para cada paciente.

5.2. Tratamento perioperatório

Três grandes estudos randomizados comparando abordagem neoadjuvante com cirurgia exclusiva demonstraram eficácia em ganho de sobrevida com a primeira estratégia. O primeiro e maior deles, o MAGIC *trial*, incluiu 503 indivíduos (destes, 74% com neoplasia de estômago, 15% de JEG e 11% de esôfago distal). Os pacientes foram randomizados para receber quimioterapia perioperatória (três ciclos pré-operatórios e três ciclos pós-operatórios contendo epirrubicina, cisplatina e fluoracil – ECF) ou cirurgia apenas. Apesar de apenas 42% dos pacientes incluídos no braço da quimioterapia perioperatória terem concluído o tratamento conforme o protocolo, tal braço obteve benefício significativo em sobrevida global (HR = 0,75; IC 95% 0,60-0,93; p = 0.009) e sobrevida livre de recidiva (HR = 0,66; IC de 95%: 0,53-0,81; p < 0.001), com sobrevida de 36% em cinco anos no grupo do tratamento perioperatório *versus* 23% no braço da cirurgia isolada, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois braços quanto à morbidade cirúrgica²².



No estudo francês FNCLCC ACCORD, que avaliou quimioterapia perioperatória baseada em cisplatina e fluoracil em comparação à cirurgia isolada, também não houve aumento da morbidade cirúrgica. Após *follow-up* de aproximadamente seis anos, redução do risco de recorrência (sobrevida livre de doença em cinco anos de 34% *versus* 19%, $p = 0.003$) e óbito (SG em cinco anos de 38% *versus* 24%, $p = 0.02$) favoreceram o grupo exposto à quimioterapia. Baseado nesse estudo, tratamentos com *doublet* de fluoropirimidina e cisplatina (como FOLFOX, por exemplo) são considerados esquemas aceitáveis, sobretudo para pacientes sem performance para esquema *triplet*²³.

Mais recentemente, resultados do estudo alemão de fase II/III (FLOT4) foram apresentados. Em sua fase III, 706 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou JEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+ foram randomizados para avaliação de possível superioridade de esquema *triplet*, composto por 5-fluorouracil, oxaliplatina e docetaxel (quatro ciclos pré-operatórios e quatro ciclos pós-operatórios) em comparação ao ECF/ECX (três ciclos pré e pós-operatórios). O estudo demonstrou a superioridade do esquema FLOT com ganho em sobrevida global (mediana de 35 *versus* 50 meses, HR = 0,77; IC de 95%: 0,63-0,94; $p = 0.012$) e sobrevida livre de doença (mediana de 18 *versus* 30 meses, HR0 = 0,75; IC de 95%: 0,62-0,91; $p = 0,004$). Apesar de morbidade cirúrgica semelhante em ambos os braços, maior toxicidade sistêmica foi encontrada no braço do esquema FLOT, com maior incidência de diarreia e neutropenia graus três e quatro^{24,25}. Desde sua apresentação, o esquema FLOT se tornou o esquema padrão de escolha para pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico ou JEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+ com bom performance, candidatos a tratamento perioperatório com esquema *triplet*.

No ano de 2020, dois estudos avaliando incorporação de novas drogas no cenário neoadjuvante tiveram seus resultados apresentados na ASCO. O primeiro deles, o estudo de fase II PETRARCA avaliou a inclusão de trastuzumabe e pertuzumabe ao esquema FLOT em comparação ao esquema *triplet* isolado em pacientes HER2 positivo. Apesar de resultar maiores taxas de resposta patológica completa (35% *versus* 12%; $p = 0.02$), isso não se traduziu em ganho de sobrevida global ou livre de progressão²⁶. Já o estudo RAMSES, também de fase II, avaliou a adição de ramucirumabe ao esquema FLOT. Os dados apresentados evidenciam maiores taxas de ressecções R0 nos pacientes do braço experimental (97% *versus* 83%; $p = 0.0049$). Melhorou significativamente as taxas de ressecção R0 e prolongou ligeiramente a SLD, sem impacto na sobrevida global²⁷.

Apesar dos dados negativos de dois estudos que avaliaram a adição de imunoterapia peri-operatória (ATTRACTION-5 e KEYNOTE-585), dados preliminares dos estudos DANTE e MATTERHORN, com atezolizumabe e durvalumab, respectivamente, descrevem aumento de taxa de resposta patológica completa e resposta patológica maior com o acréscimo de inibidores

de *checkpoint* imunológicos, especialmente para pacientes com tumores demonstrando maior expressão de PD-L1^{28,29}.

5.3. Tratamento adjuvante

O tratamento adjuvante deve ser indicado para pacientes submetidos primariamente à cirurgia com potencial curativo e que tenham estadiamento patológico $\geq T3$ e/ou N+ ou pT2 com linfadenectomia D0 ou D1. Não há consenso sobre a melhor estratégia adjuvante.

Quimioterapia adjuvante

Inúmeros estudos avaliaram o papel da quimioterapia adjuvante com diferentes esquemas de tratamento. Devido à grande heterogeneidade dos resultados, diversas meta-análises foram realizadas em busca de esclarecer a melhor abordagem a ser utilizada em pacientes operados primariamente e, em sua maioria, evidenciam redução do risco de morte em pacientes que receberam tratamento adjuvante quando comparados com cirurgia apenas. Entretanto, tais estudos não esclarecem qual o melhor esquema de tratamento quimioterápico a ser utilizado^{30,31}.

Esquema amplamente utilizado nesse contexto, capecitabina + oxaliplatina (CAPOX), possui embasamento no estudo CLASSIC, que randomizou 1.035 pacientes com adenocarcinoma gástrico estágio II-IIIb para receber quimioterapia adjuvante com esquema CAPOX por oito ciclos após ressecção a D2 ou cirurgia seguida de observação. Apesar de apenas 67% dos pacientes no braço da quimioterapia terem concluído o tratamento previsto no protocolo, o tratamento quimioterápico foi associado a significativo benefício em sobrevida livre de doença em três anos (74% *versus* 59%). Após cinco anos de *follow-up*, benefício estatisticamente significativo em SG foi alcançado, consolidando o esquema como opção terapêutica para esses pacientes (SG em cinco anos 78% *versus* 69%, HR 0,66, 95% IC 0.51-0.8)^{32,33}.

Quimiorradioterapia adjuvante

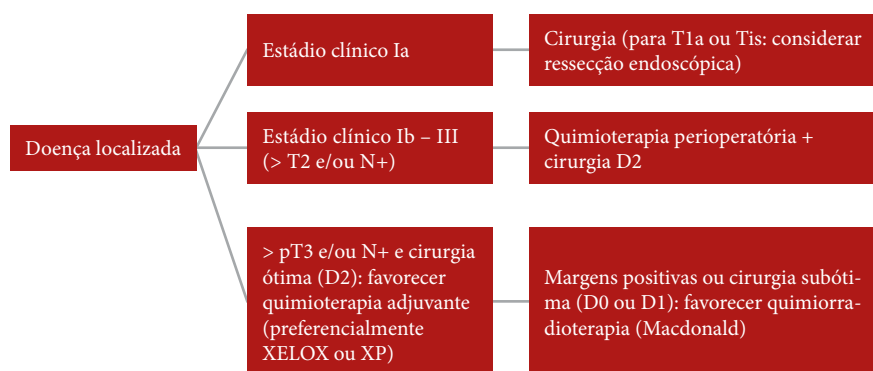
A quimiorradioterapia (QTRT) adjuvante permanece sendo tema controverso. O entendimento sobre o alto risco de recorrência local em pacientes com doença ressecada (sobretudo em pacientes com cirurgia R1/R2 ou linfadenectomia D0 ou D1) motivou a busca por tratamentos que aumentassem o controle locorregional.

Um dos principais ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliou QTRT adjuvante em comparação à cirurgia apenas (INT 0116), publicado por MacDonald *et al.*, avaliou tratamento composto por um ciclo de 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) isolados, seguidos de QTRT concomitantes e finalizado por mais dois ciclos de quimioterapia apenas. Após seguimento de três anos, melhores desfechos foram encontrados no braço de pacientes tratados

com QTRT, como sobrevida livre de doença (48% *versus* 31%) e sobrevida global (50% *versus* 41%), às custas de maior toxicidade. Apesar de o benefício ter se mantido após *follow-up* de dez anos, crítica se faz ao fato de apenas 10% dos pacientes incluídos no estudo terem recebido tratamento cirúrgico adequado, o que pode ter contribuído significativamente para os piores desfechos encontrados no grupo submetido à cirurgia apenas. Na prática clínica, esse esquema de tratamento tem sido reservado para pacientes com cirurgias R1/R2 ou poucos linfonodos ressecados^{34,35}.

Com similar relevância, o estudo ARTIST comparou QTRT adjuvante com quimioterapia adjuvante em 458 pacientes com tumor gástrico submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2. Nele, foram comparados seis ciclos de quimioterapia adjuvante com capecitabina e cisplatina *versus* dois ciclos de quimioterapia com as mesmas drogas, seguidos de radioterapia em concomitância com capecitabina e mais dois ciclos de quimioterapia com capecitabina e cisplatina após. Não houve diferença estatística na sobrevida livre de progressão entre os dois braços, entretanto, na análise de subgrupo, pacientes com linfonodos positivos tratados com quimiorradioterapia adjuvante obtiveram melhores desfechos (SLP 77,5% *versus* 72,3% em três anos de seguimento)³⁶. Já o ARTIST II avaliou a adição da RT adjuvante à QT em indivíduos com ressecção tipo D2 e N+, além de comparar QT adjuvante com S-1 *versus* S-1 associado à oxaliplatina, mostrando que a RT não traz adição de benefício em relação a S-1 combinado a oxaliplatina e que ambas as estratégias são superiores ao uso de S-1 isolado³⁷.

Figura 8 – Sugestão de fluxograma para tratamento da doença localizada



Seguimento

O papel do seguimento dos pacientes com câncer gástrico submetidos a tratamento curativo permanece incerto, uma vez que parece não ter impacto na sobrevida de pacientes com recorrência de doença. De maneira geral, os principais *guidelines* sugerem acompanhamento clínico laboratorial a cada três a seis meses

nos primeiros dois anos, e a cada seis a 12 meses até o quinto ano de seguimento. Até o momento, não existe uma padronização sobre indicação ou periodicidade de realização de exames de imagem para esses pacientes, e, portanto, sua solicitação deve ser individualizada. É recomendada administração de vitamina B12 intramuscular para pacientes submetidos à gastrectomia total¹³.

5.4. Tratamento da doença avançada

Pacientes com doença irresssecável ou metastática devem receber tratamento sistêmico tão logo quanto possível. Meta-análise comparando quimioterapia *versus* suporte clínico comprovou benefício em sobrevida global e qualidade de vida para pacientes tratados preferencialmente com poliquimioterapia³⁸. Inúmeros estudos foram realizados em busca do melhor esquema de tratamento para esse contexto. Esquemas baseados em associação de fluoropirimidina e platina se consolidaram como principal escolha dos principais *guidelines* de tratamento de câncer de gástrico. Até o momento, não há evidência que suporte os esquemas *triplets* como primeira escolha, e sua prescrição deve ser individualizada, uma vez que, apesar de surtirem maiores taxas de resposta, acabam resultando em maior toxicidade.

Tratamento de primeira linha

O estudo de não inferioridade REAL-2 comparou diferentes combinações de epirrubicina (E) com oxaliplatina (O), cisplatina (C) ou 5-fluorouracil (F) em pacientes com câncer esofagogástrico metastático (EOX, ECF, ECX e EOF) e concluiu que capecitabina e oxaliplatina são tão efetivas quanto 5FU e cisplatina, respectivamente³⁹. Posterior meta-análise, incluindo este e outro importante estudo de fase III, o ML17032, mostrou que a combinação de capecitabina com oxaliplatina, em comparação com 5FU com cisplatina, está associada à maior taxa de resposta e SG. Diante disso, ambas as combinações são consideradas aceitáveis, e a escolha deve se basear no perfil do paciente e na facilidade de acesso ao tratamento⁴⁰. A escolha da melhor combinação sofreu influência também dos resultados de estudos de tratamento de doença localizada. Após publicação dos resultados de superioridade de FLOT *versus* ECF/ECX para tratamento perioperatório no adenocarcinoma de estômago e de não superioridade de quatro ciclos ECX *versus* dois ciclos de CF em QT neoadjuvante em adenocarcinoma de esôfago/JGE, cada vez mais é dada preferência a esquemas sem epirrubicina.

Esquemas baseados em irinotecano também possuem aplicação em primeira linha paliativa, sobretudo em pacientes que recaem logo após tratamento perioperatório/adjuvante contendo platina. O uso do esquema FOLFIRI é suportado por estudo de fase III, que o comparou com ECX e demonstrou resultados estatisticamente equivalentes com ambos os esquemas (SG 9,5 meses com FOLFIRI *versus* 9,7 meses com ECX; $p = 0.95$)⁴¹.



A incorporação de um taxano ao tratamento de primeira linha do câncer esofagógico foi avaliada no estudo v325, que comparou cisplatina e 5FU associado ou não a docetaxel (DCF). O protocolo DCF foi superior, com maior taxa de resposta (37% *versus* 25 %), tempo para progressão (5,6 *versus* 3,7 meses) e sobrevida em dois anos (18% *versus* 9%), porém às custas de maior toxicidade gastrointestinal e hematológica, exigindo inclusive suporte com G-CSF⁴². Em busca de melhor tolerância ao esquema DCF, estudo de fase II avaliou DCF modificado (docetaxel, 40mg/m² EV, no D1, cisplatina, 40mg/m² EV, no D3, 5-FU, 400mg/m² EV em *bolus*, no D1, leucovorin, 400mg/m² EV, no D1, e 5-FU, 2.000mg/m² EV IC, em 48h, a cada 14 dias), que se mostrou similar ao esquema padrão, porém com melhor tolerância. Dois estudos mais recentes avaliaram o papel do acréscimo do taxano ao regime de primeira linha. No GASTFOX, a realização de FLOT modificado levou a ganhos em termos de sobrevida global frente a FOLFOX (15,1 *vs.* 12,7 meses)⁴³. Em outro estudo, DOC-GC, a incorporação de docetaxel a regime com oxaliplatina e capecitabina ou 5-fluorouracil foi avaliada, não havendo ganhos em termos de sobrevida global⁴⁴. Assim sendo, hoje considera-se que esquemas de três drogas que incluem taxanos podem ser utilizados de maneira seletiva em pacientes quadroplo-negativos (sem expressão de HER2, PD-L1 ou claudina 18.2 e pMMR/MSS), especialmente de histologia tipo difuso e de boa condição clínica.

O uso de trastuzumabe em pacientes HER2 positivo foi avaliado por meio do estudo de fase III ToGA, que randomizou pacientes para receber cisplatina associada a 5FU ou capecitabina com ou sem trastuzumabe. A taxa de resposta foi maior nos pacientes que receberam trastuzumabe (47% *versus* 35%), bem como sobrevida global (13,8 *versus* 11,1 mês, HR 0,74, 95 % CI 0,61-0,91). Desde a apresentação desse estudo, trastuzumabe associado à quimioterapia se tornou tratamento padrão de primeira linha para pacientes HER2 3+ ou FISH positivo. Estudo similar avaliou o uso de trastuzumabe em associação ao esquema CAPOX, também com resultado positivo, consolidando também essa combinação⁴⁵.

O estudo Keynote-811 mostrou significativo aumento de taxa de resposta (73 *vs.* 60%), SLP (10,8 *vs.* 7,2 meses) e SG (20,5 *vs.* 15,6 meses) na população de pacientes com tumores CPS ≥ 1 ⁴⁶ para a adição de pembrolizumabe ao esquema de QT e trastuzumabe, tendo inclusive sido aprovado no Brasil para os pacientes HER2+ e CPS ≥ 1 .

A utilização de drogas anti-PD1, como pembrolizumabe e nivolumabe, pode ser opção no tratamento de primeira linha de pacientes selecionados com câncer esofagológico metastático. O estudo Keynote-062 avaliou a SG no tratamento de primeira linha do câncer de JEG e gástrico metastático com expressão tumoral de PD-L1, com escore CPS ≥ 1 , e demonstrou não inferioridade do pembrolizumabe em relação à quimioterapia (10,6 *versus* 11,1 meses, HR 0,91, 95 % CI 0,69-1,18), além de estar associado a menor toxicidade. Uma análise do subgrupo com CPS ≥ 10 mostrou um benefício clínico em

sobrevida, favorecendo o grupo da imunoterapia (17,4 *versus* 10,8 meses, HR 0,69, 95% CI 0,49-0,97). Entretanto, a taxa de resposta com pembrolizumabe isolado é baixa, além do fato de a droga ser de alto custo, tornando-se uma indicação de exceção. No mesmo estudo, não foi observado ganho de sobrevida com a associação de pembrolizumabe à quimioterapia *versus* quimioterapia isolada, mesmo no subgrupo com CPS ≥ 10 ⁴⁷. Contrariamente aos resultados do Keynote 062, dois estudos mostrando benefício com a associação de imunoterapia com quimioterapia em primeira linha de tratamento do câncer esôfago-gástrico foram recentemente divulgados. O Checkmate-649 comparou o uso de quimioterapia isolada (CAPOX/FOLFOX) ou em associação ao nivolumabe e evidenciou ganho de sobrevida global (SG 14,4 *versus* 11,1 meses), sobrevida livre de progressão (PFS 7,7 *versus* 6,0 meses), taxa de resposta (ORR 60 *versus* 45%) e duração de resposta (DOR 9,5 *versus* 7,0 meses) a favor da associação na população com CPS ≥ 5 , apesar de ter havido ganho também na população global (a imensa maioria dos pacientes com CPS positivo)⁴⁸. Já o ATTRACTION-04 não mostrou ganho de SG, possivelmente pelo alto índice de *crossover*, entretanto favoreceu a associação da imunoterapia com anti-PD1 em SLP (10,45 *versus* 8,34 meses), taxa de resposta (57,5 *versus* 47,8 meses) e duração de resposta (12,91 *versus* 8,67 meses). Esses resultados foram mais marcados em pacientes com PD-L1 no tecido tumoral positivo com escore CPS ≥ 5 ⁴⁹. A associação de nivolumabe à quimioterapia em primeira linha é aprovada em nosso país, independentemente do *status* do PD-L1, embora seu benefício, baseado em análises de subgrupo do Checkmate-649, é limitado a pacientes com CPS ≥ 5 . Aliás, atualização apresentada no ASCO GI 2022 aponta a inexistência de benefício da adição do nivolumabe na população com CPS <10 . A verdade é que o melhor *cutoff* de PD-L1 para definir benefício da adição de imunoterapia à QT de primeira linha ainda é desconhecido.

No entanto, como o estudo Checkmate-649 teve como desfecho primário a avaliação de SLP e de SG na população com CPS ≥ 5 , temos adotado na prática (e baseado em recomendações de importantes sociedades) o *cutoff* de 5 para indicar a adição de nivolumabe à QT.

Em 2023, tivemos a apresentação na plenária da ESMO virtual o estudo Keynote-859, que avaliou o papel da adição do pembrolizumabe à QT com 5-FU e cisplatina ou CAPOX. Houve ganho de SLP, SG (12,9 *versus* 11,5 meses, $p < 0,0001$) e taxa de resposta no braço que recebeu QT e pembrolizumabe⁵⁰. De maneira semelhante ao estudo com nivolumabe, o benefício da incorporação do pembrolizumabe parecer estar restrito ao grupo de pacientes com tumores como expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)⁵¹.

Outra importante novidade no tratamento de primeira linha do câncer gástrico ou de junção esofagogástrica foi a apresentação do estudo SPOTLIGHT na ASCO GI 2023, que investigou a eficácia da combinação de zolbetuximabe

(um anticorpo monoclonal anticlaudina 18.2, uma proteína de junção intercelular) e FOLFOX para pacientes com expressão moderada a forte em 75% ou mais das células tumorais na imuno-histoquímica, o que correspondia a 38% dos pacientes rastreados. O desfecho primário de SLP foi alcançado (10,6 *versus* 8,6 meses, $p=0,0066$) assim como o de SG mediana (18,2 *versus* 15,5 meses, $p=0,0053$), porém não houve ganho de taxa de resposta. Do ponto de vista de toxicidade, houve aumento de náusea e vômitos, especialmente no primeiro ciclo, mas que depois melhorou significativamente⁵².

Tais dados foram corroborados pelo estudo de fase III GLOW, estabelecendo o zolbetuximabe como importante droga-alvo a demonstrar benefício na população com câncer gástrico metastático hiperexpressor de claudina 18.2 em primeira linha⁵³.

Tratamento de segunda ou demais linhas

Inúmeros estudos mostraram eficácia de quimioterápicos citotóxicos em segunda linha, em monoterapia, tais como irinotecano, docetaxel e paclitaxel. Cabe destaque ao anticorpo monoclonal ramucirumabe, que também se mostrou eficaz na segunda linha. Sua aprovação de baseou em dois estudos de fase III. O primeiro deles, REGARD, avaliou o uso de ramucirumabe em monoterapia a cada duas semanas *versus* suporte clínico, demonstrando benefício discreto em SG com 5,2 *versus* 3,8 meses (HR = 0,776; $p = 0.047$). Houve ainda maior SLP, favorecendo ramucirumabe (HR = 0,483; IC de 95%: 0,376-0,620; $p < 0.0001$), sem aumento significativo de toxicidade⁵³. Já o estudo RAINBOW avaliou o uso de paclitaxel semanal associado ou não ao ramucirumabe. A combinação apresentou superioridade para taxa de resposta (28% *versus* 16%; $p = 0.0001$), SLP mediana de 4,4 *versus* 2,9 meses (HR = 0,635; $p < 0.0001$) e SG mediana de 9,6 *versus* 7,4 meses (HR = 0,807; $p = 0.017$)⁵⁴. Vale ressaltar que todos estes estudos de drogas avaliadas em segunda linha foram desenhados após falha a QT com fluoropirimidina e platina e, portanto, não sabemos o real benefício de tais drogas em segunda linha para pacientes que receberam na primeira linha QT e imunoterapia. O estudo de fase II RAMIRIS, que teve seus dados apresentados em 2020, comparou o uso de ramucirumabe associado ao FOLFIRI ou paclitaxel semanal. No subgrupo de pacientes expostos previamente a docetaxel, houve aumento significativo da sobrevida livre de progressão (4,6 vs. 2,1 meses), sem diferença em sobrevida global⁵⁵. Estudo de fase III para comprovar a hipótese encontra-se em andamento⁵⁴.

Vários estudos com diferentes moléculas falharam ao tentar demonstrar a eficácia da manutenção de bloqueio HER2 em pacientes previamente expostos a trastuzumabe em primeira linha⁵⁶⁻⁵⁸. É uma exceção o trastuzumabe-deruxtecan, avaliado no estudo de fase II Gastric – Destiny 01, cuja apresentação culminou na aprovação acelerada de seu uso em diferentes países. Essa droga demonstrou superioridade em relação à QT na segunda linha em taxa de resposta objetiva

(51% *versus* 14%; $p < 0.0001$) e SG (HR = 0,59; 12,5 *versus* 8,4 meses; $p = 0.009$)⁵⁹. No entanto, tal droga não está disponível em nosso país.

Por fim, disponível em terceira linha para pacientes com CPS > 1, o pembrolizumabe teve sua eficácia demonstrada em diferentes estudos nesse cenário. Entre eles, o Keynote 059 demonstrou taxa de resposta de 15% com mediana de duração de resposta de aproximadamente 16 meses em pacientes PD-L1 positivos, tratados previamente com pelo menos duas linhas de tratamento⁶⁰. Análises de eficácia deste e de outros estudos Keynote em tumores MSI-H ou dMMR levaram à aprovação do uso da droga a partir de segunda linha para pacientes com tal característica^{17,61,62}.

Em nosso país, também temos a opção de oferecer TAS-102 aos pacientes em terceira ou mais linha baseado nos dados do estudo de fase III TAGS, que mostrou ganho de SG global favorecendo TAS-102 *versus* placebo.

Recentemente, o larotrectinibe obteve aprovação em indicação agnóstica para tumores sólidos, com presença de fusão no gene NTRK, ao demonstrar elevadas taxas de resposta (75%) e prolongada duração de resposta (SLP em um ano de 55%). Ainda que extremamente rara em tumores gastroesofágicos, a pesquisa de tal fusão é sempre recomendada.

REFERÊNCIAS

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015;51(9):1164-87.
2. Brasil. Ministerio da Saude. Instituto Nacional do Cancer. Estimativa 2023: incidencia de cancer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2022.
3. Martel C, Georges D, Bray F et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-90.
4. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(4):633-49.
5. Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386-97.
6. Kamangar F, Cheng C, Abnet CC et al. Interleukin-1B Polymorphisms and Gastric Cancer Risk--A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Oct 1;15(10):1920-8.
7. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
8. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sept 11;513(7517):202-9.
9. Ikoma N, Blum M, Chiang Y-J et al. Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4332-7.
10. Carlotto JRM, Carlotto FM, Vesco Neto MD et al. Laparoscopia e lavado peritoneal no pre-operatorio do adenocarcinoma gástrico: podemos modificar a conduta? *Rev Colegio Bras Cir*. 2019;46(6):e20192314.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical guidelines in oncology [Internet]. NCCN. Acessado em: 2021 mai 8. Disponível em: <<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>>.
12. Kodama I, Koufukuji K, Kawabata S et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg*. 1995;80(1):45-8.
13. European Society for Medical Oncology (ESMO). Gastric Cancer Treatment Recommendations [Internet]. 2019. Acessado em: 2021 mai 9. Disponível em: <<https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2>>.
14. Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.

- 
15. Bang Y-J, Cutsem EV, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
 16. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-13.
 17. Muro K, Chung HC, Shankaran V et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.
 18. Shitara K, Ozguroğlu M, Bang Y-J et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jul 14;392(10142):123-33.
 19. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4490-8.
 20. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1999;230(2):170-8.
 21. McCulloch P, Nita ME, Kazi H et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2003. Acessado em: 2021 mai 9. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001964.pub2>>.
 22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [Internet]. Acessado em: 2021 mai 9. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa055531>>.
 23. Ychou M, Boige V, Pignon J-P et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21.
 24. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1697-708.
 25. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10184):1948-57.
 26. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4502.
 27. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Schmalenberger H et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II portion— A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 suppl):4501-4501.
 28. Lorenzen S, Götze TO, Thuss-Patience P et al. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results From the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(4):410-420.
 29. Janjigian YY et al. LBA73 Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study; *Annals of Oncology*, Volume 34, S1315 - S1316.
 30. Diaz-Nieto R, Orti-Rodriguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD008415.
 31. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2010;303(17):1729-37.
 32. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9813):315-21.
 33. Noh SH, Park SR, Yang H-K et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-96.
 34. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
 35. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-33.

36. Park SH, Sohn TS, Lee J et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3130-6.
37. Park SH, Zang DY, Han B et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15 suppl): 4001-4001.
38. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2010. Acessado em: 2021 mai 9. Disponível em: <<https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD004064.pub3>>.
39. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46.
40. Okines AFC, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1529-34.
41. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520-6.
42. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S 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;24(31):4991-7.
43. Zaanan A et al. LBA77 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD; *Annals of Oncology*, Volume 34, S1318
44. Ramaswamy A, Bhargava P, Dubashi B, et al. Docetaxel-oxaliplatin-capecitabine/5-fluorouracil (DOX/F) followed by docetaxel versus oxaliplatin-capecitabine/5-fluorouracil (CAPOX/FOLFOX) in HER2-negative advanced gastric cancers. *JNCI Cancer Spectr.* 2024;8(4):pkae054. doi:10.1093/jncics/pkae054.
45. Ryu M-H, Yoo C, Kim JG et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):482-8.
46. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10418):2197-2208. 46.
47. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Jama Oncol.* 2020;6(10):1571-80.
48. Moehler M, Shitara K, Garrido M et al. LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol.* 2020 Sep 1;31:S1191.
49. Boku N, Ryu M-H, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee K-W, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/ gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol.* 2019;30(2):250-8.
50. Rha SY, Wyrwicz LS, Weber PEY et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase III KEYNOTE-859 study. *Ann Oncol.* 2023;34(3):P319-P320.
51. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-1195.
52. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J et al. Zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin-18.2+ (CLDN18.2+) / HER2 locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Primary results from phase 3 SPOTLIGHT study. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.4):LBA292.
53. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-2141.
54. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9911):31-9.

55. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35.
56. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer.* 2022;165:48-57.
57. Satoh T, Xu R-H, Chung HC et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of her2-amplified advanced gastric cancer in asian populations: TyTAN - a randomized, Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039-49.
58. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640-53.
59. Makiyama A, Sagara K, Kawada J et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT). *J Clin Oncol.* 2018;36(15 suppl):4011-4011.
60. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30.
61. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *Jama Oncol.* 2018;4(5):e180013.
62. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.

Capítulo 3

Câncer de intestino delgado

1. INTRODUÇÃO

O câncer de intestino delgado (ID) é uma neoplasia rara que representa aproximadamente 2% dos tumores gastrointestinais. Fontes diferem quanto ao subtipo histológico mais comum, descrevendo o adenocarcinoma, que será aqui retratado, como a primeira ou segunda histologia mais prevalente. O adenocarcinoma de delgado acomete mais frequentemente homens com idade entre 50 e 70 anos. Os sintomas inespecíficos e a dificuldade envolvida no diagnóstico fazem com que importante fração dos pacientes seja diagnosticada já com doença avançada^{1,2}. O duodeno é a porção mais frequentemente acometida, seguida do jejuno e do íleo. Exceção se faz em pacientes com doença de Crohn, nos quais cerca de 70% das lesões acometem o íleo³. Tumores proximais aparentemente possuem pior prognóstico, possivelmente por se apresentarem como tumores menos diferenciados⁴. Do ponto de vista histológico, os adenocarcinomas de duodeno se dividem em subtipo pancreatobiliar e intestinal, sendo o primeiro mais frequente e associado a piores desfechos. Diferentemente dos adenocarcinomas colorretais, que, em sua maioria, possuem CK7 negativo e CK20 positivo, os adenocarcinomas de ID (AID) são frequentemente CK7 positivos e, mais raramente, CK20 positivos⁵. Perfil imuno-histoquímico varia conforme subtipo histológico: expressão de CDX2 (86% *versus* 21,3%) e MUC2 (74,4% *versus* 23,4%) são mais comuns no subtipo intestinal, enquanto o MUC1 (82,9% *versus* 53,5%) é mais comumente encontrado no subtipo pancreatobiliar⁶. Do ponto de vista molecular, avaliação genômica desses tumores demonstrou mutação de BRAF em 9,1% dos pacientes (destes, apenas 10% com a mutação V600E), mutações ERBB2/HER-2 em aproximadamente 8,2%, instabilidade dos microssatélites (MSI) em 7,6% e alta carga mutacional em 9,5%⁷.

A maior parte dos casos é de natureza esporádica, entretanto, algumas síndromes genéticas, como polipose adenomatosa familiar (FAP), câncer colorretal não polipoide hereditário (HNPCC), síndrome de Peutz-Jeghers e neoplasia endócrina múltipla (NEM1), estão associadas a maior risco para o desenvolvimento da doença. Pacientes com doença inflamatória intestinal (sobretudo doença de Crohn) e doença celíaca também possuem risco aumentado para câncer de ID¹. Tabagismo, etilismo, fatores dietéticos e obesidade já foram citados como possíveis fatores de risco, porém sua influência na patogênese do AID permanece controversa.

2. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Exames endoscópicos são fundamentais para o diagnóstico da maior parte das lesões de intestino delgado. Tumores de duodeno são facilmente acessados por meio da endoscopia digestiva alta, permitindo a coleta de material

para confirmação histopatológica, enquanto lesões da porção final do íleo podem ser acessadas por meio da colonoscopia. Há dificuldade quanto às lesões que não são alcançadas por tais exames endoscópicos. Para essas lesões, a cápsula endoscópica sem fio pode auxiliar o diagnóstico, uma vez que permite a visualização de todo o ID, possibilitando a identificação até mesmo de lesões pequenas, com índice de falso negativo aproximado de 19%. Sua maior limitação se dá ao fato de não permitir coleta de material para confirmação patológica e de ser contraindicada em lesões estenosantes, pelo risco de retenção da cápsula. A enteroscopia com duplo balão figura como alternativa à cápsula endoscópica sem fio, por permitir a realização de biópsias e implante de *stents* até mesmo em lesões em vias de suboclusão. Em pacientes com tumores de duodeno localizados, a ultrassonografia endoscópica pode auxiliar na avaliação locorregional, fornecendo maiores informações quanto à sua ressecabilidade e permitindo maior diferenciação entre lesões primárias do duodeno, ampola de Vater e pâncreas, principalmente quando localmente avançadas^{1,2}.

O estadiamento a distância é feito preferencialmente com tomografias de tórax, abdômen e pelve. A complementação das tomografias com contraste oral (duplo contraste) pode contribuir para a melhor caracterização da lesão. Marcadores tumorais, como CEA e Ca 19-9, costumam estar elevados em aproximadamente 40% dos casos, entretanto, devido à sua baixa especificidade, não devem ser usados para o diagnóstico^{1,2}.

Os tumores são classificados pela oitava edição TNM do American Joint Committee on Cancer⁸, descritos a seguir:

Tabela 1 – Classificação T, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Tumor primário (T)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor invade a lâmina própria
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a subserosa ou o tecido perimuscular não peritonizado (mesentério ou retroperitônio) sem penetrar a serosa
T4	Tumor invade e perfura o peritônio visceral ou invade estruturas e órgão adjacentes (incluindo outros seguimentos do ID, parede abdominal e mesentério ou retroperitônio por extensão > que 2cm)

Tabela 2 – Classificação N, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Linfonodos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Metástase em 1 a 2 linfonodos regionais
N2	Metástase em 3 ou mais linfonodos regionais

Tabela 3 – Classificação M, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Metástase a distância (M)	
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 4 – Classificação patológica TNM, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	Qualquer T	N1	M0
IIIB	Qualquer T	N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

3. TRATAMENTO

3.1. Tratamento cirúrgico da doença localizada

A ressecção cirúrgica com margens negativas associada à linfadenectomia é a base central do tratamento curativo do AID. Para lesões situadas na primeira e na segunda porção do duodeno, a duodenopancreatectomia é a cirurgia padrão. Lesões da terceira e quarta porções do duodeno, bem como de jejuno e íleo proximal, devem ser tratadas com ressecção segmentar com margens livres. Já para lesões de íleo distal, hemicolectomia direita é indicada. O real

benefício e a extensão adequada da linfadenectomia nesses tumores permanecem incertos. Os principais *guidelines* sobre a patologia recomendam fortemente linfadenectomia envolvendo no mínimo oito linfonodos para adequado estadiamento e avaliação prognóstica^{2,9}.

3.2. Tratamento adjuvante

Devido à ausência de estudos randomizados avaliando possível benefício do tratamento adjuvante para AID ressecados, sua indicação permanece controversa e se baseia principalmente em extrapolações de estudos de tumores colorretais e dados de análises retrospectivas. Estudo randomizado de fase III (BALLAD) encontra-se em andamento e busca responder qual é a melhor abordagem para pacientes submetidos a ressecção do tumor primário (fluoropirimidina associada ou não à oxaliplatina *versus* controle).

A exemplo das recomendações para tumores colorretais EII de alto risco, o *guideline* para manejo de AID mais recentemente publicado (NCCN) favorece quimioterapia com fluoropirimidina isolada ou em associação com oxaliplatina (FOLFOX, CAPOX, 5FU/LV ou capecitabina) para AID estágio patológico II de alto risco, representado por tumores T4, margens positivas ou exúguas, tumores perfurados ou amostra linfonodal insuficiente, desde que apresentem MSS/pMMR. Apesar disso, o mesmo *guideline* não exclui a possibilidade de observação exclusiva nesse cenário. Para tumores estágio IIa, sem critérios de mau prognóstico ou MSI-H/dMMR, seguimento exclusivo ou fluoropirimidina isolada são consideradas opções aceitáveis².

Tumores estágio III devem ser preferencialmente tratados com esquema *doublet* (fluoropirimidina + oxaliplatina) por seis meses. Levando em consideração o pior prognóstico dos tumores de delgado quando comparados aos tumores colorretais, não é recomendada extrapolação dos dados do IDEA (leia-se regimes mais curtos de tratamento) nesse contexto^{2,10}.

Doença irressecável ou metastática

Pacientes com doença localmente avançada primariamente irressecável podem ser submetidos a tratamento neoadjuvante com intenção de conversão. Pequeno estudo retrospectivo mostrou benefício para a maior parte dos pacientes expostos à quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante, alguns deles com manutenção do benefício por tempo prolongado¹¹. De maneira geral, tumores que se tornem ressecáveis ao longo do tratamento devem ter a possibilidade de cirurgia de resgate discutida em reunião multidisciplinar. Da mesma maneira, e a exemplo dos tumores colorretais, pacientes com doença metastática de baixo volume e passível de ressecção R0 parecem se beneficiar de metastasectomia. Portanto, essa abordagem também deve ser considerada no manejo desses casos^{12,13}. Citorredução deve ser discutida para pacientes com acometimento

peritoneal de baixo volume, sobretudo quando sincrônica. Entretanto, não há evidência que embase o uso de HIPEC como tratamento padrão para doença peritoneal, devendo sua discussão ser sempre individualizada^{1,2}.

Diversas análises retrospectivas sugerem o benefício do tratamento quimioterápico quando comparado ao suporte clínico exclusivo para pacientes com adenocarcinoma de intestino delgado metastático (AIDm). Taxas de resposta que variam entre 6%-50%, além de provável ganho em SLP e SG, foram observadas (seis meses *versus* um mês e nove a 19 meses *versus* dois a 13 meses, respectivamente)¹⁴⁻¹⁶. Não há esquema de tratamento sistêmico padrão AIDm. Maior evidência disponível envolve tratamentos baseados em fluoropirimida e oxaliplatina, o que os torna os esquemas mais amplamente utilizados em primeira linha.

Estudo de fase II que avaliou CAPOX em pacientes com AIDm demonstrou elevadas taxas de resposta (aproximadamente 50%) e mediana de SLP e SG de 11,8 e 20,4 meses, respectivamente¹⁷. Também de fase II, estudo chinês que avaliou o uso de FOLFOX demonstrou taxas de resposta, SLP e SG bastante parecidos ao CAPOX (48,5%, 7,8m e 15,2m, respectivamente)¹⁸. Esquema *triplet* CAPIRINOX em primeira linha foi avaliado em estudo de fase II, que reportou taxa de resposta de 37,5% (21%-56%; IC95%), SLP de 8,9 meses e SG de 13,4 meses¹⁹. Baseando-se nos resultados desse estudo e levando em consideração a menor toxicidade, a NCCN recomenda substituição do CAPIRINOX pelo esquema FOLFOXIRI quando há necessidade de tratamento mais intenso. A adição de bevacizumabe ao CAPOX/FOLFOX em primeira linha foi avaliada em estudo de fase II de braço único. Diante dos resultados bastante semelhantes aos encontrados em estudos que utilizaram apenas quimioterapia, a maior parte dos painéis de *experts* se posiciona de maneira desfavorável à sua incorporação ao tratamento até o momento^{20,21}.

É importante que pacientes que progridam à primeira linha de tratamento tenham o status MMR/MSI conhecido. No estudo de fase II Keynote-158, em pacientes com tumores não colorretais MSI-H/dMMR, dos quais 19 tinham AIDm ou irreseccável, a taxa de resposta encontrada foi de 42%, com duração de resposta que variou de 4,3 a 13,3 meses²². Baseado nesse e em outros resultados com anti-PD1 em pacientes MSI-H/dMMR, a agência regulatória americana aprovou o uso dessa droga em tal cenário²³.

O uso de FOLFIRI em segunda linha foi avaliado em estudo de fase II que demonstrou atividade do esquema em doença metastática, tornando-o opção razoável após falha a esquema baseado em platina²⁴. Pequeno estudo de fase II avaliou atividade do nab-paclitaxel em pacientes refratários à oxaliplatina. Taxa de resposta de 20% e mediana de SLP de 3,2 meses foram encontradas, sugerindo eficácia dessa droga para pacientes com AIDm ou irreseccável refratário a agente platinante²⁵. Até o momento não há evidência que suporte o uso de agentes anti-EGFR para esses pacientes.



REFERÊNCIAS

1. Bree E, Rovers KP, Stamatou D et al. The evolving management of small bowel adenocarcinoma. *Acta Oncologica*. 2018;57(6):712-22.
2. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. Small bowel adenocarcinoma, version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(9):1109-33.
3. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*. 2009;249(1):63-71.
4. Lee TC, Wima K, Morris MC et al. Small bowel adenocarcinomas: impact of location on survival. *J Surg Res*. 2020;252:116-24.
5. Bronsert P, Kohler I, Werner M et al. Intestinal-type of differentiation predicts favourable overall survival: confirmatory clinicopathological analysis of 198 periampullary adenocarcinomas of pancreatic, biliary, ampullary and duodenal origin. *BMC Cancer*. 2013;13(1):428.
6. Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S et al. Lymph node involvement and not the histopathologic subtype is correlated with outcome after resection of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(4):71928.
7. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *Jama Oncol*. 2017;3(11):1546-53.
8. Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.
9. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCF, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digest Liv Dis*. 2018;50(1):15-19.
10. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1777-88.
11. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(2):320-4.
12. Adam R, Chiche L, Aloia T et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*. 2006;244(4):524-35.
13. Romptaux P, Gagnière J, Gornet J-M et al. Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(3):331-5.
14. Moon YW, Rha SY, Shin SJ, Chang H, Shim HS, Roh JK. Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: management and prognosticators. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(3):387-94.
15. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U et al. Evaluation of prognostic factors and treatment in advanced small bowel adenocarcinoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *J BUON*. 2016;21(5):1242-9.
16. Fishman PN, Pond GR, Moore MJ et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(3):225-31.
17. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2598-603.
18. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*. 2012;23(5):561-6.
19. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2017;123(18):3494-501.
20. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of Vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer*. 2017;123(6):1011-7.
21. Legué LM, van Erning FN, Bernards N et al. Addition of bevacizumab to first-line palliative chemotherapy in patients with metastatic small bowel adenocarcinoma: a population-based study. *Target Oncol*. 2019;14(6):699-705.
22. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
23. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site: when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1409-1412.
24. Zaan A, Gauthier M, Malka D et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(7):1422-8.
25. Overman MJ, Adam L, Raghav K et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(1):139-44.

Capítulo 4

Adenocarcinoma de pâncreas

1. INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A neoplasia maligna do pâncreas exócrino (representada em 85%-90% dos casos pelo adenocarcinoma pancreático) é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Trata-se da quarta causa mais comum de morte relacionada às neoplasias nos Estados Unidos, onde são esperados 66.440 novos casos no ano de 2024¹, e a sexta globalmente, de acordo com o banco de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) e os dados do do GLOBOCAN².

Embora as taxas de mortalidade das neoplasias mais comuns tenham geralmente diminuído nas últimas décadas, as observadas no adenocarcinoma de pâncreas permanecem relativamente estáveis e, de acordo com projeções recentes, espera-se na próxima década que essa patologia assuma a segunda posição como causa mais frequente de óbitos relacionada às neoplasias nos Estados Unidos³.

2. FATORES DE RISCO E PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Vários fatores de risco ambientais estão implicados no desenvolvimento do câncer de pâncreas e foram formalmente avaliados na meta-análise conduzida pelo *Pancreatic Cancer Case Control Consortium* (PanC4)⁴. Entre os fatores, estão tabagismo, inatividade física, sobrepeso e obesidade, consumo exagerado de álcool e pancreatite crônica. Vale destacar que o diabetes, apesar de descrito como fator de risco, pode, eventualmente, ser uma manifestação precoce do câncer de pâncreas e não necessariamente sua causa direta⁵.

Apesar de variável entre as séries, aproximadamente 10%-15% dos casos apresentam predisposição familiar, definida como uma história familiar envolvendo pelo menos dois parentes de primeiro grau⁶. O risco estimado ao longo da vida é de até 40% em indivíduos com três ou mais parentes de primeiro grau afetados⁷.

Os genes mais comumente relacionados a síndromes hereditárias incluem BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, MSH2, MSH6, PMS2, CDKN2A e TP53⁸. Outras condições que elevam o risco de câncer de pâncreas incluem mutações germinativas em SPINK1 e PRSS1 (pancreatite hereditária) e LKB1 (síndrome de Peutz-Jeghers). Essas alterações são sumarizadas na tabela 1.

Tabela 1 – Síndromes de predisposição ao câncer de pâncreas

Gene/via	Doença	Risco de câncer de pâncreas ao longo da vida
BRCA1	Câncer de mama e ovário hereditário	1,2%
BRCA2	Câncer de mama e ovário hereditário	5%
PALB2	Câncer de mama e ovário hereditário	Desconhecido
PRSS1/SPINK1	Pancreatite hereditária	40%
LKB1	Síndrome de Peutz-Jeghers	30%
TP53	Li-Fraumeni	Desconhecido
CKDN2A	Síndrome do melanoma familiar	15%
ATM	Ataxia telangiectasia	5%

Segundo determinação de 2018 da American Society of Clinical Oncology (ASCO), recomenda-se que todos os pacientes com diagnóstico de câncer de pâncreas sejam avaliados para risco de predisposição familiar⁹. Estes devem ser considerados para aconselhamento oncogenético e testagem germinativa, se indicada¹⁰.

3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Pacientes portadores de lesões pancreáticas suspeitas para neoplasia primária devem ser submetidos à avaliação ampla de história clínica e presença de fatores de risco, além de exame físico dirigido. Os sinais e os sintomas são variáveis e dependem sobretudo da localização da neoplasia no pâncreas e de sua extensão¹¹. Habitualmente, os mais frequentes incluem icterícia (presente em até 75% dos pacientes com lesões situadas na cabeça do pâncreas), dor abdominal muitas vezes inespecífica, perda recente de peso, astenia e dor abdominal. Sinais e sintomas menos usuais, tais como eventos tromboembólicos e perda de peso sem causa aparente, além de diabetes de início recente, devem motivar investigação.

Testes laboratoriais incluindo testes de função hepática e dosagem de CA 19-9 (idealmente sob níveis normais de bilirrubinas) são recomendados, apesar de não serem específicos para câncer de pâncreas.

A confirmação por biópsia é especialmente importante para pacientes não passíveis de cirurgia *upfront*, candidatos à terapia neoadjuvante, e pode ser executada por meio de várias modalidades, tais como ultrassonografia endoscópica ou tomografia computadorizada¹². Por outro lado, pacientes com

suspeita clara de neoplasia de pâncreas, nos quais os exames de estadiamento iniciais evidenciam doença claramente ressecável, podem prescindir da biópsia inicial e serem tratados com cirurgia imediata (entretanto, a apreciação dos diagnósticos diferenciais deve ser sempre realizada nesses casos).

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a avaliação por imagem é fundamental no estadiamento. Os *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam a realização de tomografia de abdômen e pelve dedicada para avaliação do pâncreas (protocolo pâncreas) para todo paciente suspeito ou com diagnóstico confirmado¹³, útil para a avaliação da ressecabilidade da lesão. Tomografias de tórax e pelve complementam a avaliação final do estadiamento. Em alguns casos, entretanto, a ressonância nuclear magnética do abdômen pode ser útil na identificação de lesões hepáticas suspeitas por tomografia¹⁴ e, apesar de ainda incerto seu papel, pode-se discutir a indicação de PET-CT em pacientes de alto risco, tais como aqueles com doença borderline, elevação marcante de CA 19-9 pré-tratamento, volumosos tumores primários ou com doença linfonodal volumosa^{13,15}, situações em que a laparoscopia pré-operatória também pode ser discutida na avaliação pré-tratamento¹³.

O estadiamento do tumor de pâncreas segue a oitava edição do American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC)15 (tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Definições do American Joint Committee on Cancer Staging for Pancreatic Cancer (8ª ed.)

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , incluindo PanIn-3 (<i>pancreatic intraepithelial neoplasia</i>), neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau, neoplasia tubulopapilar intraductal com displasia de alto grau e neoplasia mucinosa cística com displasia de alto grau
T1	Tumor ≤ 2cm
T2	Tumor >2 e ≤ 4cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Invasão do tronco celiaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independentemente do tamanho

Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não avaliáveis
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em um a três linfonodos regionais
N2	Metástases em quatro ou mais linfonodos regionais
Metástases a distância	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 3 – Agrupamento por estádios

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Qualquer	M0
	Qualquer	N2	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

4. RASTREAMENTO

Até o momento, não há indicação precisa validada ou teste padrão para rastreamento do câncer de pâncreas em indivíduos assintomáticos de risco habitual para a doença. O marcador CA 19-9 é o único aprovado pelo Food And Drug Administration (FDA) em câncer de pâncreas, com indicação limitada ao monitoramento da doença, e possui sensibilidade/especificidade em torno de 80%.

Entretanto, revisão sistemática publicada em 2015, incluindo cinco estudos, indicou que o rastreamento de indivíduos com história familiar positiva esteve associado à maior taxa de ressecções curativas, bem como à maior sobrevivência global mediana¹⁶. Mais recentemente, o Consórcio Internacional de Rastreamento em Câncer de Pâncreas (CAPS) definiu em quais situações o rastreamento deve ser realizado¹⁷.

Há questões que precisam ser respondidas sobre esse tema, inclusive para pacientes de alto risco, incluem qual é o melhor método a ser utilizado (e, nesse

quesito, a ultrassonografia endoscópica parece ter papel promissor¹⁸), qual é a idade para início do rastreamento e qual é o manejo necessário para cada alteração encontrada. Para a maior parte das indicações, talvez exceto para pacientes com mutações germinativas em CDKN2A, em que exames bianuais são sugeridos, os exames de rastreamento devem ser realizados anualmente¹⁷.

5. TRATAMENTO

Após a adequada avaliação inicial por imagem e estadiamento, para fins de tratamento, os tumores de pâncreas podem ser subdivididos em quatro grupos principais: ressecáveis, *borderlines* para ressecção *upfront*, localmente avançados irresssecáveis e metastáticos.

5.1. Tratamento da doença localizada ressecável

É importante destacar que a ressecção cirúrgica é condição fundamental para curabilidade, porém apenas 15%-20% dos pacientes são habitualmente submetidos à pancreatectomia. A ressecção cirúrgica é uma opção apropriada em pacientes com desempenho clínico adequado, se não há evidência de lesões a distância e se a lesão é considerada ressecável ao diagnóstico, baseada na probabilidade de ressecção R0. Os critérios de ressecabilidade variam de acordo com as instituições e os adotados pela NCCN¹³, em resumo, compreendem: 1) **lesões ressecáveis**, quando não estabelecem contato com a artéria mesentérica superior (AMS), tronco celíaco (TC) ou artéria hepática comum (AHC), veia mesentérica superior (VMS)/veia porta (VP) ou, nos casos em que há contato ≤ 180 graus com VMS/VP, não causam irregularidade do contorno desses vasos; 2) **lesões localmente avançadas**, que envolvem (ou seja, com contato ≥ 180 graus) AMS ou TC ou obstruem VMS/VP, de modo que não seja possível a ressecção e a reconstrução vascular locais; e as 3) **lesões *borderlines***, situadas entre as lesões ressecáveis e localmente avançadas, limítrofes para a ressecção, e que envolvem os vasos viscerais em menor extensão. Nesses casos, estão incluídas as lesões nas quais as reconstruções vasculares são tecnicamente viáveis.

Habitualmente, o tratamento cirúrgico é o padrão para os pacientes com lesões ressecáveis e com adequado performance clínico, ao passo que, para indivíduos com lesões *borderlines* ou localmente avançadas, é preferível tratamento neoadjuvante, normalmente baseado em quimioterapia.

Pacientes tratados com cirurgia *upfront* devem receber, sempre que possível, quimioterapia adjuvante, haja vista que essa estratégia foi avaliada em vários estudos clínicos que evidenciaram melhores resultados oncológicos em relação à cirurgia somente.

Em pacientes com bom desempenho clínico e sem complicações pós-operatórias, deve ser favorecida terapia com mFOLFIRINOX por seis meses, baseando-se no estudo randomizado de fase III PRODIGE 24/CCTG PA.6, que mostrou claro benefício no desfecho primário de sobrevida livre de doença (21,6 *versus* 12,8 meses; $p < 0.0001$), bem como em sobrevida global (54,4 *versus* 34,8 meses; $p = 0.003$), a favor de mFOLFIRINOX em relação à gencitabina em pacientes ressecados (R0 ou R1)¹⁹. Outras opções de adjuvância particularmente para pacientes com performance reduzida, todas categoria 1 de recomendação de acordo com a NCCN, incluem gencitabina associada à capecitabina, gencitabina isoladamente ou, eventualmente, 5-Fluoruracil/leucovorin, por seis meses. A atualização do estudo alemão CONKO-1, incluindo 368 pacientes, confirmou a superioridade em sobrevida global com ganho absoluto em cinco anos de 10% a favor de gencitabina adjuvante em relação à cirurgia isoladamente²⁰. Por sua vez, o estudo ESPAC-4 avaliou o impacto de gencitabina associada à capecitabina em relação à gencitabina monodroga e mostrou redução do risco de óbito de 20% para a adjuvância com a combinação (sobrevida global de 28 *versus* 25,5 meses; $p = 0,032$)²¹.

O papel da radioterapia adjuvante combinada à quimioterapia segue sob debate²², sendo controverso no cenário adjuvante. A radioterapia não deve ser indicada rotineiramente e pode ser discutida nos casos de risco elevado de recorrência local, como margens comprometidas.

No mais recente estudo, o RTOG 0848, pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos à ressecção cirúrgica R0 ou R1 e quimioterapia adjuvante à base de gencitabina foram randomizados para receber ou não radioterapia concomitante à fluoropirimidina²³. Esse estudo demonstrou ganho em termos de sobrevida livre de doença, mas não em sobrevida global (desfecho primário do estudo). De maneira interessante, o benefício da radioterapia adjuvante pareceu ser mais importante para pacientes sem doença linfonodal.

O tratamento adjuvante deverá ser iniciado idealmente até 12 semanas depois da cirurgia. No entanto, ele deverá ser considerado mesmo para os pacientes que demoram mais do que esse período para se apresentar para o tratamento²⁴. Paralelamente, múltiplos estudos descrevem associação entre completar os seis meses de tratamento adjuvante e maior sobrevida global, mesmo que às custas de redução de dose de componentes do esquema de quimioterapia²⁵.

Uma abordagem que vem ganhando progressivamente destaque na abordagem dos tumores ressecáveis corresponde à terapia neoadjuvante, frente aos potenciais benefícios que podem ser obtidos, tais como: possibilidade de tratamento precoce de micrometástases (80% dos pacientes recorrem a distância após a cirurgia inicial)²⁶, possibilidade de *downstaging* tumoral, melhor tolerância ao tratamento sistêmico pré-cirurgia, melhor seleção do paciente para o tratamento cirúrgico e avaliação *in vivo* do efeito do tratamento. Os principais

grupos divergem quanto à sua indicação; os *guidelines* da ASCO e da European Society for Medical Oncology (ESMO) não recomendam neoadjuvância em lesões ressecáveis, exceto dentro do contexto de estudos clínicos^{27,28}. Por sua vez, o *guideline* da NCCN sugere que terapia neoadjuvante pode ser considerada em pacientes de alto risco, isto é, pacientes com níveis elevados de CA 19-9, tumores primários grandes e com volumoso envolvimento linfonodal¹³.

Infelizmente, a maior parte dos estudos agrupa pacientes com doença ressecável e tumores *borderline*, de maneira que se torna difícil a avaliação individual.

Em relação à quimioterapia neoadjuvante nesse contexto, alguns estudos demonstram ganho em sobrevida livre de doença e/ou sobrevida global (Prep-02/JSAP-05, PACT-15, NEONAX), enquanto outros não conseguiram identificar benefícios (PRODIGE48, NORPACT-1, estudo suíço), e um estudo viu um potencial prejuízo para pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante (NEPAFOX)²⁹. Enquanto se aguardam os resultados de estudos mais robustos e modernos avaliando o papel da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático ressecável, muitos serviços adotaram a estratégia de realizar tratamento quimioterápico neoadjuvante de maneira rotineira em todos os pacientes com doença ressecável ou ao menos naqueles com fatores de mau prognóstico (tumor ≥ 3 cm, linfonodo comprometido comprovado por biópsia ou suspeito ao PET-CT, CA 19-9 ≥ 500 UI/ml, dor de padrão celíaco, perda de peso excessiva ou lesões hepáticas suspeitas)¹². Para pacientes com tumor ressecável, dados sugerem que não haja benefício da realização de quimiorradioterapia neoadjuvante³⁰.

O melhor regime de tratamento sistêmico nesse cenário e a existência de papel para a combinação com radioterapia ainda não estão estabelecidos. O estudo de fase II SWOG S1505 randomizou 102 pacientes com doença ressecável para tratamento perioperatório (por 12 semanas antes da cirurgia e 12 semanas após a cirurgia) com mFOLFIRINOX ou gencitabina – nab-paclitaxel. Nenhum dos dois braços atingiu o desfecho pré-estabelecido de 58% de sobrevida em dois anos, bem como não foi identificada diferença entre os braços para a taxa de sobrevida em dois anos (47% com mFOLFIRINOX *versus* 48% com gencitabina – nab-paclitaxel). As taxas de ressecabilidades alcançadas também foram semelhantes, porém uma maior proporção de pacientes randomizados para gencitabina – nab-paclitaxel alcançaram resposta patológica maior/completa (42% *versus* 25%)³¹.

5.2. Tratamento da doença *borderline*

Portadores de lesões *borderline* para ressecção devem ser considerados para tratamento neoadjuvante sistêmico, seguido de reestadiamento e avaliação cirúrgica de acordo com a resposta ao tratamento^{13,32}, uma vez que a probabilidade de ressecção completa inicial, sem tratamento neoadjuvante, é baixa.

Vários estudos confirmaram a efetividade e a segurança da neoadjuvância nos tumores *borderline*. Uma meta-análise, incluindo 38 estudos e 3.484 pacientes com doença ressecável e *borderline*, concluiu que o tratamento neoadjuvante, em relação ao tratamento cirúrgico *upfront*, parece se relacionar com ganho de sobrevida global na avaliação por intenção de tratamento (18,8 *versus* 14,8 meses), especialmente para os pacientes que efetivamente são encaminhados para o tratamento cirúrgico. Além disso, foi observada maior taxa de ressecção R0 quando a neoadjuvância foi realizada (86,8 % *versus* 66,9 %; $p < 0.001$)³³. O estudo multicêntrico de fase II de quatro braços ESPAC-5F, que incluiu 90 pacientes com tumores *borderline*, comparou tratamento cirúrgico imediato com três regimes de neoadjuvância (QRT com capecitabina em 5,5 semanas, gencitabina + capecitabina por dois ciclos e FOLFIRINOX por quatro ciclos). Todos os pacientes operados receberam adjuvância. Os *endpoints* primários incluíram taxa de recrutamento e de ressecção R0/R1. Apesar da semelhança em relação aos desfechos primários do estudo, a terapia neoadjuvante esteve associada à maior sobrevida em 12 meses (77% *versus* 40%; HR 0,28, 95% CI 0.14-0.57)³⁴.

O papel da radioterapia neoadjuvante combinada ao tratamento sistêmico também foi contemplado em estudos clínicos e pode ser discutida sobretudo nos pacientes não candidatos a poliquimioterapia neoadjuvante. O estudo de fase III PREOPANC-1 randomizou 246 pacientes com doença potencialmente ressecável e *borderline* para tratamento cirúrgico *upfront*, seguido de gencitabina por seis meses ou neoadjuvância com gencitabina por três ciclos, o segundo combinado à radioterapia em 15 frações (36Gy). Em ambos os braços, os pacientes receberam gencitabina adjuvante, totalizando seis meses de tratamento. Tratamento neoadjuvante esteve associado a aumento de sobrevida global mediana (15,7 *versus* 14,3 meses; $p=0,025$), sobrevida global em cinco anos (20,5% *versus* 6,5%), taxa de ressecção R0 (71% *versus* 40%; $p < 0,001$), sobrevida livre de doença, intervalo livre até a falha locorregional e *downstaging* tumoral³⁵. Vale ressaltar, entretanto, que o protocolo quimioterápico utilizado não incluiu os regimes combinados disponíveis de maior probabilidade de resposta, como FOLFIRINOX ou gencitabina – nab-paclitaxel.

Mais recentemente, no estudo PREOPANC-2, pacientes com adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou *borderline* foram randomizados para FOLFIRINOX neoadjuvante (oito ciclos seguidos de cirurgia) ou o esquema experimental de quimiorradioterapia neoadjuvante do PREOPANC³⁶. Não houve diferenças em sobrevida global ou taxas de ressecção R0. Pacientes no braço de quimiorradioterapia mais frequentemente tinham tumores ypN0. No entanto, esse trabalho foi criticado por apresentar apenas 35% de pacientes com doença *borderline*, apenas cerca de 60% dos pacientes terem completado os oito ciclos de FOLFIRINOX neoadjuvante e pela ausência de quimioterapia adjuvante no braço de FOLFIRINOX (o tempo total de tratamento desses pacientes foi de no máximo quatro meses).

O papel da adição de radioterapia ao mFOLFIRINOX neoadjuvante foi contestado após a apresentação do estudo multicêntrico randomizado de fase II Alliance A021501, no qual 126 pacientes com doença *borderline* foram randomizados em dois braços não comparativos entre si para mFOLFIRINOX por oito ciclos ou mFOLFIRINOX por sete ciclos, seguidos de RT (SBRT ou HIGRT). Pacientes de ambos os braços receberam FOLFOX adjuvante por quatro ciclos. O braço QT seguido de RT atingiu o critério de futilidade pré-definido pelo estudo e foi fechado precocemente, sendo declarado ineficaz. O braço do estudo de pacientes tratados com mFOLFIRINOX exclusivamente foi, portanto, declarado eficaz com sobrevida global de 29,8 meses e sobrevida em 18 meses (desfecho primário do estudo) de 66,4%³⁷.

5.3. Tratamento da doença localmente avançada

Idealmente, tais pacientes devem ser considerados para estudos clínicos. Fora desse contexto, a exemplo do observado para pacientes com doença *borderline*, é consenso iniciar terapia neoadjuvante e, na dependência do grau de resposta, discutir eventual abordagem cirúrgica, precedida ou não de radioterapia. Não há regime preferencial de tratamento sistêmico estabelecido e, frente aos dados superiores de eficácia de protocolos como mFOLFIRINOX e gencitabina – nab-paclitaxel, em comparação à gencitabina isolada, a terapia combinada está indicada, a menos que as condições clínicas do paciente ou sua motivação não permitam (gencitabina combinada à cisplatina também corresponde a um adequado regime para portadores de mutações BRCA-1, BRCA-2 e PALB2)^{38,39}. É interessante destacar que o resgate cirúrgico desses pacientes, bem como a chance de se completar o tratamento neoadjuvante planejado em relação aos pacientes considerados *borderline*, é notadamente menor⁴⁰ (tabela 4).

Tabela 4 – Probabilidade de conclusão do tratamento neoadjuvante conforme apresentação da doença

Estadiamento ao diagnóstico	(%)*
Potencialmente ressecável	90
<i>Borderline</i>	75
Localmente avançada tipo A	60
Localmente avançada tipo B	25

*Incluindo cirurgia bem-sucedida

Além disso, no estudo japonês de fase II JCOG1407, FOLFIRINOX e gencitabina mais nab-paclitaxel levaram a desfechos de tratamento semelhantes nesse cenário⁴¹. Digno de nota: para pacientes com resposta insuficiente ao tratamento no cenário de doença *borderline* anatômica ou localmente avançada, a modificação

do regime quimioterápico (de FOLFIRINOX para gencitabina mais nab-paclitaxel e vice-versa) pode beneficiar uma parcela significativa dos pacientes.

O papel da radioterapia no cenário de doença localmente avançada permanece incerto. Enquanto a capacidade de downstaging da radioterapia para doença ressecável parece ser limitada⁴¹, estudos randomizados mais recentes, como o LAP07 e o CONKO-007, falharam em demonstrar ganhos em termos de sobrevida global para pacientes submetidos à radioterapia^{42,43}. Atualmente, reservamos a radioterapia para pacientes que, após um período inicial de três a seis meses de tratamento sistêmico, permanecem com sintomas locais (especialmente dor) e/ou que apresentam tolerância subótima à quimioterapia. Adicionalmente, pacientes em programação de cirurgia após *downstaging* com quimioterapia podem ser tratados com radioterapia em casos de margens arteriais ameaçadas.

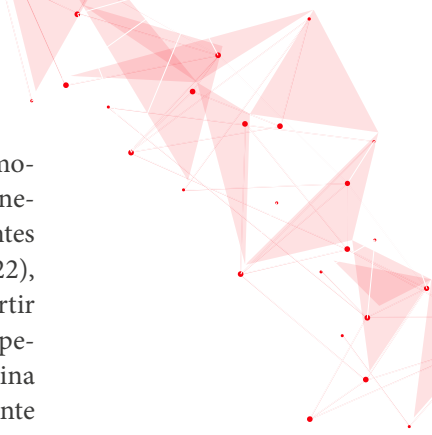
5.4. Tratamento da doença metastática

Cerca de 50% dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas apresentam-se com doença avançada ao diagnóstico¹, e o prognóstico, nesses casos, é bastante reservado, apesar dos avanços do tratamento sistêmico da última década.

As neoplasias avançadas de pâncreas constituem um desafio no manejo clínico do oncologista, uma vez que várias complicações tendem a ocorrer e dificultar o tratamento oncológico sistêmico. Portanto, antes de ser considerado o tratamento quimioterápico padrão, deve-se priorizar intervenções para controle de dor oncológica e sangramentos, desobstrução biliar e/ou duodenal, e otimizar o estado nutricional do paciente. Procedimentos como neurólise do plexo celiaco, otimização de opioides e radioterapia antiálgica devem ser considerados para controle da dor. Desobstrução biliar por meio de *stent* biliar metálico, drenagem biliar percutânea ou, eventualmente, derivação biliodigestiva podem ser necessárias nas obstruções biliares. Avaliação pela equipe de Nutrição/Nutrologia e gastrojejunostomia podem contribuir para o tratamento da desnutrição. A abordagem multidisciplinar dos pacientes com neoplasia avançada do pâncreas é fundamental.

Com relação ao tratamento de primeira linha, dois protocolos se destacam como preferenciais: 1) mFOLFIRINOX para pacientes com bom desempenho clínico (ECOG 0-1), relativamente jovens, sem comorbidades relevantes e com adequadas funções renal e hepática (entre elas, bilirrubina 1,5 vezes menor que o limite superior da normalidade) e 2) a combinação gencitabina + nab-paclitaxel. Outras opções possíveis incluem gencitabina como monodroga, combinações com gencitabina (especialmente com cisplatina em portadores de mutações BRCA-1 ou BRCA-2 e PALB2)¹³ ou fluoropirimidina como monodroga.

O tratamento baseado em 5-fluorouracil tratava-se da principal opção na década de 90, com resultados desanimadores e sobrevida mediana de seis



meses⁴⁴. O estudo conduzido por Burris *et al.* estabeleceu a gencitabina monodroga como uma nova opção de tratamento por se associar a maior benefício clínico em relação ao 5-fluorouracil com maior proporção de pacientes apresentando redução da dor e ganho de peso (23,8% *versus* 4,8%; $p = .0022$), sem toxicidades significativas e com discreto ganho de sobrevida⁴⁵. A partir de então, vários estudos foram conduzidos na tentativa de demonstrar a superioridade de combinações baseadas em gencitabina em relação à gencitabina isoladamente, porém nenhuma das combinações mostrou ganhos realmente relevantes. Exceção a essa regra corresponde ao estudo de fase III MPACT, que suporta, também como padrão em primeira linha, a combinação gencitabina – nab-paclitaxel. Nesse estudo, os pacientes foram randomizados para a combinação *versus* gencitabina, e foram observados ganhos significativos em sobrevida global (8,5 meses *versus* 6,7 meses; HR 0,72; $p < 0.001$), sobrevida livre de progressão (5,5 meses *versus* 3,7 meses; HR 0,69; $p < 0.001$) e taxa de resposta (23% *versus* 7%; $p < 0.001$)⁴⁶. É importante destacar que nesse estudo foram incluídos pacientes > 75 anos e com ECOG 0-2.

Outra opção padrão de primeira linha foi definida pelo estudo francês de fase III ACCORD 11, que avaliou FOLFIRINOX *versus* gencitabina em pacientes com doença avançada, idade menor de 75 anos e bom desempenho clínico. Nesse estudo, foram observados ganhos significativos a favor de FOLFIRINOX no desfecho primário de sobrevida global (11,1 *versus* 6,8 meses; HR 0,57; $p < 0.001$), bem como em sobrevida livre de doença (6,4 *versus* 3,3 meses; HR 0,47; $p < 0.001$) e em taxa de resposta (31,6% *versus* 9,4%; $p < 0.001$), porém às custas de maior toxicidade, sobretudo neuropatia periférica, diarreia e toxicidade hematológica⁴⁷.

Frente à toxicidade do FOLFIRINOX, estudo de fase II avaliou a eficácia de FOLFIRINOX modificado (em que é omitido o *bolus* de 5-fluorouracil e reduzida a dose de irinotecano para 150mg/m²), que se mostrou menos tóxico e igualmente ativo⁴⁸ e deve ser o protocolo recomendado.

O estudo de fase III NAPOLI-3 mostrou que NALIRIFOX (ou seja, irinotecano lipossomal substituindo o tradicional irinotecano) foi superior a gencitabina e nab-paclitaxel em relação a sobrevida global (mediana: 11,1 meses *versus* 9,2 meses; $p=0,04$) e sobrevida livre de progressão⁴⁹.

Dois estudos avaliaram a possibilidade de estratégias de manutenção após regimes de primeira linha. O estudo randomizado de fase II PRODIGE 35-PANOPTIMOX comparou diretamente FOLFIRINOX por seis meses *versus* FOLFIRINOX por quatro meses, seguido de manutenção com LV5FU2 nos indivíduos com doença estável ou resposta após a fase de indução. Nesse braço, FOLFIRINOX era reintroduzido após a progressão de doença. Apesar da ausência de diferença em termos de sobrevida livre de progressão, os pacientes que realizaram manutenção com 5-fluorouracil apresentaram maior tempo para deteriorização do escore global de qualidade de vida, justificando

a realização de manutenção nesses pacientes⁵⁰. No entanto, os pacientes randomizados para quimioterapia de manutenção evoluíram com maior taxa de neuropatia, possivelmente devido à maior dose de intensidade de oxaliplatina.

Para pacientes portadores de mutação germinativa do BRCA 1/2 (cerca de 7% da população) sem progressão de doença há pelo menos 16 semanas de tratamento inicial baseado em platina, a terapia de manutenção com o inibidor de PARP olaparibe é estratégia aprovada pela Anvisa, baseada nos resultados do estudo de fase III POLO, em que essa droga foi comparada a placebo. Esse estudo foi positivo para o desfecho primário de sobrevida livre progressão (7,4 *versus* 3,8 meses; HR 0,53; p 0.004), porém sem ganhos em termos de sobrevida global em sua análise final de sobrevida^{51,52}.

Após progressão, o tratamento de segunda linha deve ser considerado para os pacientes que mantêm razoável performance clínica e deve ser direcionado de acordo com o protocolo adotado em primeira linha, presença de comorbidades e preferência do paciente.

De forma geral, as opções para pacientes tratados com FOLFIRINOX em primeira linha incluem: gencitabina isoladamente ou a combinação gencitabina – nab-paclitaxel que, apesar de não ter sido estudada em ensaio de fase III nesse cenário, está recomendada pelas diretrizes atualizadas da ASCO⁵³.

O estudo francês de fase III GEMPAX comparou gencitabina isolada *versus* a combinação de gencitabina e paclitaxel como tratamento de segunda linha após falha a FOLFIRINOX e não conseguiu mostrar superioridade no braço combinado⁵⁴. No entanto, esse estudo não responde se gencitabina e nab-paclitaxel seriam diferentes.

Para pacientes em progressão após tratamento de primeira linha baseada em gencitabina, regimes baseados em fluoropirimidinas são recomendados. O estudo de fase III NAPOLI-1 randomizou pacientes em progressão à gencitabina para três grupos: irinotecano lipossomal nanoparticulado, 5-fluorouracil ou irinotecano lipossomal nanoparticulado combinado a 5-fluorouracil. O grupo de combinação se mostrou mais eficaz em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta em relação ao grupo controle com 5-fluorouracil⁵⁵. O irinotecano nanolipossomal está aprovado em segunda linha pelo FDA, apesar de ainda indisponível no Brasil. Nesse caso, possibilidades de tratamento incluem FOLFIRI, FOLFOX ou 5-fluorouracil isoladamente.

Dados da iniciativa Know Your Tumor mostra que pacientes com alterações moleculares potencialmente acionáveis tratados com terapia pareada pela alteração apresentam ganhos em termos de sobrevida global⁵⁶. Assim sendo, pacientes com tumores que apresentam instabilidade de microssatélites (cerca de 1% a 2% dos casos) e alto TMB (TMB-H; acima de dez mutações/megabase) ou com fusões NTRK obtêm benefício, segundo indicação agnóstica, de pembrolizumabe e de larotrectinibe, respectivamente^{57,58}. Mais recentemente,

inibidores de KRAS também demonstraram atividade antitumoral significativa contra adenocarcinomas de pâncreas com mutação do tipo KRAS G12C⁵⁹.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-21.
4. Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) [Internet]. Acessado em: 2021 abr 25. Disponível em: <<http://www.panc4.org>>.
5. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2008;134(4):981-7.
6. Solomon S, Das S, Brand R et al. Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer.* J 2012;18(6):485-91.
7. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012;51(1):14-24.
8. Klein AP, Brune KA, Petersen GM et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004 Apr 1;64(7):2634-8.
9. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R et al. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):153-64.
10. Slater EP, Langer P, Niemczyk E et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet.* 2010 Nov;78(5):490-4.
11. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2006;73(3):485-92.
12. Erturk SM, Mortelé KJ, Tuncali K et al. Fine-needle aspiration biopsy of solid pancreatic masses: comparison of CT and endoscopic sonography guidance. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(6):1531-5.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology [Internet]. Acessado em: 2021 abr 29. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf>.
14. Kulkarni NM, Hough DM, Tolat PP et al. Pancreatic adenocarcinoma: cross-sectional imaging techniques. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Feb;43(2):253-63.
15. Ghaneh P, Hanson R, Titman A et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess.* 2018 Feb;22(7):1-144.
16. Lu C, Xu CF, Wan XY et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 28;21(28):8678-86.
17. Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7-17.
18. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology.* 2012 Apr;142(4):796-804.
19. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379(25):2395-2406.
20. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *Jama.* 2013 Oct 9;310(14):1473-81.
21. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Mar 11;389(10073):1011-24.
22. Ferrantella A, Dudeja V, Are C et al. Radiotherapy as an Adjunct to Surgery for Pancreatic Cancer: Where Are We After More Than 30 Years of Research and Trials? *Ann Surg Oncol.* 2019 Dec; 26(13):4166-67.
23. Abrams RA, Winter KA, Safran H et al. Results of the NRG Oncology/RTOG 0848 adjuvant chemotherapy question-erlotinib+gemcitabine for resected cancer of the pancreatic head: a phase II randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(3):173-9.

24. Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA et al. Association of timing of adjuvant therapy with survival in patients with resected stage I to II pancreatic cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e199126.
25. Altman AM, Wirth K, Marmor S, et al. Completion of Adjuvant Chemotherapy After Upfront Surgical Resection for Pancreatic Cancer Is Uncommon Yet Associated With Improved Survival. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(12):4108-4116.
26. Winter JM, Tang LH, Klimstra DS et al. Failure patterns in resected pancreas adenocarcinoma: lack of predicted benefit to SMAD4 expression. *Ann Surg*. 2013;258(2):331-5.
27. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2541-56.
28. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v56-68.
29. de Jesus VHF, Riechelmann RP. Current treatment of potentially resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a medical oncologist's perspective. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231173212.
30. Müller PC, Frey MC, Ruzza CM et al. Neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: an appraisal of the current high-level evidence. *Pharmacology*. 2021;106(3-4):143-53.
31. Sohal DPS, Duong M, Ahmad AS, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *Jama Oncol*. 2021;7(3):421-27.
32. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2654-68.
33. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946-58.
34. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl 15):4505.
35. Versteijne E, Suker M, Groothuis K et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1763-73.
36. Versteijne E, van Dam JL, Suker M et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1220-30.
37. Katz MHG, Shi Q, Meyers JP et al. Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl 3):377.
38. Cascinu S, Berardi R, Bianco R et al. Nab-paclitaxel/gemcitabine combination is more effective than gemcitabine alone in locally advanced, unresectable pancreatic cancer: a GISCAD phase II randomized trial. *Eur J Cancer*. 2021;148:422-9.
39. Ducreux M, Desgrippes R, Rinaldi Y et al. PRODIGE 29-UCGI 26 (NEOPAN): a phase III randomised trial comparing chemotherapy with folfirinor or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC). *Ann Oncol*. 2022;33:S1136.
40. Evans DB. What makes a pancreatic cancer resectable? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:300-05.
41. Osaka M, Ueno M, Ishii H et al. Randomized phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel combination therapy for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl.15):4017.
42. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;135(17):1844-53.
43. Fietkau R, Ghadimi M, Grutzmann R et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: first results of the CONKO-007 trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl.16):4008.
44. Hansen R, Quebbeman E, Ritch P et al. Continuous 5-fluorouracil (5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study. *Am J Med Sci*. 1988;295(2):91-3.
45. Burris HA, Moore MJ, Andersen J 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 Jun;15(6):2403-13.
46. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703.
47. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.

48. Ozaka M, Ishii H, Sato T et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(6):1017-23.
49. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10409):1272-81.
50. Dahan L, Williet N, Le Malicot K et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(29):3242-50.
51. Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317-27.
52. Golan T, Hammel P, Reni M et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(3):378.
53. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 5;JCO2001364.
54. Rugo H, Bardia A, Marmé F et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.7):S808-S869.
55. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10018):545-57.
56. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):508-18.
57. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site - when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1409-12.
58. O'Reilly EM, Hechtman JF. Tumour response to TRK inhibition in a patient with pancreatic adenocarcinoma harbouring an NTRK gene fusion. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(Suppl_8):viii36-viii40.
59. de Jesus VHF, Mathias-Machado MC, de Farias JPF et al. Targeting KRAS in pancreatic ductal adenocarcinoma: the long road to cure. *Cancers (Basel).* 2023;15(20):5015.

Capítulo 5

Tumores de vias biliares

1. INTRODUÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Os tumores das vias biliares incluem o colangiocarcinoma e o tumor de vesícula biliar.

As neoplasias periampulares podem se originar tanto das vias biliares quanto do epitélio pancreático ou intestinal, e a avaliação por patologia tem importante papel, podendo ser de difícil execução. Esses tumores não serão discutidos neste capítulo.

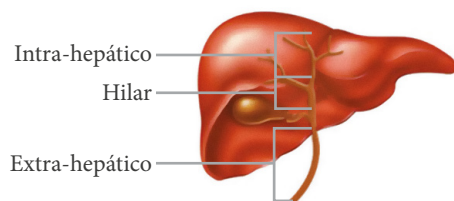
Como grupo, os tumores das vias biliares são raros, não configuram entre os dez mais comuns¹ e correspondem a cerca de 3% das neoplasias do trato gastrointestinal. Cerca de 90% desses tumores são do tipo adenocarcinoma.

Os tumores de vesícula biliar e o colangiocarcinoma não compartilham os mesmos fatores de risco (tabela 1). A colelitíase é o principal fator de risco associado ao carcinoma de vesícula biliar e está presente em até 90% dos casos (normalmente não associada à colecistite). Fatores de risco evidentes não são identificados na maioria dos casos de colangiocarcinoma, porém condições relacionadas à inflamação crônica das vias biliares estão implicadas no desenvolvimento dessa neoplasia. Colangite esclerosante primária e doença inflamatória intestinal são exemplos. É importante lembrar que, de acordo com a topografia da lesão, os colangiocarcinomas são classificados em peri-hilares (50%), distais extra-hepáticos (40%) e intra-hepáticos (10% dos casos)^{2,3} (figura 1). Essa subdivisão é importante por apresentar implicações prognósticas, de suspeição clínica e de abordagem de tratamento.

Tabela 1 – Fatores de risco dos tumores de vias biliares

Colangiocarcinomas	Tumores de vesícula biliar
Colangite esclerosante primária	Colelitíase
Doença inflamatória intestinal	Vesícula em porcelana
Doença fibropolicística hepática	Colangite esclerosante primária
Hepatopatia crônica (viral e não viral)	Doença inflamatória intestinal
Fibrose cística	Pólipos de vesícula biliar > 10mm
Síndrome de Lynch	Junção anormal do ducto biliopancreático
Outros: obesidade, tabagismo	Obesidade

Figura 1 – Classificação do colangiocarcinoma



Além das diferenças anatômicas entre os subtipos de colangiocarcinomas, existem diferenças genômicas e moleculares importantes, algumas delas atualmente utilizadas como sítios de drogas-alvo. As alterações encontradas incluem mutações de KRAS, mutações de IDH1 e IDH2 (presentes em até 20%-25% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos), fusões do FGFR (em até 14% colangiocarcinomas intra-hepáticos), perda de TP53, fusões de NTRK, hiperexpressão de HER-2, entre outros⁴⁻⁶.

2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Nas fases iniciais, grande parte dos tumores de vesícula biliar é diagnosticada incidentalmente durante exame de imagem realizado durante investigação de outra patologia ou após colecistectomia simples, no anatomopatológico final⁷. Quando sintomáticos, os pacientes podem apresentar sinais que se confundem com as patologias benignas da vesícula biliar, tais como dor em hipocôndrio direito, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos e dispepsia. Icterícia, devido à obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos e, eventualmente, obstrução duodenal são menos comuns, mas podem ocorrer. Ambos correspondem a sinais de mau prognóstico, pois relacionam-se a maior risco de irressecabilidade e mortalidade^{8,9}.

Os colangiocarcinomas apresentam-se de maneira variável, de acordo com a topografia da via biliar acometida. Pacientes com tumores intra-hepáticos podem ser assintomáticos ou apresentarem sintomas como dor em hipocôndrio direito, perda de peso e mal-estar inespecífico. São identificados como lesões hepáticas isoladas aos exames de imagem. Por sua vez, os tumores peri-hilares e os extra-hepáticos distais cursam mais comumente com icterícia obstrutiva e anormalidades laboratoriais relacionadas, dor abdominal ou eventualmente pancreatite.

Frente à suspeita de colangiocarcinoma, o paciente deve ser avaliado por equipe multidisciplinar para definição de ressecabilidade, haja vista que a biópsia usualmente não é necessária nos pacientes evidentemente ressecáveis¹⁰.

Nos casos de lesões irresssecáveis ou nos casos em que é necessária a confirmação anatomopatológica antes do tratamento, métodos como a biópsia percutânea, ultrassonografia endoscópica com biópsia ou colangiopancreatografia endoscópica retrógrada com biópsia podem ser indicados.

3. ESTADIAMENTO

A avaliação complementar do paciente após diagnóstico deve incluir¹⁰:

- Exames laboratoriais gerais (hemograma, provas de função hepática e renal);
- Tomografia de abdômen e pelve com contraste (ou colangiorressonância) e tomografia do tórax com/sem contraste;
- Dosagem de marcadores tumorais como CA 19-9, CEA e alfafetoproteína (nos casos de lesões intra-hepáticas, para auxiliar no diagnóstico diferencial com carcinoma hepatocelular);
- Os marcadores tumorais não são específicos para neoplasias de vias biliares e não devem ser utilizados para confirmação diagnóstica, mas para reforçar sua suspeita¹⁰;
- Quando disponíveis, considerar a realização de testes moleculares, tais como instabilidade de microssatélites, pesquisa de *tumor mutational burden* (TMB), fusões de FGFR2, mutações de IDH1 e fusões de NTRK, importantes no tratamento da doença avançada, especialmente nos colangiocarcinomas intra-hepáticos;
- Endoscopia e colonoscopia estão recomendadas na avaliação inicial das lesões intra-hepáticas, frente à possibilidade de tratar-se de lesões secundárias.

Embora o papel do PET-CT não esteja consolidado (portanto, não recomendado rotineiramente), pode ser discutido como complementar ao estadiamento da doença localizada, pois evidências recentes sugerem sua utilidade na detecção de envolvimento linfonodal e metástases a distância não suspeitas na avaliação inicial por imagens convencionais. Estudo prospectivo e meta-análise indicam excelente sensibilidade e valor preditivo positivo do PET-CT na avaliação de portadores de neoplasias de vias biliares, com potencial alteração do tratamento proposto em até 15% dos pacientes^{11,12}.

Um ponto merece destaque: os exames de imagem durante o diagnóstico e o estadiamento devem ser realizados preferencialmente antes dos procedimentos de drenagem biliar (quando necessários), pois estes últimos podem prejudicar a avaliação da anatomia das vias biliares.

O estadiamento dos tumores de vias biliares segue as recomendações do American Joint Committee on Cancer (AJCC), oitava edição¹³ (tabelas 2 a 9).

Tabela 2 – Estadiamento TNM neoplasia de vesícula biliar (AJCC 8ª ed.)

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	T1a: Tumor invade a lâmina própria T1b: Tumor invade a camada muscular
T2	T2a: tumor na face peritoneal da vesícula com invasão do tecido conjuntivo perimuscular sem extensão além da serosa T2b: tumor na face hepática da vesícula com invasão do tecido conjuntivo perimuscular sem extensão para o fígado
T3	Tumor perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou invade diretamente o fígado e/ou estruturas adjacentes
T4	Tumor invade a veia porta principal ou artéria hepática ou invade múltiplos órgãos ou estruturas extra-hepáticas
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não avaliáveis
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em 1-3 linfonodos regionais
N2	Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
Metástases a distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 3 – Agrupamento por estádios – vesícula biliar

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	Qualquer	N2	M0
IVB	Qualquer	Qualquer	M1

Tabela 4 – Estadiamento TNM colangiocarcinoma intra-hepático (AJCC 8ª ed.)

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (tumor intraductal)
T1	T1a: tumor solitário ≤ 5cm sem invasão vascular
	T1b: tumor solitário > 5cm sem invasão vascular
T2	Tumor solitário com invasão vascular ou múltiplos tumores com ou sem invasão vascular
T3	Tumor perfura o peritônio visceral
T4	Tumor envolve estruturas extra-hepáticas por invasão direta
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não avaliáveis
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em linfonodos regionais
Metástases a distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 5 – Agrupamento por estádios – colangiocarcinoma intra-hepático

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIB	Qualquer	N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Tabela 6 – Estadiamento TNM colangiocarcinoma peri-hilar (AJCC 8ª ed.)

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ/Displasia de alto grau
T1	Tumor histologicamente confinado ao ducto biliar com extensão até a camada muscular ou tecido fibroso
T2	T2a: tumor invade além da parede do ducto biliar até tecido adiposo adjacente
	T2b: tumor invade parênquima hepático adjacente
T3	Tumor invade o ramo unilateral da veia porta ou artéria hepática
T4	Tumor invade a veia porta principal ou de seus ramos bilateralmente ou artéria hepática comum ou ramificação biliar de segunda ordem bilateralmente ou ramificação biliar de segunda ordem unilateral com envolvimento da veia porta contralateral ou da artéria hepática
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não avaliáveis
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em um a três linfonodos regionais (tipicamente envolvendo o hilo, ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática, pancreaticoduodenal posterior e veia porta)
N2	Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos nas regiões descritas para N1
Metástases a distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 7 – Agrupamento por estádios – colangiocarcinoma peri-hilar

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Qualquer	N1	M0
IVA	Qualquer	N2	M0
IVB	Qualquer	Qualquer	M1

Tabela 8 – Estadiamento TNM colangiocarcinoma distal (AJCC 8ª ed.)

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> /Displasia de alto grau
T1	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade < 5mm
T2	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade entre 5-12mm
T3	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade > 12mm
T4	Tumor invade o plexo celíaco ou da artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não avaliáveis
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em um a três linfonodos regionais
N2	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais
Metástases a distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Tabela 9 – Agrupamento por estádios – colangiocarcinoma distal

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
IIIA	T3	N0-1	M0
IIIB	T2	N1	M0
IIIA	T1-3	N2	M0
IIIB	T4	Qualquer	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

4. TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA RESSECÁVEL

A ressecção completa do tumor com margens negativas seguida de adjuvância, quando indicada, corresponde à única opção potencialmente curativa para os tumores de vias biliares. Evidentemente, por apresentarem localizações distintas, cada tipo de tumor apresenta indicações e abordagens cirúrgicas individuais.

Os tumores de vesícula biliar muitas vezes são diagnosticados de maneira incidental durante colecistectomia simples, pela indicação de patologia supostamente benigna. Essa é uma conduta válida e não requer complementação cirúrgica para os tumores pT1a somente, isto é, sem invasão da camada muscular, haja vista que as taxas de envolvimento linfonodal nesses casos são baixas ($< 2\%$), e a sobrevida em cinco anos é próxima de 100% ¹⁴.

Entretanto, para lesões $\geq$ cT1b, recomenda-se a colecistectomia radical com ressecção em bloco do leito hepático para alcançar margens negativas e dissecação linfonodal (apesar de existir certa discussão sobre essa abordagem, especificamente para os tumores cT1b)¹⁵. Portanto, para pacientes $\geq$ pT1b tratados inicialmente com colecistectomia simples, está recomendada reabordagem cirúrgica.

O colangiocarcinoma intra-hepático deve ser tratado por meio de ressecção hepática anatômica, objetivando margens negativas e linfadenectomia regional¹⁶. É importante destacar que metástases linfonodais não regionais e metástases intra-hepáticas geralmente contraindicam o tratamento cirúrgico curativo.

O colangiocarcinoma distal, em relação às lesões peri-hilares e intra-hepáticas, possui as maiores taxas de ressecabilidade, sendo usual a realização de duodenopancreatectomia nesse cenário. Já a abordagem cirúrgica dos tumores peri-hilares depende de sua localização anatômica. Ressecções do segmento biliar envolvido pelo tumor associado à ressecção hepática ampliada (variável na dependência do envolvimento biliar local) e dissecação linfonodal estão indicadas, uma vez que a ressecção do ducto biliar isoladamente está associada à elevada taxa de recorrência local. Por sua vez, lesões distais usualmente necessitam de duodenopancreatectomia.

A adjuvância dos tumores de vesícula biliar e do colangiocarcinoma é tema de discussão, pois essas doenças são relativamente raras e normalmente estudadas em conjunto (apesar das diferenças moleculares e de quimiossensibilidade existentes entre si), fato que dificulta conclusões individuais. Além disso, os estudos relativos à adjuvância apresentam, em sua maioria, resultados conflitantes^{17,18}.

Apesar da escassez de dados consistentes no cenário adjuvante e considerando a elevada taxa de recorrência após o tratamento cirúrgico, pacientes com tumores localizados de vesícula biliar e de ductos biliares devem receber adjuvância, consistente com as recomendações da American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁹. O regime com capecitabina por seis meses corresponde à categoria 1, conforme diretrizes do NCCN¹⁰. Apesar de constar como possibilidades conforme o NCCN, regimes de tratamento baseados em gencitabina não demonstraram eficácia nesse cenário e seu uso deve ser desencorajado.

O estudo de fase III randomizado BILCAP suporta a indicação de adjuvância baseada em capecitabina dos tumores de vesícula biliar e colangiocarcinomas²⁰.

Nesse estudo, 447 pacientes com colangiocarcinoma (incluindo intra-hepáticos, hilares e extra-hepáticos) e tumores músculo-invasivos de vesícula biliar ($\geq$ pT1b) operados foram randomizados para receberem adjuvância por oito ciclos com capecitabina ou placebo. Foi observado ganho significativo em sobrevida livre de recorrência a favor da adjuvância nas análises por intenção de tratamento e por protocolo. Quanto à sobrevida global, desfecho primário do estudo, a capecitabina se associou a ganho significativo somente na avaliação por protocolo (53 meses *versus* 36 meses; HR: 0,75; $p=0,028$) e não por intenção de tratamento (51,1 meses *versus* 36,4 meses; HR: 0,81; $p=0,097$).

Um estudo japonês de fase III (JCOG1202 – ASCOT) mostrou que S-1 adjuvante por um ano *versus* placebo se traduz em ganho de SLD e SG em pacientes com tumores de via biliar extra-hepática. Como não temos esta droga disponível no Brasil, capecitabina adjuvante ainda é o padrão.

Para os pacientes com colangiocarcinomas extra-hepáticos ou com neoplasia de vesícula biliar com margens cirúrgicas positivas, uma opção a ser considerada após discussão de riscos e benefícios inclui quimiorradioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidina¹⁹, apesar de não existirem estudos randomizados sobre o benefício da radioterapia no cenário adjuvante, bem como qual é o melhor regime. É importante destacar que o estudo BILCAP incluiu cerca de 38% de pacientes com ressecções R1 em cada braço da randomização²⁰.

5. DOENÇA IRRESSECÁVEL

Esse cenário corresponde a um grupo muito heterogêneo de doenças, para o qual não existem estudos randomizados robustos que suportem recomendações precisas de tratamento. As opções disponíveis para o tratamento de tumores localmente avançados irresssecáveis incluem: tratamento sistêmico baseado em gencitabina ou fluoropirimidina; quimiorradioterapia precedida ou não de terapia sistêmica; radioterapia isoladamente ou suporte clínico exclusivo¹⁰. Opções locorregionais, tais como ablação por radiofrequência, radioembolização ou quimioembolização, podem ser consideradas em colangiocarcinomas intra-hepáticos irresssecáveis.

Digno de nota, no estudo ABC-07, envolvendo apenas pacientes com colangiocarcinoma inoperável sem doença extra-hepática, a utilização de SBRT após seis ciclos de quimioterapia sistêmica não esteve associada a ganhos em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, a despeito de melhor controle local²¹.

6. DOENÇA METASTÁTICA

Com relação ao tratamento de primeira linha, a combinação gencitabina + cisplatina foi por muito tempo considerada como opção padrão para os pacientes com colangiocarcinoma e tumores de vesícula biliar, baseada nos dados do estudo randomizado de fase III ABC-02. Esse estudo incluiu 410 pacientes com colangiocarcinoma, carcinoma de vesícula biliar e tumores periampulares localmente avançados/metastáticos e os randomizou para a combinação gencitabina + cisplatina, administrados no D1 e D8 a cada três semanas, ou gencitabina, ambos por até 24 semanas. Foram evidenciados ganhos no desfecho primário de sobrevida global (11,7 *versus* 8,1 meses; HR 0,64; $p < 0.001$), bem como em sobrevida livre de progressão e taxa de controle de doença (81,4% *versus* 71,8%; $p 0.049$) a favor da combinação, com perfis de toxicidade muito semelhantes entre os braços. Apesar da maior taxa de neutropenia observada no braço gencitabina + cisplatina, não houve diferença significativa para a incidência de infecções relacionadas à neutropenia²².

O estudo de fase III TOPAZ-1 comparou em primeira linha cisplatina + gencitabina *versus* cisplatina + gencitabina + durvalumabe (anticorpo monoclonal anti-PD-L1). O estudo observou ganhos em termos de sobrevida global (mediana: 12,9 *versus* 11,3 meses), sobrevida livre de progressão e taxa de resposta²³.

Já no estudo KEYNOTE-966, pacientes foram randomizados para receberem tratamento com cisplatina + gencitabina associado a pembrolizumabe ou placebo. O estudo conseguiu demonstrar ganhos em termos de sobrevida global (mediana: 12,7 meses *versus* 10,9 meses) e sobrevida livre de progressão para pacientes tratados com pembrolizumabe. Não houve diferenças em termos de taxa de resposta²⁴. Digno de nota, nesse estudo, era permitida a continuação da gencitabina (com pembrolizumabe ou placebo) após oito ciclos de tratamento, o que não era permitido no estudo TOPAZ-1.

Em contrapartida, o estudo de fase III SWOG 1815 veio em direção oposta ao anterior estudo de fase II e mostrou que a adição de nab-paclitaxel à cisplatina e gencitabina não confere ganho de sobrevida global²⁵.

As terapias no cenário de segunda linha continuam em evolução, e o conhecimento progressivo do perfil molecular tumoral tem desempenhado papel importante no desenvolvimento de novas opções terapêuticas, levando a potenciais mudanças na condução da doença avançada.

Aos pacientes que falham à primeira linha, está recomendado tratamento com FOLFOX. O estudo randomizado de fase III que suporta essa indicação corresponde ao ABC-06, que comparou diretamente FOLFOX com suporte clínico exclusivo, após progressão à terapia baseada em gencitabina + cisplatina. Foram incluídos pacientes com tumores de vesícula biliar periampulares e colangiocarcinoma. FOLFOX foi associado a maiores taxas de sobrevida em seis meses (51% *versus* 36%) e 12 meses (26% *versus* 11%) e à maior sobrevida

global (6,2 *versus* 5,3 meses; HR 0,69; p 0.031), apesar do modesto ganho absoluto²⁶. Há dados controversos em relação ao papel da quimioterapia baseada em irinotecano nanolipossomal + 5-fluorouracil em segunda linha por conta dos resultados conflitantes dos estudos NIFTY e NALIRICC^{27,28}.

Para indivíduos que mantêm adequado performance status e que têm tumores com potenciais alvos acionáveis, tais como fusões e rearranjos do FGFR-2 e mutação de IDH-1, a terapia-alvo deve ser considerada.

O inibidor seletivo de FGFR 1-3 pemigatinibe está aprovado pelo FDA para tratamento do colangiocarcinoma refratário com fusão/rearranjo do FGFR-2, baseado no estudo de fase II FIGHT-202, que demonstrou interessantes taxas de resposta (35,5%) e de controle da doença (82%)²⁹. Mais recentemente, tivemos os dados da droga RLY-4008, um potente e hiperseletivo inibidor de FGFR2, que mostrou altíssimas taxas de resposta no tratamento de pacientes com colangiocarcinoma com fusão de FGFR2 (88% na dose ideal)³⁰.

Outra potencial indicação de droga-alvo para os pacientes com colangiocarcinoma incluiu aqueles com mutação do gene da isocitrato desidrogenase 1 (IDH-1). O estudo ClarIDHy randomizou pacientes com colangiocarcinoma avançado e mutação IDH1, após pelo menos uma linha de tratamento prévio, para ivosidenibe (inibidor do IDH-1 mutado) ou placebo, e foi o primeiro estudo randomizado de fase III a comprovar a eficácia dessa droga nesse subgrupo de pacientes, com sobrevida livre de progressão de 2,7 *versus* 1,4 meses (HR 0,37; p < 0.0001), consistente em todos os subgrupos³¹. Após ajuste estatístico por conta da alta taxa de *crossover* (70%), foi demonstrado também ganho em sobrevida global (10,3 meses *versus* 7,5 meses; HR: 0,49; p<0,0001)³².

Pacientes refratários também podem se beneficiar das indicações agnósticas de larotrectinibe e pembrolizumabe, desde que sejam portadores de tumores com fusões NTRK ou instabilidade de microssatélites/elevada carga mutacional (acima de 10 mutações/megabase, respectivamente)^{33,34}. Cabe salientar, entretanto, o papel limitado da imunoterapia em tumores de vias biliares avançados, como demonstrado na análise da coorte de tumores de vias biliares dos estudos KEYNOTE-028 e KEYNOTE-158, mostrando baixas taxas de resposta global, de 13% e 5,8%, respectivamente³⁵. Outros potenciais alvos terapêuticos são HER-2, BRAF e KRAS G12C, pois já existem estudos mostrando atividades das drogas-alvo nesses cenários.



REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018; 68(1):7-30.
2. Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg. 2007;245(5):755-62.
3. Patel T. Cholangiocarcinoma. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(1):33-42.

4. Sia D, Tovar V, Moeini A et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene*. 2013;32(41):4861-4870.
5. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist*. 2012;17(1):72-79.
6. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):751-65.
7. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*. 2008 Dec 1;98(7):485-9.
8. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas Cancer. 1995;75(1 Suppl):171-90.
9. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3):310-5.
10. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. (Accessed on April 18, 2021)
11. Lee SW, Kim HJ, Park JH et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2010 May;45(5):560-6.
12. Lamarca A, Barriuso J, Chander A et al. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18 FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Jul;71(1):115-29.
13. Zhu AX, Pawalik TM, Kooby DA et al. Gallbladder. In: Amin MB (editor). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.
14. Lee SE, Jang J-Y, Lim C-S et al. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan 14;17(2):174-80.
15. You DD, Lee HG, Paik KY et al. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg*. 2008 May;247(5):835-8.
16. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies. *J Am Coll Surg*. 2013 Oct;217(4):736-750.
17. Horgan AM, Amir E, Walter T et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1934-40.
18. Glazer ES, Liu P, Abdalla EK et al. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins. *J Gastrointest Surg*. 2012 Sep;16(9):1666-71.
19. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):1015-27.
20. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):663-73.
21. Hawkins MA, Valle JW, Wasan HS et al. Addition of stereotactic body radiotherapy (SBRT) to systemic chemotherapy in locally advanced cholangiocarcinoma (CC) (ABC-07): results from a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):4006.
22. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362(14):1273-81.
23. Oh D-Y, He AR, Bouattour M et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(8):694-704.
24. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401:1853-65.
25. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ et al. SWOG 1815: a phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl.4):LBA490.
26. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701.
27. Yoo C, Kim KP, Jeong JH et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1560-72.
28. Vogel A, Saborowski A, Wenzel P et al. Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (AIO NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(8):734-44.



29. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-84.
30. Rugo H, Bardia A, Marmé F et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.7):S808-S869.
31. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):796-807.
32. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final results from ClarIDHy, a global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) versus placebo (PBO) in patients (pts) with previously treated cholangiocarcinoma (CCA) and an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl 3):266.
33. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in trk fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-39.
34. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site - when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1409-12.
35. Bang YJ, Ueno M, Malka D et al. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl 15):4079-4079.

Capítulo 6

Carcinoma hepatocelular

1. INTRODUÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Quando analisados em conjunto, o carcinoma hepatocelular (CHC) e os tumores de vias biliares intra-hepáticas ocupam a sexta posição global em frequência, com cerca de 866 mil novos casos diagnosticados em 2022¹. O número de casos novos é muito semelhante ao de óbitos pela doença, colocando-a em segundo lugar quanto à letalidade². Diferentemente da tendência observada para a maioria das demais neoplasias, a incidência e a mortalidade dos tumores primários do fígado estão em elevação³. O CHC corresponde a mais de 80% dos tumores primários do fígado⁴.

É importante destacar a variação geográfica do CHC, com a maior parte dos casos se concentrando na Ásia, possivelmente relacionados à incidência de hepatites virais e exposição ambiental a determinados fatores de risco.

O CHC desenvolve-se habitualmente no contexto de doença hepática pré-existente e, portanto, seus fatores de risco são bem conhecidos. Os mais importantes correspondem à infecção crônica pelos vírus da hepatite B (mesmo na ausência de cirrose hepática associada) e/ou hepatite C. Somados, são responsáveis por cerca de 70% dos casos globalmente⁵. Os demais fatores de risco incluem: consumo excessivo de álcool, tabagismo, hepatites autoimunes, cirrose biliar primária, doença hepática gordurosa não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa1-Antitripsina, exposição a toxinas ambientais (aflatoxina B1, por exemplo), entre outros. Obesidade e diabetes *mellitus* também são considerados fatores de risco independentes para o CHC conforme estudos de meta-análise^{5,6}.

2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A suspeição clínica do CHC baseada apenas nos sintomas é difícil de ser realizada, considerando que essa neoplasia evolui em suas fases iniciais de forma assintomática ou com sintomas usualmente leves e inespecíficos. Em fases mais avançadas, sintomas como dor abdominal em hipocôndrio direito, perda de peso, anorexia e fadiga podem surgir. Em exame físico, podem ser identificados sinais tanto da neoplasia quanto da hepatopatia de base, tais como icterícia, ascite, hepatomegalia, circulação venosa colateral e *flapping*.

Eventualmente, os pacientes apresentam-se com síndromes paraneoplásicas (hipercalcemia, eritrocitose, hipoglicemia e alterações cutâneas) que podem, no contexto de pacientes com cirrose hepática, motivar a suspeita de neoplasia associada^{7,8}.

Os métodos complementares para o diagnóstico incluem estudos radiológicos e, em alguns casos, biópsia. Os exames de imagem são fundamentais na avaliação das lesões hepáticas e podem estabelecer o diagnóstico do CHC de

maneira não invasiva, sem a necessidade de biópsia nos pacientes de alto risco para desenvolvimento de CHC (portadores de cirrose hepática, infecção crônica pelo vírus da hepatite B e CHC prévio ou atual).

A tomografia multifásica ou a ressonância do abdômen estão recomendadas para avaliação diagnóstica inicial^{9,10} e, nesse cenário, o sistema de classificação do *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS)^{11,12} possui papel relevante. As lesões classificadas como LI-RADS 5 são consideradas definitivas para o diagnóstico clínico de CHC e prescindem da biópsia hepática¹⁰ (tabela 1).

Tabela 1 - LI-RADS e recomendação conforme categorias diagnósticas

Categorias LI-RADS e recomendação	
Categorias diagnósticas	Recomendação
LI-RADS NC - Não categorizada*	Repetir ou realizar nova modalidade de imagem em ≤ 3 meses
LI-RADS 1 – Definitivamente benigno	Vigilância. Imagem em seis meses
LI-RADS 2 – Provavelmente benigno	Vigilância. Imagem em ≤ 6 meses
LI-RADS 3 – Probabilidade intermediária de malignidade	Repetir ou realizar nova modalidade de imagem em três a seis meses
LI-RADS 4 – Provavelmente CHC**	Discussão multidisciplinar para avaliação adicional que pode incluir biópsia (casos selecionados) ou realização de nova imagem precocemente
LI-RADS 5 – CHC confirmado	CHC confirmado Iniciar tratamento
LI-RADS M – Maligno, porém não definitivamente CHC	Discussão multidisciplinar para avaliação adicional, que pode incluir biópsia (maioria dos casos) ou realização de nova imagem precocemente

* Decorrente de problemas técnicos;

** CHC: carcinoma hepatocelular.

Nos casos em que as lesões não preenchem os critérios diagnósticos de CHC por imagem e nos falsos negativos, discussão multidisciplinar está recomendada, bem como a avaliação por outra modalidade de imagem, associada ou não à dosagem de alfafetoproteína (AFP) e biópsia⁹. Apesar do risco relacionado à biópsia hepática, a incidência de hemorragia e o implante no sítio de punção são relativamente baixos (0,4% e 1,6%, respectivamente)¹³.

3. AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA E ESTADIAMENTO

Após o diagnóstico de CHC, são importantes na avaliação adicional dos pacientes, de acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁹: 1) discussão multidisciplinar; 2) avaliação laboratorial incluindo pesquisas de causas para cirrose hepática (se presente), como sorologias para hepatites B e C, além de erros inatos de metabolismo, hemograma, provas de perfil hepático (albumina, coagulograma, bilirrubinas, transaminases e fosfatase alcalina), função renal e dosagem de AFP; 3) tomografias do tórax, abdômen e pelve (se não realizadas previamente) e, nos pacientes com sintomas ósseos ou candidatos a transplante hepático, cintilografia óssea. Não há indicação rotineira para o PET-CT no estadiamento do CHC¹⁴.

Atualmente, várias ferramentas de avaliação prognóstica estão disponíveis, sendo muito importantes para a tomada de decisão. Cada ferramenta analisa variáveis distintas entre si e apresenta vantagens e desvantagens próprias. Os sistemas principais incluem: Child-Pugh, *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) Score, ALBI Score e o *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).

O índice Child-Pugh subdivide os pacientes em três grupos distintos (A, B e C), baseando-se em cinco critérios (tabela 2). Foi desenvolvido para a avaliação prognóstica de pacientes cirróticos e possui como desvantagem não incluir nenhuma variável relacionada ao tumor.

Tabela 2 – Escore CHILD-PUGH

O escore Child-Pugh avalia cinco critérios, pontuados de um a três			
Medida	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina sérica (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
RNI	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada-severa
Encefalopatia	Nenhuma	Grau I-II	Grau III-IV ou refratária

RNI: razão de normalização internacional. A classificação Child-Pugh agrupa os pacientes em categorias A, B e C. A = cinco a seis pontos; B = sete a nove pontos; C = dez a 15 pontos.

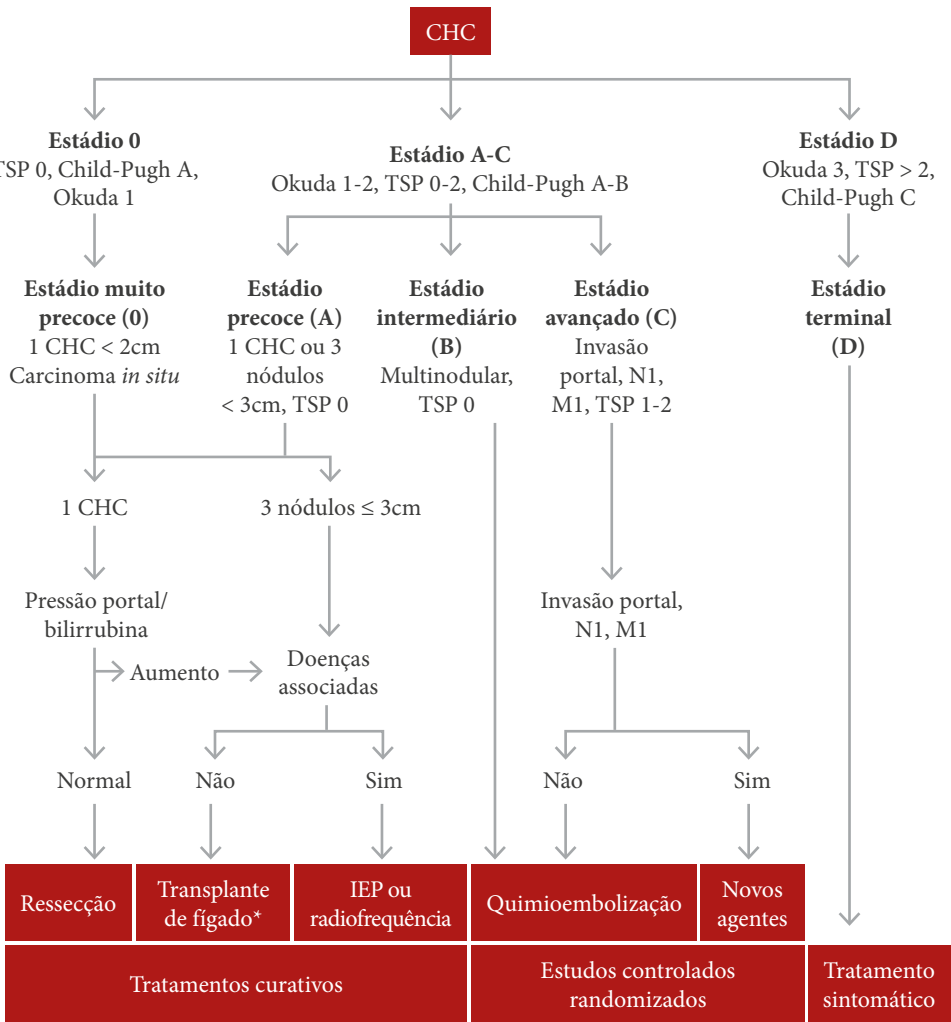
O índice MELD é um preditor de desfechos relacionados à severidade de doença hepática e mostra-se útil para a priorização de pacientes em lista de transplante hepático¹⁴.

No ALBI score, níveis de albumina e bilirrubina são combinados para estratificar a função hepática em três níveis (ALBI graus 1, 2 e 3). As vantagens da utilização do ALBI score frente ao Child-Pugh são que ele é capaz de detectar

mudanças mais sutis na funcionalidade hepática e o fato de utilizar apenas parâmetros objetivos¹⁶.

Por último, o escore prognóstico BCLC^{17,18} incorpora variáveis como performance status, características do tumor e função hepática e estratifica os pacientes em cinco estádios: 0, A, B, C e D (figura 1), sendo útil para a decisão de tratamento. Esse escore foi atualizado em 2022¹⁹.

Figura 1 – Estratificação e tratamento proposto pelo Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)



4. RASTREAMENTO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR

Pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de CHC (tabela 3), independentemente da idade, devem ser aconselhados para seguimento e rastreamento dessa neoplasia^{9,10,20,21}. A dosagem de AFP e a ultrassonografia (US) do fígado correspondem aos métodos mais empregados²², apesar da baixa sensibilidade da AFP em fases precoces e da dependência do US ao operador. De acordo com a NCCN, o rastreamento de pacientes de alto risco para CHC deve ser realizado com US do fígado e dosagem de AFP a cada seis meses⁹, ao passo que a American Association for The Study of Liver Disease (AASLD) recomenda a avaliação semestral com US do fígado, incluindo ou não a dosagem de AFP. Além disso, não está recomendada a realização de tomografia/ressonância do abdômen no rastreamento, haja vista o custo-efetividade e a falta de dados para uso rotineiro dessas modalidades¹⁰. Deve-se destacar, entretanto, que tanto a tomografia quanto a ressonância são úteis nos casos em que a avaliação por US está prejudicada (esteatose hepática severa ou cirrose hepática avançada), quando há elevação de AFP e para avaliação complementar de lesões hepáticas > 10mm identificadas ao US.

Tabela 3 – Grupos de alto risco para CHC – rastreamento

Grupos de alto risco para CHC – rastreamento
Pacientes com cirrose hepática, Child-Pugh A/B
Pacientes com cirrose hepática, Child-Pugh C, em fila de espera para transplante
Pacientes não cirróticos infectados pelo VHB e com qualquer um dos seguintes:
• Homens asiáticos > 40 anos • Mulheres asiáticas > 50 anos • História familiar de CHC • Afro-americanos/americanos • Hepatite ativa (elevação de ALT e/ou carga viral elevada)

VHB: vírus da hepatite B; ALT: alanina aminotransferase

5. TRATAMENTO

Após a avaliação inicial, os portadores de CHC podem ser agrupados em quatro categorias distintas⁹:

- Potencialmente ressecáveis ou passíveis de transplante hepático;
- Doença irresssecável;
- Doença restrita ao fígado, porém inoperável por comorbidades/performance inadequada ou com mínima/incerta doença extra-hepática;
- Doença metastática.

5.1. Doença potencialmente ressecável ou passível de transplante hepático: tratamento cirúrgico do CHC

O tratamento de escolha do CHC inicial corresponde à cirurgia ou ao transplante hepático, ambos com caráter curativo. A ressecção cirúrgica é potencialmente curativa, com taxas de sobrevida global superando 50% e mortalidade perioperatória normalmente baixa, < 5%²³. Porém, deve ser indicada para pacientes bem selecionados. A hepatectomia corresponde à opção preferível para os indivíduos não cirróticos ou com função hepática preservada (Child-Pugh A e sem hipertensão portal), com doença em estágio inicial e lesões idealmente únicas, sem invasão vascular grosseira e capazes de tolerar o procedimento cirúrgico sem grande comorbidade associada. A hepatectomia é controversa em pacientes com doença multifocal e naqueles com invasão vascular devido à elevada taxa de recorrência.

Apesar de não existir consenso sobre os limites das margens cirúrgicas, ressecção R0 deve ser priorizada, e o volume hepático remanescente pós-cirurgia, respeitado. Esse é um ponto relevante, pois objetiva reduzir o risco de insuficiência hepática no pós-operatório. São recomendados como alvos para volume hepático remanescente ao menos > 20% e > 30%-40% para pacientes não cirróticos e cirróticos, respectivamente⁹. Quando esse volume não puder ser contemplado, uma opção a ser discutida envolve a embolização de veia porta pré-operatória da veia porta²⁴. Além disso, para pacientes com até três tumores menores do que 3cm, ablação por radiofrequência demonstrou resultados de sobrevida semelhantes à cirurgia no estudo SURF²⁵.

Por sua vez, pacientes cirróticos, com significativa disfunção hepática, não são geralmente selecionados para ressecção cirúrgica, frente aos piores resultados observados. Nesses casos, o transplante hepático, desde que respeitados os critérios de Milão (lesão única < 5cm ou até 3 lesões < 3cm), deve ser considerado, pois é capaz de tratar não somente o CHC, mas também a doença hepática de base. Usando esses critérios de seleção, são alcançados favoráveis desfechos de sobrevida, incluindo taxas de sobrevida global e de sobrevida livre de recorrência em quatro anos de 85% e 92%, respectivamente²⁶. No Brasil, utiliza-se um critério de listagem diferenciado chamado Milão-Brasil. Nesse critério, os pacientes ganham categoria especial pelo CHC apenas quando apresentam um nódulo entre 2cm e 5cm ou até três nódulos entre 2cm e 3cm, mais qualquer número de nódulos menores do que 2cm. É importante destacar que dados nacionais gerem sobrevidas semelhantes dos pacientes quando transplantados dentro do critério de Milão original e dentro do critério Milão-Brasil²⁷.

Pacientes listados em fila de espera podem se beneficiar de terapias locais, especialmente a quimioembolização. O emprego dessas modalidades pode levar a *downstaging* tumoral, evitando o *dropout* da fila de transplante, e não

impactam significativamente as taxas de mortalidade pós-operatória e sobrevida em relação ao transplante isolado^{28,29}.

Até pouco tempo, não havia dados apresentados que suportavam a adjuvância no CHC e, portanto, ela não era recomendada. O estudo de fase III STORM analisou o papel de sorafenibe adjuvante após ressecção cirúrgica ou ablação hepática. Nesse estudo, 1114 pacientes foram randomizados para sorafenibe 400mg 12/12 horas ou placebo por até quatro anos. Não foram observadas diferenças em sobrevida global ou sobrevida livre de recorrência³⁰.

O estudo IMbrave050 atingiu seu desfecho primário de ganho de sobrevida livre de recorrência com atezolizumabe e bevecizumabe na adjuvância de pacientes com CHC de alto risco após ressecção ou terapia ablativa, quando comparado ao placebo³¹. No entanto, a ausência de dados de sobrevida global e a convergência das curvas de sobrevida livre de recorrência após 18 meses sugerem que mais dados são necessários antes de ampla utilização dessa estratégia de tratamento. Quanto à neoadjuvância, não há atualmente papel claro baseado em dados randomizados para o tratamento neoadjuvante do CHC. Há outros estudos em andamento avaliando o papel da imunoterapia na adjuvância e na neoadjuvância.

5.2. Doença irressecável restrita ao fígado, porém inoperável por comorbidades/performance – terapias locorregionais

Para os pacientes com doença limitada ao fígado, porém não passíveis de ressecção ou transplante (por motivos relacionados à execução técnica do procedimento ou por contraindicações clínicas), estão indicadas as terapias locorregionais, tais como ablação, injeção percutânea com álcool, embolização intra-arterial (com ou sem partículas carreadoras), radioembolização ou radioterapia estereotáctica. Esses pacientes correspondem aos classificados como BCLC B e alguns casos de BCLC A.

A escolha por uma modalidade específica de tratamento depende de fatores como a gravidade da doença hepática de base, performance clínica do paciente e características relacionadas ao tumor e sua distribuição no parênquima hepático.

Análise prospectiva mostrou que a tamanho da lesão parece se associar à taxa de sucesso da ablação por radiofrequência, a qual deve ser indicada para pacientes com menos de três lesões e com < 3cm, preferencialmente na ausência de ascite^{32,33}.

A quimioembolização está indicada para os pacientes BCLC B com tumores multinodulares, sem disseminação extra-hepática ou invasão vascular macroscópica e com função hepática preservada (Child-Pugh A ou B). Uma questão ainda em debate corresponde ao benefício adicional da quimioembolização em comparação à embolização convencional. Dados de estudo randomizado e de meta-análise não confirmaram a superioridade de um método em relação ao outro, ambos exibindo resultados semelhantes quanto à sobrevida e à taxa de resposta^{34,35}.

A atualização do BCLC em 2022 levou em consideração que o grupo B pode ser muito heterogêneo e o dividiu em três subgrupos, de acordo com o volume da doença e a função hepática¹⁹:

1) Pacientes com nódulos de CHC bem delimitados, que são mais adequadamente tratados com transplante, contanto que estejam dentro dos critérios estendidos de acordo com cada instituição.

2) Pacientes que não possuem a opção de transplante, mas apresentam fluxo portal adequado e volume de doença bem definido, indicando ser factível o acesso às artérias que nutrem o tumor. Nesses casos, a indicação ideal seria quimioembolização.

3) Pacientes que não se encaixam nos dois primeiros subgrupos. Geralmente compreendem aqueles com doença difusa e infiltrativa. Tais pacientes idealmente devem receber tratamento sistêmico.

Radioembolização hepática com Itrium 90 (Y90), quando disponível, pode ser considerada nos pacientes refratários à quimioembolização arterial hepática ou quando há invasão macrovascular. É importante destacar que os pacientes precisam ser bem selecionados para essa indicação. Recentemente, tal procedimento entrou no rol da ANS.

Não há dados que suportem a combinação de sorafenibe e quimioembolização para pacientes com carcinoma hepatocelular estágio intermediário³⁶. No entanto, a utilização de imunoterapia associada à quimioembolização aparenta ser uma estratégia promissora. No estudo randomizado de fase III EMERALD-1, a combinação de durvalumabe e bevacizumabe associada à quimioembolização aumentou a sobrevida livre de progressão (15 *versus* 8,2 meses) e a taxa de resposta (43,6% *versus* 29,6%) em relação à quimioembolização em pacientes com CHC sem doença extra-hepática não passível de tratamento com intuito curativo³⁷.

5.3. Doença metastática

As opções disponíveis para o tratamento de primeira linha com impacto documentado em sobrevida no CHC avançado incluem: atezolizumabe + bevacizumabe, durvalumabe + tremelimumabe, lenvatinibe e sorafenibe, todos baseados em estudos de fase III positivos.

O estudo de fase III (SHARP), que suporta a indicação de sorafenibe, randomizou 602 pacientes com CHC avançado em primeira linha, Child-Pugh A para sorafenibe 400mg 12/12 horas ou suporte clínico exclusivo. Foi observado ganho significativo em sobrevida global a favor de sorafenibe (10,7 *versus* 7,9 meses; HR 0,69; $p < 0.001$), independentemente de performance status ou volume de doença³⁸. Resultados também significativos (porém menores em termos absolutos) para sobrevida global foram observados no estudo Asia-Pacific, que avaliou a eficácia e a tolerabilidade do sorafenibe em relação ao suporte clínico exclusivo em pacientes asiáticos³⁹.

Por cerca de dez anos, nenhuma tentativa de sobrepor os resultados do estudo SHARP mostrou-se promissora. Porém, após 2018, duas novas opções mostraram-se úteis em relação ao sorafenibe. Em 2017, o estudo randomizado de fase III REFLECT confirmou a não inferioridade para sobrevida global de lenvatinibe em relação ao sorafenibe em primeira linha, também para pacientes Child-Pugh A. Nesse estudo, entretanto, foram observadas maior sobrevida livre de progressão (7,4 *versus* 3,7 meses; HR 0,66; $p < 0.0001$) e maior taxa de resposta (24,1% *versus* 9,2%; $p < 0.0001$) a favor de lenvatinibe⁴⁰.

Posteriormente, nivolumabe foi diretamente comparado com sorafenibe em primeira linha no estudo de fase III CheckMate 459 e, apesar do ganho absoluto em sobrevida global, não foram observadas diferenças significativas entre os braços⁴¹.

Levando em consideração a potencial atividade da imunoterapia aos antiangiogênicos em primeira linha, o estudo de fase III IMbrave-150 consolidou a associação de atezolizumabe + bevacizumabe como primeira opção em primeira linha, ao elevar de forma significativa a sobrevida global mediana (19,2 *versus* 13,4 meses; HR 0,66; $p < 0.0009$), sobrevida livre de progressão (6,9 *versus* 4,3 meses; HR 0,65; $p < 0.0001$) e taxa de resposta (30% *versus* 11%), em comparação com sorafenibe isolado⁴². Deve-se considerar a realização de endoscopia digestiva alta antes do início de bevacizumabe para avaliar o risco de sangramento por varizes esofágicas.

No estudo de fase III Himalaya, 1.171 pacientes com HCC avançado Child-Pugh A foram randomizados para tratamento com: durvalumabe + tremelimumabe (dose única de tremelimumabe, sendo chamado de STRIDE), durvalumabe isolado ou sorafenibe. O desfecho primário foi alcançado ao demonstrar ganho de SG a favor de durvalumabe e tremelimumabe *versus* sorafenibe (SG mediana de 16,4 *versus* 13,8 meses e taxa de SG em 3 anos de 30,7 *versus* 20,2%). Em adição, demonstrou-se não inferioridade do braço de durvalumabe *versus* sorafenibe (HR 0,86 ; IC 95% 0,73-1,03 com taxa de SG em 3 anos de 24,7 *versus* 20,2%). A taxa de resposta foi de 20,1% no braço STRIDE *versus* apenas 5,1% no braço de sorafenibe. Uma vez que o esquema STRIDE não foi comparado diretamente ao regime de atezolizumabe e bevacizumabe, a escolha na prática clínica, quando durvalumabe e tremelimumabe estiverem disponíveis, será pautada no perfil de eventos adversos. Eventos imune-mediados são mais frequentes com STRIDE, ao passo que sangramento digestivo é mais comum com atezolizumabe e bevacizumabe.

Já a associação de pembrolizumabe e lenvatinibe não conseguiu mostrar superioridade em relação a lenvatinibe no estudo LEAP-002 para primeira linha. Apesar de a combinação ter atingido 21,2 meses de SG mediana, o braço de lenvatinibe isolado demonstrou atividade muito acima do esperado,

com 19 meses de SG mediana, e o estudo não foi estatisticamente positivo⁴³. No estudo CHECKMATE 9DW, pacientes com CHC avançado irresssecável foram randomizados para tratamento com ipilimumabe 1mg/kg (por quatro doses) + nivolumabe 3mg/kg a cada três semanas (duração total de tratamento de até dois anos) ou inibidor de tirosina-quinase (85% dos pacientes foram tratados com lenvatinibe). Nesse estudo, a dupla de imunoterapia demonstrou superioridade em termos de sobrevida global mediana (23,7 meses *versus* 20,6 meses) e taxa de resposta (36% *versus* 13%). Não houve diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida livre de progressão. Apesar de não aprovada com essa indicação no Brasil no momento, esta, em breve, deve se tornar mais uma opção no manejo de pacientes com CHC irresssecável em nosso país.

Para os pacientes que falham à terapia de primeira linha após sorafenibe, as opções disponíveis são: cabozantinibe, regorafenibe, ramucirumabe e nivolumabe + ipilimumabe e quimioterapia sistêmica. Nivolumabe e pembrolizumabe exibem também atividade nesses pacientes.

Na segunda linha, os estudos, em sua maioria de fase III, relacionados às indicações acima, incluem: 1) estudo Celestial, no qual cabozantinibe associou-se a um ganho significativo de sobrevida global em relação ao placebo, bem como sobrevida livre de progressão e taxa de resposta⁴⁴; 2) estudo RESORCE, que mostrou ganho de sobrevida global a favor do regorafenibe⁴⁵; 3) após análise de subgrupo do estudo REACH mostrar potencial benefício do ramucirumabe em segunda linha nos pacientes com altos níveis de AFP, o estudo REACH-2 randomizou pacientes com AFP > 400ng/ml para o antiangiogênico *versus* placebo. Foi evidenciado ganho de sobrevida global nesse subgrupo de pacientes com CHC⁴⁶; por fim, 4) o estudo multi-coorte Checkmate 040 de fase I/II avaliou a eficácia de nivolumabe e nivolumabe combinado a ipilimumabe em portadores de CHC após progressão a sorafenibe. A combinação nivolumabe + ipilimumabe, seguida de manutenção de nivolumabe, alcançou taxas de resposta de 32%, levando a sua aprovação pelo FDA e pela Anvisa⁴⁷.

Apesar de possuir atividade em segunda linha, o estudo de fase III KEYNOTE-240, que randomizou pacientes após falha a sorafenibe para pembrolizumabe ou placebo, não mostrou benefício em sobrevida global⁴⁸ (tabela 4).



Tabela 4 – Tratamento de segunda linha CHC

CHC – tratamento de segunda linha				
Autor	Estudo	Fase	Intervenção	Desfecho
Abou-Alfa et al. 2018	CELESTIAL	III	Cabozantinibe vs placebo	SG: 10,2m vs 8,0m; HR 0,76; p 0.005
Bruix J et al. 2017	RESORCE	III	Regorafenibe vs placebo	SG: 10,6m vs 7,8m; HR 0,63; p < 0,0001
Zhu AX et al. 2019	REACH-2	III	Ramucirumabe vs placebo	SG: 8,5m vs 7,3m; HR 0,71; p 0.0199
Yau T et al. 2020	Checkmate040	I/II	Nivolumabe + ipilimumabe vs placebo	TR: 32%

SG: sobrevida global; TR: taxa de resposta

Terapia sistêmica baseada em quimioterapia (doxorrubicina isolada, FOLFOX, XELOX, gencitabina, GEMOX ou o esquema PIAF) apresenta resultados desanimadores no cenário metastático, e nenhum dos regimes estudados corresponde à opção padrão em CHC. Portanto, não devem ser priorizados quando estão disponíveis as drogas alvo citadas.

Por fim, pacientes categorizados como BCLC D devem ser tratados com cuidados clínicos exclusivos e possuem prognóstico reservado.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Liver – source: Globocan 2022. [Internet]. Acesso em: 25 ago 2024. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>>.
2. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ et al. Annual report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, featuring survival. J Natl Cancer Inst. 2017;109(9):dix030.
3. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. Cancer. 2016 May 1;122(9):1312-37.
4. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20:864-84.
5. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. Br J Cancer. 2007;97(7):1005-08.
6. Wang P, Kang D, Cao W et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(2):109-22.
7. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. J Clin Exp Hepatol. 2011;1(3):177-84.
8. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. Hepatogastroenterology. Sep-Oct 2002;49(47):1315-9.

9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). The NCCN Guidelines for Hepatobiliary Cancers. [Internet] Acesso em: 17 abr 2021. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf>.
10. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-50.
11. American College of Radiology. CT/MRI LI-RADS® v2018 CORE [Internet]. Acessado em: 2021 mai 1. Disponível em: <<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf>>.
12. Lee S, Kim YY, Shin J et al. CT and MRI Liver Imaging Reporting and Data System Version 2018 for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(10):1199-1206.
13. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of Oncology. 11ed. Países Baixos: Wolters Kluwer; 2019.
14. Cho Y, Lee DH, Lee YB et al. Does 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? *PLoS One*. 2014;9(8):e105679.
15. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
16. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: from liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Rep*. 2022;4(10):100557.
17. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
18. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003 Dec 6;362(9399):1907-17.
19. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
20. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res*. 2010 Jun;40(Suppl 1):2-144.
21. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu), European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
22. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1752-63.
23. Zhong JH, Ke Y, Gong WF et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2014;260(2):329-340.
24. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1545-1559.
25. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N et al. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial (SURF trial). *Liver Cancer*. 2021;11(3):209-18.
26. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9.
27. Chagas AL, Mattos AA, Diniz MA et al. Impact of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Ann Hepatol*. 2021;22:100294.
28. Pompili M, Francica G, Ponziani FR et al. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7515-30.
29. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):381-400.
30. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1344-54.
31. Qin S, Chen M, Cheng A-L et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:1835-47.
32. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*. 2004 Nov;240(5):900-9.
33. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(Suppl 7):vii41-48.
34. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD004787.
35. Brown KT, Do RK, Gonen M et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10;34(17):2046-53.

- 
36. Kudo M. Implications of the TACTICS trial: establishing the new concept of combination/sequential systemic therapy and transarterial chemoembolization to achieve synergistic effects. *Liver Cancer*. 2022;11:487-96.
 37. Lencioni R, Kudo M, Erinjeri J et al. EMERALD-1: a phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization. *J Clin Oncol*. 2024;42(3):LBA432.
 38. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390.
 39. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
 40. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-73.
 41. Sangro B, Park J, Finn R et al. CheckMate 459: Long-term efficacy outcomes with nivolumab versus sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Presented at: 2020 ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020; July 1-4, 2020.
 42. Finn RS, Qin S, Ikeda M. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl 3):267.
 43. Rugo H, Bardia A, Marmé F et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol*. 2022;33(suppl.7):S808-S869.
 44. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54-63.
 45. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 07;389(10064):56-66.
 46. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):282-96.
 47. Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *Jama Oncol*. 2020 Nov 1;6(11):e204564.
 48. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3):193-202.

Capítulo 7

Câncer colorretal inicial

1. INTRODUÇÃO

Globalmente, o câncer colorretal (CCR) é a terceira causa de morte relacionada a câncer em homens e a segunda em mulheres. No Brasil, é o segundo tipo de neoplasia (exceto câncer de pele não melanoma) em ambos os sexos¹. Nos últimos anos, houve um importante aumento na prevalência da doença principalmente devido ao maior número de casos de tumores de cólon descendente e reto².

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum, presente em mais de 90% dos casos, sendo o restante representado por tumores neuroendócrinos, carcinomas escamosos e adenoescamosos, carcinomas com células de anel de sinete, carcinoma medular, linfomas e GISTs. Neste capítulo, abordaremos apenas os adenocarcinomas colorretais.

Os principais fatores de risco são idade maior que 40 anos, história familiar de câncer colorretal, obesidade, sedentarismo, tabagismo, etilismo, consumo de carne vermelha e processada e doenças inflamatórias intestinais³⁻¹⁰. Síndromes hereditárias, como polipose adenomatosa familiar (FAP) e síndrome de Lynch ou câncer hereditário não polipose hereditário (HNPCC) também estão associadas a um elevado risco de desenvolvimento da doença^{11,12}. O HNPCC é causado por mutações germinativas em genes de reparo do DNA, como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Indivíduos que possuem o diagnóstico prévio devem ser submetidos à colonoscopia entre os 20 e 25 anos¹³. Geralmente, os pacientes que apresentam essa forma herdada da doença são jovens, com tumores de cólon direito e com histologia mucinosa. Assim como a síndrome de Lynch, a FAP também é uma síndrome autossômica dominante, sendo causada por uma mutação herdada do gene APC. Todos os pacientes desenvolverão CCR caso não sejam submetidos à cirurgia profilática e deverão iniciar o rastreamento aos 12 a 14 anos¹⁴.

A recomendação atual é que o rastreamento em indivíduos sem fatores de risco se inicie aos 50 anos, apesar de algumas sociedades sugerirem um rastreio mais precoce, aos 45 anos¹⁵.

2. QUADRO CLÍNICO

Apesar do incentivo ao rastreamento do CCR, apenas uma minoria dos pacientes é diagnosticada ainda sem sintomas por meio da colonoscopia de rastreio¹⁶. Os principais sintomas incluem hematoquezia ou melena, dor abdominal, anemia, mudança do hábito intestinal e perda ponderal. Pacientes que abrem o quadro com vômitos e distensão abdominal geralmente apresentam tumores obstrutivos¹⁷.

A localização do tumor pode também influenciar na apresentação clínica. Tumores do cólon direito se apresentam mais frequentemente com anemia ferropriva, ao passo que mudança de hábito intestinal e hematoquezia são mais comuns nas neoplasias do cólon descendente. Os sintomas mais comuns dos tumores de reto são tenesmo, dor retal e redução do calibre das fezes^{18,19}.

3. DIAGNÓSTICO

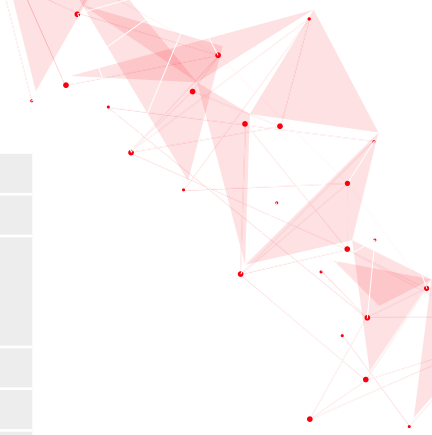
A colonoscopia é o método de diagnóstico mais eficaz do câncer colorretal. O exame é capaz de determinar o local exato da lesão, detectar tumores sincrônicos e permitir coleta de material para biópsia²⁰. Nos casos em que a colonoscopia foi realizada de maneira incompleta, a colonografia e a cápsula endoscópica podem ser utilizadas para complementação diagnóstica²¹. Marcadores tumorais não devem ser utilizados como rastreamento dessas neoplasias, diante da baixa sensibilidade e especificidade nesse cenário^{22,23}.

4. ESTADIAMENTO

O estadiamento TNM proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), na sua oitava edição, encontra-se na tabela 1. Exames laboratoriais, incluindo hemograma, função renal e hepática e CEA, devem ser solicitados no momento do diagnóstico. Alguns estudos indicam que pacientes com valores de CEA maiores que 5ng/ml possuem prognóstico mais reservado²⁴.

Tabela 1 – Estadiamento 8ª edição AJCC

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão para a muscular da mucosa)
T1	Invasão da submucosa por meio da muscular da mucosa
T2	Invasão da muscular própria
T3	Invasão dos tecidos pericólicos através da muscular própria
T4	Invasão do peritônio visceral ou invasão/adesão a órgãos adjacentes
T4a	Invasão do peritônio visceral, incluindo perfuração do intestino através do tumor e invasão por contiguidade através de áreas com inflamação para a superfície do peritônio visceral
T4b	Invasão/adesão a órgãos adjacentes
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 um LFN regional
N1b	Metástase em dois a três LFN regionais
N1c	Nenhum LFN regional positivo, porém, há depósitos tumorais na subserosa, mesentério, tecidos pericólicos não peritonealizados ou tecidos perirretais/mesorretais
N2	Metástase em quatro ou mais LFN regionais
N2a	Metástase em quatro a seis LFN regionais
N2b	Metástase em seis ou mais LFN regionais
M	Definição
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância
M1a	Metástase em um sítio/órgão, sem metástase peritoneal
M1b	Metástase em dois sítios/órgãos ou mais ou metástase peritoneal
M1c	Metástase peritoneal com ou sem acometimento de outros órgãos

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1/T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA (baixo risco)	T1/T2	N1/N1c	M0
IIIA (alto risco)	T1	N2a	M0
IIIB (baixo risco)	T3	N1/N1c	M0
IIIB (alto risco)	T3	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IVA	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b
IVC	Qualquer	Qualquer	M1c

Recomenda-se que todos os pacientes com diagnóstico de CCR sejam submetidos a tomografias de tórax, abdômen e pelve para exclusão de doença metastática^{25,26}. O PET-CT não deve ser utilizado rotineiramente, exceto na suspeita de doença a distância não confirmada por exames radiológicos ou na presença de marcadores tumorais muito elevados^{27,28}.

5. MANEJO DA DOENÇA LOCALIZADA

A cirurgia é o único tratamento potencialmente curativo para os tumores colorretais. Nos últimos anos, a laparoscopia vem sendo cada vez mais empregada no tratamento local desses pacientes, sem comprometer o resultado e com recuperação pós-operatória mais favorável²⁹.

O objetivo da quimioterapia (QT) adjuvante é erradicar micrometástases, reduzindo o risco de recorrência da doença. Pacientes com estágio I devem ser tratados exclusivamente com cirurgia. Os dados da literatura em relação à adjuvância são mais robustos para pacientes com acometimento linfonodal (estádio III), com uma redução do risco de recorrência de 30% e redução de 22% a 32% na mortalidade³⁰. Por outro lado, o benefício para o estágio II não se aplica a todos os pacientes.

5.1. Tratamento adjuvante no estágio II

A maioria dos estudos de adjuvância envolveu pacientes com estágio II e III. O maior estudo randomizado que incluiu majoritariamente pacientes sem acometimento linfonodal foi o QUASAR. Um total de 3.238 pacientes (dos quais 91% eram estágio II) foram randomizados para receber QT baseada em 5-FU e leucovorin ou observação. O tratamento adjuvante proporcionou 22% de redução do risco de recorrência e 18% de redução de mortalidade, traduzindo-se num benefício absoluto de 3,6% da sobrevida global em cinco anos³¹. Entre os pacientes com estágio II, houve apenas uma tendência de ganho em sobrevida global (SG). É importante ressaltar que mais de 60% dos pacientes tiveram menos de 12 linfonodos avaliados e, possivelmente, tinham um risco maior de recorrência. Resultados semelhantes foram encontrados pelo ACCENT, que avaliou 6.900 pacientes em nove estudos com estágio II³². A QT adjuvante promoveu um incremento de 5% de sobrevida em oito anos.

O IMPACT B2 foi uma meta-análise que constatou um benefício discreto e sem significância estatística em SG naqueles pacientes submetidos à QT baseada em fluoropirimidina³³. Outra meta-análise também encontrou benefício não estatisticamente significativo em sobrevida livre de doença (SLD) de 5% a 10%¹⁶. Uma análise agrupada de sete estudos que avaliaram o papel da quimioterapia em 3.302 pacientes com estágio II e III evidenciou um benefício em

SLD estatisticamente significativa para pacientes com estágio II (76% *versus* 72%), porém sem ganho em SG³⁴.

Com relação à oxaliplatina, tanto o MOSAIC como o NSABP C-07 não mostraram benefício na adição da droga ao esquema de fluoropirimidina³⁵. No entanto, baseando-se nos dados do MOSAIC, que mostraram uma tendência de benefício em SLD com adição da oxaliplatina, pacientes com estágio II de alto risco, como tumores T4b, podem se beneficiar do esquema com platina. A presença de instabilidade de microssatélite, em pacientes com estágio II de alto risco, também pode direcionar para esquemas contendo oxaliplatina, já que a perda de expressão das enzimas de reparo está relacionada à ausência de resposta à fluoropirimidina isolada. No entanto, a indicação de oxaliplatina nesse cenário deve ser individualizada, visto que o prognóstico é muito bom e muitos advogam a não realização de quimioterapia adjuvante nos pacientes com instabilidade de microssatélites.

O estudo MOSAIC comparou seis meses de quimioterapia adjuvante com 5-FU/leucovorin ou FOLFOX em pacientes com estágio II (40%) e estágio III (60%). Após seis anos de seguimento, observou-se um pequeno ganho com a adição da oxaliplatina, porém estatisticamente significativa, de SG (79% *versus* 76%, razão de risco [HR] 0,84 e $p = 0.04$), que se limitou aos pacientes com envolvimento linfonodal (73% *versus* 69%, $p = 0.023$)³⁶. Uma atualização mais recente mostrou um aumento no benefício absoluto de 67% *versus* 59% ($p = 0.043$), além de confirmar a ausência de ganho nos pacientes com estágio II. Análise exploratória sugeriu um possível benefício da oxaliplatina no estágio II de alto risco, com ganho absoluto de 7% em SLD e de 2% em sobrevida, porém sem significância estatística diante da pequena amostra³⁷.

O estudo NSABP C-07 também avaliou a adição da oxaliplatina (FLOX *versus* 5-FU/leucovorin) em 2.246 pacientes com estágio II (29%) e estágio III (71%). Houve um ganho em SLD em quatro anos (73 *versus* 67%, HR 0,80), sem benefício para pacientes com estágio II em análise de subgrupo posterior^{35,38}.

5.1.1. Estratificação de risco no estágio II

Alguns dados clínicos, patológicos e moleculares podem guiar a indicação de QT nos pacientes com tumores de cólon estágio II.

As variáveis clinicopatológicas que conferem um pior prognóstico em pacientes com estágio II são: tumores T4, histologia pouco diferenciada, invasão angiolinfática e perineural, obstrução ou perfuração intestinal, margens positivas ou indeterminadas, CEA pré-operatório elevado e amostragem linfonodal inadequada (menos do que 12 linfonodos ressecados)³⁹⁻⁴³. É importante ressaltar que nem todos os *guidelines* consideram todos esses fatores prognósticos (tabela 2). Mais recentemente, dados têm surgido, apontando o *tumor budding* como provável critério de mal prognóstico, quando o escore é alto. É possível que pacientes com escore de *tumor budding* alto possam usufruir mais benefícios com tratamento adjuvante, porém mais estudos são necessários⁴⁴.

Tabela 2 – Definição de estágio II de alto risco

	ASCO (2004)	NCCN	ESMO (2020)
T4	+	+	+
Amostra linfonodal inadequada	+	+	+
Histologia pouco diferenciada	(< 13)	(< 12)	(< 12)
Perfuração	+	+	+
Obstrução	+	+	+
Invasão angiolinfática		+	+
Invasão perineural	+	+	+
Margens positivas	+	+	
CEA pré-operatório elevado			+

A análise de subgrupo de pacientes com estágio II de alto risco (T4, histologia pouco diferenciada, obstrução ou perfuração intestinal e menos de dez linfonodos ressecados) do MOSAIC mostrou uma tendência de incremento em SLD nos pacientes que receberam oxaliplatina (82% *versus* 75%)³⁶. Os dados devem ser analisados com cautela, já que não havia um braço tratado apenas com cirurgia. O benefício da adjuvância no estágio II não foi provado em diversos estudos, incluindo uma análise de 24.847 pacientes submetidos à cirurgia, incluindo aqueles com fatores prognósticos desfavoráveis⁴⁵.

Uma revisão sistemática e meta-análise de 23 estudos coorte e um estudo randomizado (MOSAIC) mostrou que a QT adjuvante proporcionou benefício em SG nos pacientes com estágio II de alto risco (obstrução, perfuração, tumores T4 e menos de 12 linfonodos ressecados)⁴⁶. Outro estudo analisou 1.697 pacientes com estágio II, dos quais 76% eram de alto risco e 424 receberam QT adjuvante. Foram considerados fatores de risco a presença de obstrução ou perfuração intestinal, tumores T4, amostragem linfonodal menor que 12, presença de invasão angiolinfática ou perineural e histologia pouco diferenciada. Observou-se que os pacientes que apresentavam esses fatores de mau prognóstico se beneficiaram da QT adjuvante, com ganho em SG estatisticamente significativo (HR 0,65, $p = 0.001$), mas sem ganho em sobrevida livre de progressão⁴⁷.

Apesar da ausência de estudos randomizados, a ASCO e a NCCN recomendam o tratamento quimioterápico adjuvante para pacientes com estágio II de alto risco, após discussão com o paciente.

Quanto aos fatores prognósticos moleculares, sabe-se que cerca de 15% a 20% dos tumores colorretais esporádicos apresentam deficiência das enzimas de reparo (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), mais comum no estágio II do que no estágio III⁴⁸. Geralmente, tumores com instabilidade de microsatélites

estão localizados no cólon proximal, têm histologia mucinosa com infiltração linfocítica e apresentam melhor prognóstico (exceto tumores com mutação de BRAF), baixo risco de recorrência e menor benefício ao tratamento adjuvante com fluoropirimidina isolada^{49,50}.

Diante desses dados, pacientes com neoplasia de cólon estágio II sem fatores de risco associados e com deficiência de enzimas de reparo não parecem se beneficiar de tratamento adjuvante^{51,52}. A adição de oxaliplatina nesse cenário não parece oferecer benefício e não deve ser indicada de modo rotineiro, mas pode ser considerada nos pacientes de alto risco, como os T4, com instabilidade microssatélite. No entanto, com os dados promissores de imunoterapia neoadjuvante nos pacientes com deficiência de enzimas de reparo (dMMR), é possível que em breve estejamos adotando essa estratégia. No estudo de fase II NICHE-2, 112 pacientes com câncer de cólon T4 e/ou N2 com dMMR foram tratados com ipilimumabe (uma única dose) e nivolumabe (duas doses) neoadjuvante. Resposta patológica *major* foi reportada em 99% dos pacientes, com resposta patológica completa de 67%⁵³.

Caso seja indicada quimioterapia com fluoropirimidina apenas, o tempo de tratamento deverá ser de seis meses. Nos pacientes com indicação de oxaliplatina, baseados nos dados do IDEA, três meses de tratamento é uma opção viável e, nesse caso, CAPOX deve ser o regime de escolha, apesar de mais tóxico. Se optarmos por FOLFOX, objetivamos atingir 12 ciclos, mas caso haja eventos adversos associados à oxaliplatina, podemos suspendê-la e seguirmos com 5-FU apenas até completar os 12 ciclos. É o que chamamos de *early oxaliplatin discontinuation* ou EOD. Recentemente, foram publicados os resultados de uma análise prospectiva de quatro estudos randomizados fase III em pacientes com estágio II de alto risco, com o objetivo de avaliar a não inferioridade de três meses de tratamento adjuvante com FOLFOX/CAPOX em comparação com seis meses⁵⁴. A análise incluiu 3.273 pacientes, e o desfecho primário foi SLD. O grupo de três meses de tratamento apresentou taxa de SLD em cinco anos de 80,7%, e o grupo de seis meses, de 84% (HR 1,18; p para não inferioridade de 0,404). A não inferioridade não pôde ser provada, e, apesar de o teste para interação entre duração e regime de quimioterapia não ter mostrado significância estatística, foi mais forte quando comparado a outros subgrupos analisados, tal como nas análises para estágio III. O HR estimado para CAPOX foi de 1,02 (p para não inferioridade de 0,08), e para FOLFOX foi de 1,42 (p para não inferioridade de 0,89). Embora não tenha ocorrido significância estatística, houve uma pequena diferença na SLD de três e seis meses quando CAPOX foi utilizado.

Em suma, pacientes com câncer de cólon estágio II sem dMMR e sem fatores de alto risco não devem receber tratamento adjuvante. Já aqueles com fatores de risco não tão graves quanto T4 podem receber fluoropirimidina isoladamente, após discussão compartilhada. Por fim, aqueles com boa performance e menos

de 70 anos podem, após discussão conjunta com o paciente, receber uma combinação de fluoropirimidina e oxaliplatina, embora a adição de oxaliplatina ainda seja um tanto controversa. Na nossa opinião, pacientes com dMMR não devem receber tratamento adjuvante.

Apesar de ainda não fazer parte da nossa rotina, é necessário apontar a crescente importância prognóstica e preditiva da biópsia líquida para avaliação de doença residual mínima. Um estudo de fase III randomizou 455 pacientes com câncer de cólon estágio II para decisão de adjuvância baseada em critérios clinicopatológicos ou nos resultados de DNA circulante tumoral (ctDNA) colhidos na quarta e na sétima semanas. Caso pelo menos uma dessas coletas viesse positiva, o paciente receberia quimioterapia de escolha do investigador. A estratégia de coleta de ctDNA para determinar o tratamento foi capaz de reduzir em quase metade a realização de quimioterapia adjuvante (15% *versus* 28%, com risco relativo 1,82) quando comparada à decisão baseada em critérios clinicopatológicos⁵⁵. Além do alto custo da biópsia líquida, a demora para obtermos o resultado na prática pode ser um impeditivo atual.

5.2. Tratamento adjuvante no estágio III

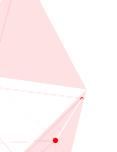
Para pacientes com neoplasia de cólon estágio III, recomenda-se que o tratamento seja iniciado dentro das primeiras oito semanas após a cirurgia⁵⁶. Existem três estudos principais que avaliaram o papel da oxaliplatina em pacientes com estágio III.

Conforme mencionado anteriormente, o estudo MOSAIC demonstrou uma redução do risco de recorrência de 20% em cinco anos para os pacientes que receberam FOLFOX, e o benefício se manteve em dez anos. A SG foi de 73% no grupo que recebeu oxaliplatina *versus* 69% no grupo que recebeu fluoropirimidina isolada, com $p = 0,023$ ⁵⁷.

Resultados semelhantes foram demonstrados pelo NSABP C-07. A SLD em cinco anos foi de 64,4% para os pacientes com estágio III que receberam oxaliplatina *versus* 57,8% para o mesmo grupo que foi tratado apenas com fluoropirimidina (HR 0,78; $p < 0.001$)³⁸. Apesar de o esquema FLOX ser mais tóxico, pode ser uma opção para pacientes com cardiotoxicidade relacionada ao 5-FU infusional.

A oxaliplatina também foi estudada em associação com a capecitabina. Um estudo fase III avaliou 1.886 pacientes com estágio III, randomizados para CAPOX ou 5-FU. Houve um ganho estatisticamente significativo em SLD para o braço experimental (63% *versus* 56%, HR = 0,80, $p = 0.004$). Também houve benefício em SG (73% *versus* 67%), porém sem significância estatística⁵⁸.

Pacientes com idade superior a 70 anos parecem não se beneficiar com a oxaliplatina, conforme análises de subgrupo do MOSAIC e do NSABP C-07, que evidenciaram ganho apenas para pacientes com menos de 70 anos^{38,59}.



FOX
eses
ão:
OX
eses)

do



câncer do cólon. Entre os pacientes com ctDNA positivo após quatro semanas da cirurgia, a QT adjuvante foi capaz de negatar o ctDNA em 68% dos indivíduos. Em contrapartida, pacientes com ctDNA negativo no pós-operatório não tiveram benefício com QT adjuvante⁶³. Mais especificamente no estágio III, um estudo com 96 pacientes mostrou melhora da sobrevida livre de recorrência (SLR) em três anos, quando comparamos pacientes com ctDNA detectável e indetectável após a cirurgia (47% *versus* 76%) e após o término da quimioterapia adjuvante (30% *versus* 77%), respectivamente⁶⁴. As mesmas limitações explanadas no estágio II valem para o estágio III no que se refere à biópsia líquida.

Recentemente, um estudo envolvendo pacientes com neoplasia de cólon T3-4/N0-2 analisou a estratégia de neoadjuvância, que consistia em seis semanas de FOLFOX neoadjuvante, seguido de cirurgia e mais 18 semanas do mesmo esquema⁶². O braço controle recebeu tratamento padrão de cirurgia seguido de FOLFOX adjuvante por 24 semanas. Pacientes com RAS selvagem poderiam ser novamente randomizados para receber panitumumabe na fase pré-operatória. O braço experimental apresentou menores taxas de recorrência em dois anos, mas sem significância estatística. Os dados disponíveis para neoadjuvância no câncer de cólon ainda são imaturos, e essa estratégia não deve ser praticada de modo rotineiro.

6. SEGUIMENTO

Pacientes diagnosticados com estágio I devem repetir colonoscopia em um ano e, posteriormente, a cada três a cinco anos, caso não haja presença de pólipos (caso contrário, o exame deve ser repetido anualmente). Em pacientes com estágio II e III, exame clínico e CEA devem ser realizados a cada três meses nos dois primeiros anos e, depois, anualmente. Exames de imagem devem ser feitos a cada seis meses por dois anos e anualmente até cinco anos. A realização de colonoscopia segue as mesmas indicações do estágio I. Para pacientes com instabilidade de microssatélites, é indicado exame clínico a cada três a seis meses por dois anos e a cada seis a 12 meses até cinco anos; exames de imagem e CEA a cada seis a 12 meses. Para pacientes com síndrome de Lynch, as colonoscopias devem ser realizadas anualmente e deve ser feito encaminhamento para o oncogeneticista^{63,64}.

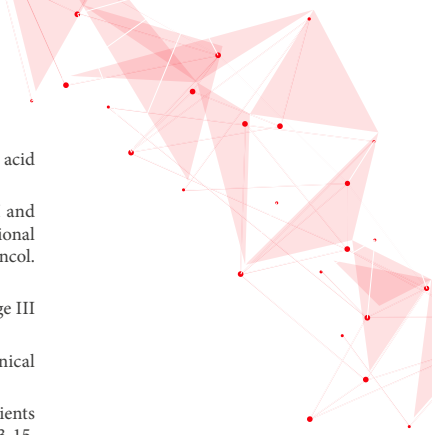


REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(2):216-24.
3. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *Jama Netw Open.* 2019;2(7):e198090.

4. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014;120(1):35-42.
5. Ekblom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-33.
6. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):832-45.
7. Chao A, Thun MJ, Connell CJ et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *Jama*. 2005;293(2):172-82.
8. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(23):2765-78.
9. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-72.
10. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100:611-6.
11. Boursi B, Sella T, Liberman E et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer*. 2013;49(17):3680-5.
12. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60(7):950-7.
13. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*. 2009;11(1):42-65.
14. Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D et al. Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer Res*. 2003;63(7):1608-14.
15. Ladabaum U, Mannalithara A, Meester RGS et al. Cost-effectiveness and national effects of initiating colorectal cancer screening for average-risk persons at age 45 years instead of 50 years. *Gastroenterology*. 2019;157(1):137-48.
16. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS et al. Colorectal cancer initial diagnosis: screening colonoscopy, diagnostic colonoscopy, or emergent surgery, and tumor stage and size at initial presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):67-73.
17. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*. 1991;84:575-78.
18. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg*. 1993;80(10):1327-9.
19. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology*. 1982; 82:891-8.
20. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg*. 1984;147(3):330-3.
21. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9873):1194-1202.
22. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999;26(5):556-60.
23. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *Jama*. 1976;235(18):1975-9.
24. Nera E, Lahaye MJ, Maas M et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 207(5):984-95.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Accessed em: 2021 apr 27. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf>.
26. Kirke R, Rajesh A, Verma R et al. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(4):569-71.
27. Furukawa H, Ikuma H, Seki A et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007-11.
28. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6):759-67.
29. Chautard J, Alves A, Zalinski S et al. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. *J Am Coll Surg*. 2008;206(2):255-60.
30. Sargent D, Sobrero A et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):872-7.
31. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-9.

32. Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27(6):872-7.
33. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345(8955):939-44.
34. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1797-86.
35. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2198-2204.
36. André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-16.
37. André T, de Gramont A, Vernerey D et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4176-87.
38. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3768-74.
39. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1797-806.
40. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(19):1420-6.
41. Quah HM, Chou JF, Gonen M et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):503-7.
42. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM et al. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut*. 2002;51(1):60-64.
43. Takagawa R, Fujii S, Ohta M et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3433-9.
44. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E et al. Prospective multicenter study on the prognostic and predictive impact of tumor budding in stage II colon cancer: results from the SACURA trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1886-94.
45. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3381-8.
46. Zhang C, Yin S, Tan Y et al. Patient Selection for Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(4):279-87.
47. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer *Cancer*. 2015;121(4):527-34.
48. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3153-62.
49. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3408-15.
50. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*. 2009;58(1):90-6.
51. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):247-57.
52. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):609-18.
53. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol*. 2022;33(suppl.7):S808-S869.
54. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T et al. Duration of adjuvant doublet chemotherapy (3 or 6 months) in patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):631-41.
55. Tie J, Cohen JD, Lahouel K et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2261-72.
56. Argilés G, Tabernero J, Labianca R et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-05.
57. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-51.

- 
58. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-71.
59. Tournigand C, André T, Bonnetain F et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3353-60.
60. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2624-34.
61. Fakih M. The International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy study: implications for clinical practice. *J Gastro Oncol.* 2017;8(4):603-7.
62. Gallois C, Shi Q, Meyers JP et al. Prognostic impact of early treatment and oxaliplatin discontinuation in patients with stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 adjuvant trials. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):803-15.
63. Kotaka M, Shirasu H, Watanabe J et al. Association of circulating tumor DNA dynamics with clinical outcomes in the adjuvant setting for patients with colorectal cancer from an observational GALAXY study in CIRCULATE-Japan. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.4):9.
64. Tie J, Cohen JD, Wang Y et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1710-17.
65. Morton D. FOXTROT: An international randomised controlled trial in 1053 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. On behalf of the FOXTROT Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):3504-3504.
66. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(3):160-7.
67. Primrose JN, Perera R, Gray A et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled cea and ct follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FACS Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2014;311(3):263-70.

Capítulo 8

Câncer colorretal metastático

1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente 20% dos pacientes com Câncer Colorretal (CCR) são diagnosticados já com doença metastática, ao passo que parte dos pacientes com doença inicial ao diagnóstico evolui para doença metastática ao longo do tempo^{1,2}.

Há três cenários distintos de CCR metastático com abordagens terapêuticas específicas^{1,2}:

- Doença metastática ressecável
- Doença metastática potencialmente ressecável
- Doença metastática não candidata à cirurgia

2. DOENÇA METASTÁTICA NÃO CANDIDATA À CIRURGIA

Para os pacientes com doença metastática não candidata à cirurgia (maioria dos casos), o tratamento é paliativo, baseado em quimioterapia sistêmica e drogas alvo-moleculares, objetivando o ganho de sobrevida global (SG) e a qualidade de vida^{1,2}. Os principais sítios de metástases são o fígado, os linfonodos, o peritônio e o pulmão.

2.1. Primeira linha

A escolha do tratamento de primeira linha se faz de acordo com uma série de fatores, como *performance status* do paciente, idade, perfil de comorbidades, volume de doença, perfil molecular (RAS, B-RAF e instabilidade de microssatélite), lateralidade, uso de quimioterapia prévia adjuvante e acesso às drogas^{1,2}. No Brasil, há diversos agentes aprovados para CCR metastático na primeira linha, como as fluoropirimidinas (5-fluorouracil – 5-FU – e capecitabina), oxaliplatina, irinotecano, anticorpos anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e bevacizumabe e pembrolizumabe.

Uma fluoropirimidina acaba sempre sendo parte do regime de tratamento e, dependendo de quão agressivos queremos ser e do perfil molecular, podemos usá-la como monoterapia associada ou não a um anticorpo (bevacizumabe ou anti-EGFR), como *doublet* (em combinação com oxaliplatina ou com irinotecano) associada ou não a um anticorpo (bevacizumabe ou anti-EGFR) ou, ainda, como *triplet* (5-FU + oxaliplatina + irinotecano, conhecido como FOLFOXIRI), associada ou não a um anticorpo (bevacizumabe ou anti-EGFR)^{1,2}. Quanto mais agressivos somos, aumentamos as taxas de resposta, SLP e SG, mas em troca de maior toxicidade^{1,2}. Já sabemos também que *doublets* (FOLFOX e FOLFIRI) são igualmente eficazes, mudando, no entanto, o perfil de eventos adversos³. Vale ressaltar que as doses do *triplet* FOLFOXIRI são diferentes do usual FOLFIRINOX que usamos em adenocarcinoma de pâncreas, pois o FOLFOXIRI original tem a dose do 5-FU infusional de 3.600mg/m² em

vez de 2.400mg/m². Na prática, muitas vezes acabamos utilizando o próprio FOLFIRINOX devido ao melhor perfil de toxicidade.

É comum que, após dois a quatro meses de tratamentos, tentemos desintensificá-lo, momento no qual pensamos em deixar o paciente com manutenção de uma fluoropirimidina isolada ou em combinação a um anticorpo (bevacizumabe ou anti-EGFR), especialmente quando o tratamento inicial envolver oxaliplatina⁴. Quando houver progressão na fase de manutenção e caso o paciente não apresente toxicidade cumulativa limitante, podemos reintroduzir a oxaliplatina e/ou o irinotecano e parte dos pacientes podem voltar a responder^{1,2,4}.

A escolha do anticorpo a ser combinado com a quimioterapia depende do perfil molecular do tumor, além de sua lateralidade, conforme exemplificado na figura 1^{1,2}.

Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam mutação em RAS (K-RAS em sua maioria, mas também N-RAS), tornando-os resistentes à terapia anti-EGFR^{1,2,5}. Nesses casos, o tratamento de escolha é quimioterapia com bevacizumabe. Por outro lado, para os demais tumores RAS selvagem e que também não possuam mutação de B-RAF, a escolha do tratamento ideal depende da lateralidade^{1,2,6}. Tumores do lado esquerdo apresentam benefício de quimioterapia com anti-EGFR, ao passo que lesões do lado direito do cólon são mais bem tratadas na primeira linha com quimioterapia e bevacizumabe⁶. Em geral, costumamos escolher um *doublet* (FOLFOX ou XELOX ou FOLFIRI) com algum anticorpo monoclonal^{1,2}, porém, pacientes jovens, com bom *performance status* e que necessitam de maior resposta, podem ser tratados com *triplet* + anticorpo monoclonal, especialmente o bevacizumabe, com base nos dados do estudo de fase III TRIBE⁷. A combinação de FOLFOXIRI com anti-EGFR nos pacientes com tumores RAS selvagem esteve associada a altas taxas de resposta em estudos de fase II⁸, mas um recente estudo de fase III chamado TRIPLETE não conseguiu mostrar benefício de FOLFOXIRI + panitumumabe *versus* FOLFOX + panitumumabe em pacientes com tumores RAS e BRAF selvagens (88% eram do lado esquerdo), às custas de maior toxicidade⁹. Em contrapartida, pacientes idosos, frágeis e com baixo volume de doença podem receber fluoropirimidina combinado com bevacizumabe baseado nos dados do estudo AVEX¹⁰, ou panitumumabe, de acordo com o estudo PANDA¹¹.

Corroborando os dados do estudo de fase II PEAK e dos estudos de fase III FIRE-3 e CALGB, o estudo PARADIGM foi apresentado em plenária na ASCO 2022. Ele randomizou pacientes com CCR metastático RAS selvagem para receberem tratamento de primeira linha com FOLFOX + panitumumabe *versus* FOLFOX + bevacizumabe. A diferença para os demais estudos foi que o PARADIGM teve como desfecho primário SG nos pacientes com tumores do lado esquerdo, a qual foi alcançada favorecendo o braço com panitumumabe (37,9 *versus* 34,3 meses, p=0,031)¹².

Já para os 5% a 8% dos pacientes que possuem mutação de B-RAF V600E, a melhor estratégia na primeira linha ainda não é conhecida, pois o principal estudo

(de fase III BEACON) com terapia inibidora de BRAF + anti-EGFR com ou sem anti-MEK foi conduzido apenas em pacientes cuja linha anterior já havia falhado¹³. No entanto, trata-se de doença agressiva e com pior prognóstico: há dados de que intensificar a quimioterapia com *triplet* + bevacizumabe possa ser melhor do que *doublet* com bevacizumabe⁷. A princípio, pacientes com mutação de B-RAF V600E não se beneficiam de quimioterapia com anti-EGFR, a não ser que esta seja combinada com drogas inibidoras de BRAF, como encorafenibe ou vemurafenibe^{1,2}. Tal estratégia ainda não é aprovada no Brasil para CCR metastático.

No contexto metastático, aproximadamente 4% dos pacientes manifestam instabilidade de microssatélites (MSI-H)^{1,2}. Sabemos que tais pacientes apresentam benefício com imunoterapia em comparação à quimioterapia citotóxica com anticorpo monoclonal baseado nos dados do estudo de fase III Keynote-177¹⁴. Neste estudo, o pembrolizumabe foi superior em relação à SLP mediana 16,5 *versus* 8,2 meses ($p = 0,0002$), com boa taxa de resposta e qualidade de vida em comparação à quimioterapia com anticorpo monoclonal à escolha do investigador. A ausência estatística de ganho de SG no Keynote-177 provavelmente reflete o alto índice de *crossover*. Apesar de pacientes com alta carga mutacional (*tumor mutational burden*) também poderem se beneficiar de imunoterapia, seu papel é menos claro do que na presença de MSI-H em CCR¹.

O estudo CheckMate-8HW foi o primeiro estudo fase III a analisar o papel do duplo bloqueio anti-CTLA-4 e anti-PD-1 na primeira linha de tratamento de pacientes MSI-H/dMMR. Um total de 303 pacientes foram randomizados 2:1 para o grupo nivolumabe 240mg + ipilimumabe 1mg/kg a cada três semanas por quatro doses seguidas de nivolumabe 480mg a cada quatro semanas de manutenção *versus* mFOLFOX6 ou FOLFRI ± bevacizumabe ou cetuximabe. A SLP, o desfecho primário do estudo, não foi atingida no grupo imunoterapia *versus* 5,9 meses no grupo QT (HR: 0,21; IC de 95%; 0,13-0,35). A SLP em 24 meses foi de 72% *versus* 14%. O *follow-up* ainda é curto e, portanto, são aguardados os resultados de SG e a análise de comparação com nivolumabe em monoterapia, além das aprovações regulatórias para seu uso na prática clínica¹⁵.

A cirurgia para remoção de um tumor primário em pacientes estágio IV com doença disseminada não parece trazer benefícios, salvo se houver complicações relacionadas ao primário, como suboclusão, perfuração ou sangramento expressivo^{1,2}. Recente estudo randomizado japonês não mostrou ganho de SG com cirurgia do tumor primário assintomático para pacientes com doença metastática disseminada¹⁶. Em mulheres com implantes anexiais, a ressecção pode ser útil, visto que os ovários funcionam como santuários e dificultam a penetração da quimioterapia^{1,2}. O transplante hepático, no contexto de doença metastática irresssecável, mas confinada apenas no fígado, ainda é considerado experimental, embora já existam alguns grupos conduzindo estudos em pacientes altamente selecionados^{1,2}.

2.2. Segunda linha

De maneira semelhante à escolha da primeira linha, alguns fatores também exercem influência na escolha da segunda, especialmente o que o paciente recebeu previamente, além do perfil molecular, performance, entre outros, como exemplificado na figura 1^{1,2}. Quando o paciente recebe um *doublet* com anti-EGFR na primeira linha, costumamos trocar o *backbone* da quimioterapia (exemplo: se utilizou FOLFOX, troca-se para FOLFIRI e vice-versa) e utilizar bevacizumabe na segunda linha. No caso de um paciente com tumor RAS mutado ou RAS selvagem do lado direito que tenha recebido *doublet* com bevacizumabe na primeira linha, trocamos o *backbone* da quimioterapia e costumamos manter um antiangiogênico, que pode ser o bevacizumabe, baseado nos dados do estudo TML¹⁷, ou, caso a segunda linha seja com FOLFIRI, podemos utilizar ainda aflibercepte ou ramucirumabe, baseados, respectivamente, nos estudos de fase III VELOUR e RAISE^{18,19}. Caso o paciente seja RAS selvagem do lado direito, é mais comum que deixemos cetuximabe ou panitumumabe isolados ou em combinação com irinotecano) para uma terceira linha^{1,2}.

Caso o paciente tenha recebido e falhado ao *triplet* na primeira linha, o tumor seja RAS selvagem e não tenha havido tratamento prévio com anti-EGFR, podemos lançar mão de cetuximabe ou panitumumabe, isolados ou combinados com irinotecano. Já nos casos em que o paciente progrediu apenas na fase de manutenção, é comum reintroduzirmos oxaliplatina e/ou irinotecano de acordo com o perfil de tolerabilidade prévia. Caso o paciente seja RAS mutado e tenha falhado na vigência de triplet, a segunda linha passa a ser feita com regorafenibe ou TAS-102 com bevacizumabe, conforme descrito na próxima seção^{1,2}.

Como já previamente mencionado, o estudo de fase III BEACON estabeleceu o uso de encorafenibe e cetuximabe em pacientes com CCR metastático com mutação de BRAF V600E após falha a pelo menos uma linha de tratamento prévio²⁰. Vale ressaltar que o encorafenibe foi recentemente aprovado pela Anvisa em nosso país.

2.3. Terceira ou mais linhas

Quando o paciente apresenta doença RAS selvagem e não recebeu terapia anti-EGFR prévia, o uso de cetuximabe ou panitumumabe pode oferecer taxa de resposta de aproximadamente 20% com ganho de SG na terceira linha. A eficácia é semelhante entre as duas drogas²¹. O anti-EGFR, nesses casos, pode reverter a resistência ao irinotecano prévio e, portanto, pode ser dado isoladamente ou combinado ao irinotecano^{1,2}. Na última década, duas drogas orais (regorafenibe e TAS-102) foram aprovadas no Brasil para uso em terceira ou mais linhas, quando o paciente já falhou aos tratamentos padrões prévios. Ambas, quando comparadas ao placebo em estudos randomizados de fase III, mostraram ganho de SG da ordem de dois meses, com modesto ganho de SLP, em pacientes com CCR ECOG 0 ou 1²²⁻²⁵. Não há estudos randomizados comparativos entre essas duas

drogas. O que difere as duas são seus perfis de toxicidade, com mais hipertensão e síndrome mão-pé com regorafenibe e mais toxicidade hematológica com o TAS-102, por exemplo²²⁻²⁵. É importante ressaltar que o regorafenibe, apesar de sua dose padrão de 160mg VO do D1 ao D21 a cada 28 dias nos estudos de fase III, hoje, baseados nos dados do estudo de fase II ReDos, ela é dada de maneira escalonada, começando com 80mg na primeira semana e subindo até a dose máxima de 160mg conforme a tolerância do paciente²⁶.

No ASCO GI 2023, foi apresentado o resultado do estudo de fase III SUNLIGHT, que avaliou TAS-102 *versus* TAS-102 com bevacizumabe em terceira linha do CCR metastático. O desfecho primário foi alcançado mostrando ganho de SG a favor do braço combinado (10,8 *versus* 7,5 meses; HR: 0,61; $p < 0,001$). Com esses dados, a combinação de TAS-102 e bevacizumabe torna-se a opção de escolha na maioria dos pacientes²⁷.

Também tivemos a apresentação recente do estudo FRESCO-2, que investigou o papel do fruquintinibe (um inibidor tirosina quinase de VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3) *versus* placebo em pacientes com CCR metastático refratários inclusive a regorafenibe e/ou TAS-102, mostrando ganho de SG (7,4 *versus* 4,8 meses, $p < 0,001$) e de SLP²⁸. No entanto, tal droga ainda não está disponível em nosso país.

Na prática, quando não há disponibilidade de regorafenibe ou TAS-102, é comum que os oncologistas tentem reexpor o paciente a algum regime usado previamente (exemplo: paciente que nunca falhou na vigência de oxaliplatina pode ser reexposto a ela) ou realizar o *rechallenge* (exemplo: paciente cuja quimioterapia com anti-EGFR na primeira linha falhou pode, após ter tido benefício prévio, receber novamente quimioterapia com anti-EGFR em terceira linha). No entanto, não há ainda estudos de fase III randomizados que forneçam embasamento a tais condutas^{1,2,29}.

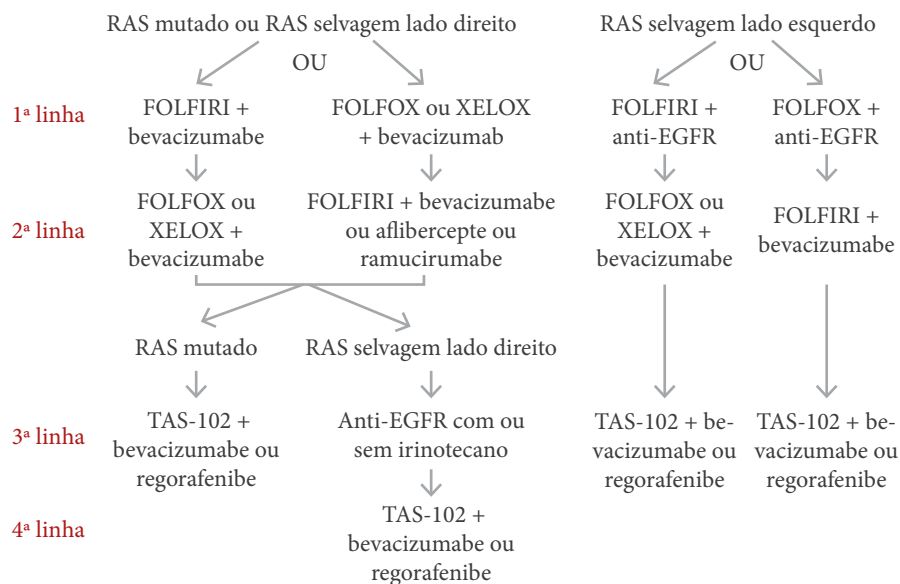
A hiperexpressão ou amplificação de HER2 pode ser encontrado em até 3-5% dos pacientes com CCR metastático, geralmente conferindo resistência à terapia anti-EGFR e funcionando como biomarcador preditivo de benefício a terapias anti-HER2³⁰. Diversas estratégias de tratamento anti-HER2 já foram avaliadas em estudos clínicos mostrando benefício nos pacientes em terceira ou mais linha, como por exemplo a combinação de trastuzumabe e lapatinibe, trastuzumabe e pertuzumabe, trastuzumabe-deruxtecan, trastuzumabe e tucatinibe, entre outros³⁰. No entanto, tais estratégias ainda não estão aprovadas no Brasil.

A mutação de KRAS G12C corresponde a menos de 5% de todas as mutações de KRAS em CCR, porém, quando presente, pode predizer benefício com inibidores de KRAS G12C (assim como demonstrado em outros tumores sólidos). Após dados interessantes de estudos iniciais, foi apresentado na ESMO 2023 o estudo CODEBREAK 300 em que pacientes com CCR metastático

refratário com mutação de KRAS G12C foram randomizados para sotorasibe + panitumumabe, sotorasibe isolado ou escolha do investigador, que podia ser TAS-102 ou regorafenibe. O braço que recebeu a combinação de sotorasibe e panitumumabe obteve maior SLP (5,6 meses) assim como maior taxa de controle de doença (71,7%)³¹.

Mais raramente, pacientes com CCR metastático podem apresentar fusões gênicas passíveis de benefício com drogas-alvo moleculares. Aqui é necessário mencionar o larotrectinibe para pacientes com fusão de NTRK (já com aprovação agnóstica pela Anvisa) e selpercatinibe para pacientes com fusão de RET.

Figura 1 – Algoritmo de sequenciamento de tratamento para CCR metastático irressecável



* Exceto: 1) pacientes com doença agressiva de alto volume e *fit* que podem receber *triplet* + anticorpo; 2) pacientes idosos ou *unfit* com doença de baixo volume, que podem receber fluoropirimidina + anticorpo; 3) pacientes com tumores MSI-H, que, quando disponível, podem receber pembrolizumabe)

3. DOENÇA METASTÁTICA RESSECÁVEL

Sabemos que cirurgia que envolva ressecção completa das metástases pode levar à cura em uma pequena parcela dos pacientes, principalmente com doença hepática e/ou pulmonar limitada, com taxa de SG em cinco anos em torno de 40%³². Portanto, é sempre importante a discussão multidisciplinar dos casos. Parece haver



benefício de quimioterapia perioperatória nesse contexto, com objetivo principal de destruir doença micrometastática e aumentar as chances de cura. O estudo de fase III EORTC 40983 mostrou benefício de SLP em três anos para FOLFOX perioperatório *versus* cirurgia (28% *versus* 36%; $p = 0,041$) apenas em pacientes com doença hepática ressecável (definida nesse estudo pela presença de até quatro metástases hepáticas)³³. Não houve, contudo, ganho estatisticamente significativo de SG em cinco anos. Apesar de, neste estudo, o preconizado ter sido seis ciclos de FOLFOX, seguido de cirurgia e, posteriormente, mais seis ciclos de FOLFOX, na prática, muitos grupos têm preferido reduzir o número de ciclos antes da cirurgia para minimizar toxicidade hepática por drogas (no caso, doença veno-oclusiva pela oxaliplatina, levando ao famoso fígado azul). O estudo de fase III NEW EPOC não demonstrou benefício da associação do cetuximabe ao FOLFOX em pacientes ressecáveis com tumores KRAS éxon 2 selvagem e até menor SLP³⁴. Por outro lado, recente estudo japonês de fase II/III, apesar de ter mostrado benefício de SLP a favor de FOLFOX adjuvante após ressecção de metástases hepáticas, mostrou piora de SG³⁵. Há ainda certa discussão acerca do que fazer caso o paciente chegue no oncologista já tendo sido operado das metástases hepáticas, mas a maioria dos especialistas ainda recomenda quimioterapia à base de oxaliplatina como “adjuvância” caso o paciente não tenha recebido tal esquema anteriormente^{1,2}. Se o paciente já recebeu FOLFOX ou CAPOX em adjuvância para estádios II ou III que recorreram, a recomendação é apenas observação após ressecção das metástases^{1,2}.

Quando a doença é ressecável, não há papel para adição de anticorpos monoclonais no esquema de tratamento sistêmico, e a quimioterapia à base de oxaliplatina permanece sendo o padrão no contexto perioperatório em pacientes que não receberam tal regime previamente^{1,2}.

Nos pacientes com doença sincrônica (ou seja, com tumor primário ainda presente), prefere-se a estratégia reversa, iniciando-se pelo tratamento sistêmico, seguido de ressecção hepática primeiro, deixando a retirada do tumor primário em segundo momento, embora não exista estudos prospectivos avaliando essa estratégia. Dependendo da facilidade da cirurgia hepática, alguns grupos favorecem a ressecção do tumor primário no mesmo momento da abordagem do fígado^{1,2}.

Mais raramente, podemos considerar cirurgia citorrredutora para pacientes com carcinomatose peritoneal de baixo volume como sítio exclusivo de doença e que tiveram boa resposta a tratamento sistêmico de primeira linha. Até pouco tempo atrás, acreditava-se no benefício da adição de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) durante a cirurgia citorrredutora, porém recente estudo de fase III francês não mostrou benefício da adição da HIPEC³⁶.

4. DOENÇA METASTÁTICA POTENCIALMENTE RESSECÁVEL

Em situações nas quais, após avaliação por cirurgião experiente, há possibilidade da doença, com boa resposta, tornar-se ressecável, costumamos ser agressivos e usamos regimes que possam oferecer altas taxas de resposta, especialmente *triplets* com ou sem bevacizumabe em RAS mutado, *triplets* com qualquer anticorpo se houver RAS selvagem do lado direito (nesses casos, a adição de terapia anti-EGFR pode levar a boas taxas de resposta) e, no caso de RAS selvagem de lado esquerdo, *doublets* ou *triplets* com anti-EGFR^{1,2,9,37-39}. Em tais casos, chamamos o tratamento de terapia de conversão. Estima-se que apenas 15% dos pacientes nessa condição tornam-se aptos à cirurgia R0^{1,2}. Recentemente, o estudo de fase III CAIRO-5 procurou responder qual o melhor esquema de conversão em pacientes com CCR metastático para fígado inicialmente irressecáveis. Na coorte de 294 pacientes com tumores localizados no lado direito e/ou com mutação de RAS ou BRAF, aqueles tratados com *triplet* + bevacizumabe tiveram aumento de SLP, taxa de resposta objetiva e de ressecção R0 ou R1, quando comparados a pacientes que receberam um *doublet* com bevacizumabe, às custas de maior toxicidade⁴⁰. Em contrapartida, na coorte de pacientes com tumores do lado esquerdo, RAS e BRAF selvagens, os pacientes tratados com um *doublet* e panitumumabe apresentaram maiores taxas de resposta e duração de resposta, porém sem que tenha se traduzido em melhora da SLP ou taxas de ressecção quando comparado a pacientes que receberam um *doublet* + bevacizumabe²⁸. Ainda assim, até hoje, a escolha de cada estratégia geralmente é derivada da experiência e eficácia de cada esquema no contexto de estudos em doença metastática^{1,2}.

Após dois a três meses, comumente reavaliamos por imagem e, assim que a doença se torne ressecável, o paciente é conduzido à cirurgia. Aqui também vale a regra de minimizar a exposição do paciente à quimioterapia sistêmica devido ao risco cumulativo de toxicidade hepática (já descrito anteriormente sobre a oxaliplatina; já o irinotecano está relacionado à esteato-hepatite). O intervalo de tempo entre o último ciclo da quimioterapia e a ressecção hepática deve ser o necessário para que o paciente apresente recuperação hematológica e hepática, geralmente entre três e seis semanas. Vale ressaltar que, se o bevacizumabe foi utilizado, é necessário esperar pelo menos seis semanas antes da cirurgia.

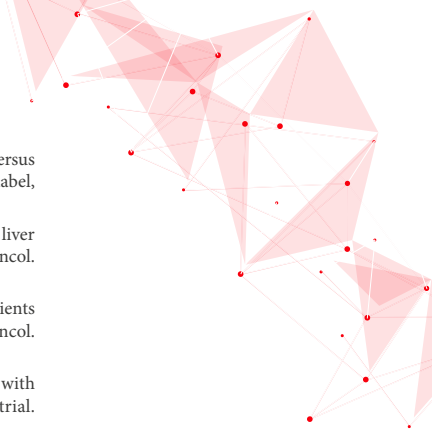
A cirurgia de ressecção hepática tem como objetivo a remoção de todos os sítios de doença visível, podendo ser realizada em tempo único, dois tempos cirúrgicos ou, ainda, combinada a técnicas radioablativas⁴¹. Nas cirurgias de dois tempos, deve-se considerar estratégias para acelerar a regeneração hepática do fígado a ser preservado, como embolização da veia porta contralateral⁴² ou técnica de ALPPS⁴³. Nos pacientes com tumor primário presente, há um favorecimento pelo *reversal approach*, iniciando o tratamento pelo tratamento sistêmico e pela ressecção hepática primeiro, deixando a retirada do tumor primário em segundo lugar, embora não existam estudos prospectivos avaliando essa técnica⁴⁴.

O estudo TRANSMET, apresentado no ASCO 2024, é o primeiro estudo randomizado que avaliou a eficácia da quimioterapia combinada com transplante hepático (TH) para pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis de câncer colorretal. O desfecho primário foi SG em cinco anos e os secundários foram SLP e padrões de recidiva. No braço QT e TH, 38 (81%) foram submetidos a TH e 26 (68%) pacientes receberam QT após o procedimento. A SG em cinco anos foi de 57% no braço QT e TH e de 13% no braço de QT ($p=0,0003$; HR: 0,37; IC de 95%; 0,21-0,65). Na análise por protocolo, a taxa de SG em cinco anos foi de 73% e 9%, respectivamente (HR: 0,16; IC de 95%; 0,07-0,33). A SLP mediana foi de 17,4 meses *versus* 6,4 meses (HR: 0,34; IC de 95%; 0,2-0,58), respectivamente⁴⁵. Esse estudo mostrou prospectivamente que, para pacientes selecionados, o TH combinado à QT pode melhorar significativamente a sobrevida em pacientes com MHI de câncer colorretal.

REFERÊNCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer [Internet]. Acessado em: 7 abr 2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx>.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. 2016;27(8):1386-422.
3. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22(2):229-237.
4. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25(22):3224.
5. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical opinion update 2015. J Clin Oncol. 2016;34(2):179-85.
6. Holch JW, Ricard I, Stintzing S et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer. 2017;70:87-98.
7. Loupakis F, Cremolini C, Massi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014;371(17):1609-1618.
8. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). J Clin Oncol. 2019;37(35):3401-3411.
9. Cremolini C, Rossini R, Lonardi S et al. Modified FOLFOXIRI plus panitumumab (mFOLFOXIRI/PAN) versus mFOLFOX6/PAN as initial treatment of patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): results of the phase III randomized TRIplete study by GONO. J Clin Oncol. 2022;40(suppl.17):LBA3505.
10. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1077-1085.
11. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. J Clin Oncol. 2020;38(15):4002.
12. Yoshino T, Watanabe J, Shitara K et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the phase 3 PARADIGM trial. J Clin Oncol. 2022;40(suppl.17):LBA1.
13. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019;381(17):1632-1643.
14. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2020;383(23):2207-2218.

15. Andre T, Elez E, Van Cutsem E et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): first results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl.3):LBA768.
16. Moritani K, Kanemitsu Y, Shida D et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 (iPACS study). *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(1):89-93.
17. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
18. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-506.
19. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):273-84.
20. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499-508.
21. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):569-79.
22. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
23. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-29.
24. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-19.
25. Xu J, Kim TW, Shen L et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):350-358.
26. Tabernero J, Prager GW, Fakih M et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.4; abstr.4).
27. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.7):S808-S869.
28. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1070-1082.
29. Ahcene Djaballah S, Daniel F, Milani A, Ricagno G, Lonardi S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-14.
30. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2125-2139.
31. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):343-350.
32. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):468-75.
33. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208-1215.
34. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):601-11.
35. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J et al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone for liver metastasis from colorectal cancer: JCOG0603 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):4005.

- 
36. Quénét F, Elias D, Roca L et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):256-266.
37. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):38-47.
38. Tomaseello G, Petrelli F, Ghidini M et al. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170278.
39. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):702-708.
40. Punt CJA, Bond MJG, Bolhuis K et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.17):LBA3506.
41. Zalinski S, Mariette C, Farges O et al; SFCO-ACHBT Evaluation Committee. Management of patients with synchronous liver metastases of colorectal cancer: clinical practice guidelines – guidelines of the French Society of Gastrointestinal Surgery (SFCO) and of the Association of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation (ACHBT); short version. *J Visc Surg.* 2011;148(3):e171-e182.
42. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1):25-34.
43. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255(3):405-14.
44. Veereman G, Robays J, Verleye L et al. Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(1):122-35.
45. Adam R, Piedvache C, Chiche L et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: a prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl.16):3500.

Capítulo 9

Câncer de reto

1. INTRODUÇÃO

Os fatores de risco do adenocarcinoma de reto, assim como as variáveis epidemiológicas, são semelhantes aos de cólon. O manejo desses tumores depende de uma série de fatores, mas os principais são a sua localização (reto baixo, médio ou alto) e a extensão local da neoplasia. Estima-se que, anualmente, cerca de 45 mil pessoas são diagnosticadas com adenocarcinoma de reto nos Estados Unidos e 35 mil no Brasil^{1,2}.

Recomenda-se que todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de reto sejam avaliados por uma equipe multidisciplinar com oncologista, radioterapeuta, radiologista e cirurgião. A maioria dos pacientes com tumores T3/T4 (tabela 1) ou envolvimento linfonodal, tumores distais que necessitam de resposta para preservação esfinteriana, invasão de fásia mesorretal ou margem de ressecção limítrofe serão candidatos ao tratamento neoadjuvante combinado com quimiorradioterapia (QT-RT). O tratamento concomitante pré-operatório demonstrou maior controle local, maior taxa de preservação esfinteriana e menores taxas de complicações relacionadas à radioterapia³.

Tabela 1 – Estadiamento 8ª edição AJCC

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial ou com invasão de lâmina própria
T1	Invasão da submucosa
T2	Invasão da muscular própria
T3	Invasão dos tecidos pericólicos através da muscular própria
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou está aderido a outros órgãos ou estruturas Observação: classificações V e L devem ser usadas para identificar a presença ou ausência de invasão vascular ou linfática, respectivamente, enquanto PN, para invasão perineural sítio-específica
N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástases em LFN
N1	Metástase em um a três LFN regionais
N1a	Metástase em um LFN regional
N1b	Metástase em dois a três LFN regionais

N1c	Depósito de tumor (DT) na subserosa, no mesentério ou nos tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais, sem metástases linfonodais regionais
N2	Metástase em quatro ou mais LFN regionais
N2a	Metástase em quatro a seis LFN regionais
N2b	Metástase em mais de seis LFN regionais
M	Definição
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância
M1a	Metástase em um sítio/órgão, sem metástase peritoneal
M1b	Metástase em dois sítios/órgãos ou mais ou metástase peritoneal

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1/T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1/T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/T4a	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IVA	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b

Alguns estudos já demonstraram que pacientes com tumores T3 com mais de 5mm de invasão extramural apresentam um maior risco de envolvimento linfonodal e, apesar de esse não ser um fator de mau prognóstico validado, deve ser considerado na indicação do tratamento neoadjuvante⁴. Uma minoria de pacientes apresenta lesões mais superficiais e poderão ser tratados com terapia cirúrgica exclusiva. Todos os pacientes com doença localmente avançada

devem realizar tomografias de tórax e abdômen superior, ressonância magnética de pelve, exames laboratoriais e CEA. A ressonância de pelve com protocolo para reto fornece informações adicionais em relação à tomografia, por detectar fatores de mau prognóstico de recidiva local. Os principais critérios avaliados pela ressonância são comprometimento da fáscia mesorretal, profundidade da invasão além da muscular própria (T3a/b/c/d), margem de ressecção circunferencial (fator mais relevante para recidiva local), número de linfonodos acometidos e presença ou não de invasão vascular extramural.

2. DOENÇA INICIAL

2.1. Estádios clínicos 0 e I

Pacientes com tumores T1/T2 devem ser tratados com cirurgia *upfront* e a indicação de neoadjuvância para aqueles tumores distais com envolvimento esfinteriano ou cujo objetivo é converter uma ressecção abdominoperineal em uma ressecção anterior baixa deve ser feita individualmente em casos selecionados.

Tumores T1

Recomenda-se tratamento cirúrgico exclusivo para pacientes com tumores de reto baixo sem fatores de mau prognóstico associados, como histologia pouco diferenciada e com componente mucinoso, presença de invasão angiolinfática ou perineural ou presença de *budding*. Caso as margens cirúrgicas sejam alcançadas com segurança, a cirurgia de escolha é a ressecção local transanal^{5,6}. Ressecção anterior baixa deve ser realizada nos tumores de reto médio e alto, e nesses casos também não há indicação de tratamento adjuvante. Caso o paciente apresente algum dos fatores adversos mencionados, deve-se discutir QT-RT adjuvante após ressecção local transanal nos tumores de reto baixo, ao passo que, para os de reto médio e alto, ressecção anterior baixa com excisão total do mesorreto é suficiente.

Tumores T2N0

Tumores com invasão da muscular própria apresentam 10% de risco de acometimento linfonodal e, portanto, a ressecção endoscópica não deve ser realizada. Esses pacientes devem ser submetidos à ressecção anterior baixa ou ressecção abdominoperineal. Caso o estadiamento patológico seja T3 ou haja acometimento linfonodal, pode-se discutir tratamento adjuvante. A neoadjuvância com QT-RT pode ser uma opção para os pacientes que recusam cirurgia transabdominal.

3. DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA – ESTÁDIOS CLÍNICOS II E III

Para pacientes com tumores T3c-d/T4 ou com acometimento linfonodal, o tratamento de escolha é QT-RT neoadjuvante. Antes da subclassificação dos tumores que infiltram a gordura mesorretal, todos os tumores T3 eram encaminhados para neoadjuvância. O espectro dessas lesões confere prognósticos distintos para esses tumores e, na ausência de outros fatores de risco, lesões T3a/b podem eventualmente não precisar de tratamento pré-operatório. Não existe um regime padrão estabelecido para pacientes com doença localmente avançada. Alguns fatores, como localização do tumor, extensão local, volume de doença e performance *status* do paciente, servirão como guia na escolha da melhor abordagem.

3.1. Tratamento adjuvante *versus* neoadjuvante

Até a publicação do estudo alemão que comparou QT-RT antes e após cirurgia, o tratamento adjuvante era o padrão para pacientes com adenocarcinoma de reto. Esse estudo randomizou 823 pacientes com tumores de reto T3/T4 ou com envolvimento linfonodal para receberem tratamento combinado com radioterapia (50,4Gy em 28 dias) e 5-FU (1.000mg/m² no D1-D5 na primeira e na quinta semanas da radioterapia), administrados antes ou após a cirurgia (excisão total do mesorreto)³. Todos os paciente receberam mais quatro ciclos de quimioterapia adjuvante com 5-FU no D1-5 a cada quatro semanas. Após um seguimento de 46 meses, o tratamento neoadjuvante resultou em menor taxa de recidiva pélvica (6% *versus* 13%) e menor toxicidade, porém com taxas de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) semelhantes nos dois grupos⁷. O estudo também demonstrou que a magnitude da resposta patológica está diretamente relacionada a um melhor prognóstico.

O estudo NSABP R-03 também analisou tratamento pré *versus* pós-operatório⁸. Um total de 263 pacientes foi incluído, e demonstrou-se um ganho em SLD em cinco anos com significância estatística. A capecitabina pode ser uma alternativa ao 5-FU, conforme dados do estudo fase III alemão, que comprovou a não inferioridade da droga⁹. Um estudo coreano com 240 pacientes também avaliou a capecitabina no cenário neoadjuvante, com benefício em preservação esfinteriana¹⁰.

A maioria dos *guidelines* recomenda que a cirurgia deva ser realizada entre sete a 12 semanas após término da radioterapia convencional. Caso seja optado por *short course*, que consiste em cinco aplicações de 5Gy, estudos demonstraram que retardar a cirurgia (quatro a 12 semanas após o término do tratamento) não compromete os resultados e pode ser uma estratégia nesse cenário^{11,12}.

Nos últimos anos, alguns estudos que analisaram a terapia neoadjuvante total (TNT) mostraram que pacientes com tumores localmente avançados com alto risco de margem comprometida (T4 ou envolvimento de fásia mesorretal),

comprometimento linfonodal ou tumores distais podem se beneficiar com essa estratégia. O principal objetivo é intensificar o tratamento pré-operatório, com intuito de aumentar as taxas de resposta patológica e de ressecabilidade. Apesar de essa abordagem ter ganhado espaço recentemente, muitas questões ainda permanecem em aberto, como melhor sequência de tratamento, número de ciclos de quimioterapia e melhor esquema a ser administrado. Os três estudos mais recentes que avaliaram a estratégia de TNT serão discutidos a seguir.

O estudo OPRA teve como objetivo principal avaliar a segurança da estratégia *watch and wait* em pacientes com adenocarcinoma de reto baixo e a superioridade em sobrevida livre de progressão (SLP) em três anos no grupo que realizou tratamento neoadjuvante total, seguido de preservação de órgão¹³. O estudo avaliou dois esquemas de TNT: um que consistia em estratégia de consolidação com QT-RT por cinco semanas, seguida de quatro meses de FOLFOX/CAPOX, e outro com estratégia de indução, com tratamento com FOLFOX/CAPOX por quatro meses, seguido de QT-RT. Cerca de oito a 12 semanas após conclusão do tratamento neoadjuvante, os pacientes eram submetidos a uma avaliação clínica com toque retal, USG endoscópica (com ou sem biópsia) e ressonância de pelve. Caso houvesse resposta clínica completa, os pacientes entrariam no protocolo de *watch and wait*. Caso contrário, os pacientes eram encaminhados para cirurgia.

Os dados históricos de tratamento padrão com QT-RT, seguido de cirurgia e tratamento adjuvante, foram utilizados para comparação com os resultados dos braços experimentais. Um total de 354 pacientes foi alocado, dos quais 160 foram para o braço de indução e 164 para consolidação. Resultados preliminares após dois anos de seguimento mostraram que não houve diferença em SLP entre os grupos de terapia de indução (78%) e consolidação (77%), com resultados semelhantes aos esperados inicialmente (85%), assim como não houve diferença em sobrevida livre de metástases. A maior parte dos pacientes em ambos os braços tinha tumores T3 (77%), com 70% de acometimento linfonodal. A dose de radioterapia foi maior nos pacientes no braço da consolidação, e a maioria recebeu capecitabina (75%) em concomitância com a radioterapia. Com relação ao esquema de quimioterapia, mais de 70% dos pacientes receberam FOLFOX. As taxas de preservação de órgão em três anos foram de 58% no braço de consolidação e 43% no braço da indução. Tais resultados fazem com que a maioria dos oncologistas opte por consolidação ao invés de indução caso a estratégia de TNT seja escolhida.

O RAPIDO foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, que incluiu 920 pacientes com adenocarcinoma de reto localmente avançado T4a ou T4b, N2, com pelo menos um critério de alto risco (invasão venosa extramural, fâscia mesorretal acometida ou linfonodos laterais aumentados na ressonância)¹⁴. O estudo era composto por dois braços. Um dos grupos recebeu tratamento convencional, que consistia em cinco semanas de fluoropirimidina durante a radioterapia, seguido de cirurgia após oito semanas e início de

CAPOX por oito ciclos ou FOLFOX por 12 ciclos adjuvantes seis a oito semanas após a cirurgia. O braço experimental recebeu radioterapia *short course*, seguida de seis ciclos de CAPOX ou nove ciclos de FOLFOX 11 a 18 dias após o término da radioterapia. Os pacientes seriam submetidos à cirurgia duas a quatro semanas após o fim de tratamento. As taxas de falha de tratamento em três anos, desfecho primário do estudo, foram de 23,7% no braço experimental e 30,4% no braço padrão (HR 0,75), principalmente em função da redução de metástase a distância, de 20% e 26,8%, respectivamente (HR 0,69). As taxas de SG, falha local e eventos adversos sérios foram semelhantes entre os dois grupos. A taxa de resposta patológica completa foi de 28,4% no grupo experimental e 14,3% no grupo do tratamento padrão, com $p < 0.001$. O estudo provou, portanto, um benefício nas taxas de falha de tratamento em três anos para o grupo que recebeu radioterapia de curta duração seguida de quimioterapia neoadjuvante e cirurgia. Na ausência de comparação direta entre *short course* seguida de QT de consolidação *versus* quimiorraditerapia tradicional seguida de consolidação, ambos são considerados adequados na estratégia de TNT, embora mais estudos sejam necessários. Numa atualização do estudo RAPIDO com *follow-up* de cinco anos, a taxa de recorrência locorregional foi estatisticamente maior no braço que recebeu curso curto de RT (10% *versus* 6%, $p=0,027$), levantando um pouco de preocupação em relação a essa questão¹⁵.

Já o PRODIGE-23 foi um estudo fase III em que o tratamento padrão para pacientes com tumor de reto cT3 ou cT4 com QT-RT pré-operatória, cirurgia e quimioterapia adjuvante foi comparado à adição de quimioterapia neoadjuvante com FOLFIRINOX ao esquema¹⁶. O grupo experimental recebeu FOLFIRINOX neoadjuvante por seis ciclos, capecitabina 800mg/m² de 12/12 horas durante cinco dias por semana, concomitante à radioterapia (50Gy) por cinco semanas, excisão total de mesorreto e adjuvância com FOLFOX6 modificado por seis ciclos ou capecitabina 1.250mg/m² de 12/12 horas por 14 dias seguidos, a cada 21 dias, por quatro ciclos. O grupo controle recebeu quimiorraditerapia com capecitabina por cinco semanas, excisão total de mesorreto e adjuvância com FOLFOX6 modificado por 12 ciclos ou capecitabina 1.250mg/m² de 12/12 horas por 14 dias seguidos a cada 21 dias por oito ciclos. O desfecho primário do estudo foi SLD em três anos, analisado por intenção de tratamento. Durante cinco anos, 231 pacientes foram randomizados para o grupo da neoadjuvância e 230 pacientes para o grupo do tratamento convencional. Após 46,5 meses de seguimento, as taxas de SLD em três anos foram de 76% para o grupo experimental (IC de 95% 69-81) e de 69% para o grupo controle (HR 0,69, IC 95%; $p = 0.034$). Também houve ganho em sobrevida livre de metástase de 78,8% para o grupo da neoadjuvância e 71,7% para o grupo da quimiorraditerapia, com HR 0,64, e em taxa de resposta patológica completa (28% para o grupo experimental e 12,1% no padrão). A recorrência

local e a qualidade de vida foram semelhantes nos dois braços de tratamento. Analisando todo o período de tratamento, eventos adversos sérios ocorreram em 27% do braço experimental e em 22% do controle. Considerando todos os pacientes, 30% não iniciaram adjuvância, e a conclusão do tratamento foi semelhante em ambos os grupos. Na prática, a utilização de FOLFIRINOX na neoadjuvância é pouco utilizada.

Em relação à RT de curso curto no contexto de TNT, recentemente também foram publicados os dados do estudo de fase III chinês STELLAR, que comparou *short course* seguido de quatro ciclos de quimioterapia e posterior cirurgia a QT-RT tradicional seguida de cirurgia e só depois QT adjuvante. Apesar da SLD em três anos ter sido semelhante (desfecho primário), houve ganho de SG em três anos no braço tratado com TNT (86,5% *versus* 75,1%; $p=0,03$) apesar de maior toxicidade no período pré-operatório¹⁷. Nos infrequentes casos de adenocarcinoma de reto (5%) com instabilidade de microssatélites (MSI-H), o uso de imunoterapia é muito promissor. Um estudo de fase II não randomizado que ainda está em andamento foi preliminarmente apresentado no ASCO 2022 e tratou pacientes com adenocarcinoma de reto MSI-H estádios II ou III com dostarlimabe, um anti-PD1, por seis meses. Dos 30 pacientes que serão avaliados, os desfechos dos primeiros 12 foram apresentados, sendo que 100% deles tiveram resposta clínica completa e não precisaram realizar QT-RT nem tampouco cirurgia¹⁸.

Em situações onde o esfíncter não está ameaçado e o risco de recorrência local não é alto (como por exemplo T4 ou fâscia mesorretal comprometida), uma das estratégias possíveis é realizar apenas quimioterapia neoadjuvante a fim de poupar os pacientes dos eventos adversos de longo prazo associados à radioterapia. Dois estudos recentes de fase III (PROSPECT e CONVERT) apontam resultados semelhantes em termos de SLD e outros desfechos para FOLFOX ou CAPOX neoadjuvante quando comparado à quimiorradioterapia tradicional^{19,20}.

3.2. Tratamento adjuvante após neoadjuvância e cirurgia

Com relação à quimioterapia adjuvante após tratamento neoadjuvante e cirurgia, apesar de indicada para a maioria dos pacientes, ainda não há dados robustos na literatura que justifiquem essa prática para todos os pacientes, principalmente para os que apresentam resposta patológica completa. Pacientes submetidos à QT-RT neoadjuvante ou radioterapia *short course* para tumores T3/T4 ou linfonodo positivo são usualmente considerados para quatro meses de quimioterapia adjuvante, independentemente da resposta patológica, pois esta era a regra nos estudos clínicos em adenocarcinoma de reto. Caso os pacientes tenham recebido quatro meses de quimioterapia no cenário neoadjuvante, a quimioterapia adjuvante pode não ser necessária. Os dados

que suportam o tratamento adjuvante são baseados, em sua maioria, nos estudos que não utilizaram tratamento combinado de QT-RT neoadjuvante²¹. Existem quatro estudos randomizados que avaliaram a quimioterapia adjuvante após tratamento concomitante padrão.

Uma segunda randomização do estudo do EORTC 22921 avaliou quatro ciclos de quimioterapia com 5-FU ou observação apenas em pacientes tratados com radioterapia com ou sem quimioterapia pré-operatória²². Houve um melhor controle local nos pacientes que receberam quimioterapia antes ou após cirurgia, mas a última atualização não demonstrou benefício em SG ou SLD. No entanto, a taxa de aderência ao tratamento adjuvante foi de apenas 43%, fato que pode explicar a ausência de benefício da quimioterapia²³. Uma análise de subgrupo não planejada evidenciou que o tratamento adjuvante em pacientes submetidos à cirurgia R0 e que apresentaram resposta patológica importante (T0-2 e N0) proporcionou melhores taxas de sobrevida²⁴. Esse benefício, no entanto, não se manteve na última atualização do estudo.

Um estudo italiano com 655 pacientes com acometimento linfonodal após cirurgia e que receberam tratamento adjuvante com seis ciclos de 5-FU não mostrou vantagens em SG ou taxa de recorrência²⁵. Todos os pacientes haviam recebido QT-RT pré-operatória. No entanto, os resultados podem ter sido comprometidos pelo fato de 28% dos pacientes randomizados para o braço da adjuvância nunca terem recebido nenhum ciclo do tratamento.

Dados combinados de dois estudos prospectivos com pacientes com estágio II e III também não provaram benefício em SG em cinco anos para os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante²⁶.

Um estudo inglês comparou 18 semanas de CAPOX adjuvante *versus* observação em pacientes que haviam recebido QT-RT neoadjuvante. O estudo foi fechado prematuramente por baixo recrutamento, e o ganho em SLD em três anos não atingiu significância estatística²⁷. Os dados negativos desses estudos devem ser analisados com cautela diante dos diversos vieses apresentados. Ainda não está claro se a magnitude da resposta ao tratamento neoadjuvante é um fator preditivo de benefício da quimioterapia adjuvante. Alguns estudos demonstraram ganho em sobrevida para quem recebeu tratamento adjuvante mesmo em pacientes com resposta patológica completa, ao passo que, em outros estudos, esse benefício foi restrito aos pacientes com resposta mais modesta (T3/N1)^{22,25,28-30}, (tabela 2).

Tabela 2 – Estimativa de resposta à QT adjuvante após QT-RT, conforme resposta patológica

Estimativa em cinco anos	Respondedores (ypT0N0)		Não respondedores (ypT3N1)	
	Observação	QT adjuvante	Observação	QT adjuvante
Risco de recorrência local (%)	3	2	20	12
Risco de metástase à distância (%)	11	9	51	36
Óbito (%)	11,5	9,5	68	57

Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011; 29(23):3163-72.

Esquema mais intenso de quimioterapia adjuvante baseada em oxaliplatina foi analisada no estudo fase II ADORE, que demonstrou benefício da droga em SLD em seis anos (68% *versus* 57%, HR 0,63). Uma análise de subgrupo não planejada mostrou que pacientes com regressão tumoral discreta e estágio patológico N2 apresentaram maior benefício quando comparados àqueles com estágio patológico II ou ypN1a (63% *versus* 48%)^{31,32}.

Os estudos PETACC e CAO/ARO compararam quimioterapia com ou sem oxaliplatina tanto no cenário neoadjuvante como pós-operatório. Apesar das taxas de SG semelhantes nos grupos, o CAO/ARO mostrou um ganho em SLD em três anos nos pacientes que receberam oxaliplatina antes e após cirurgia. Uma meta-análise desses três estudos randomizados (ADORE, PETACC-6 e CAO/ARO) comparou quimioterapia adjuvante com 5-FU com ou sem oxaliplatina em pacientes submetidos à neoadjuvância e cirurgia. Houve ganho em SLD (HR 0,85) nos braços que receberam oxaliplatina, sem ganho em SG³³⁻³⁵.

O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda que todos os pacientes com estágio clínico T1-3N1-2 recebam oxaliplatina adjuvante. Atualmente, com a maior incorporação da TNT, a quimioterapia adjuvante vem se tornando secundária no adenocarcinoma de reto localmente avançado.

4. RADIOTERAPIA

A estratégia de *short course* foi comparada com cirurgia apenas em pelo menos três estudos randomizados de fase III, com benefício comprovado em SLD, SG e taxa de recorrência local³⁶⁻⁴⁰.

Dois estudos randomizados compararam radioterapia de curso curto com a convencional, ambos demonstrando maior taxa de resposta patológica completa para o grupo que recebeu tratamento convencional^{41,42}. A estratégia de *short course* pode ser indicada em pacientes com dificuldade em tolerar o tratamento prolongado, no cenário metastático em que o tratamento sistêmico precisa ser iniciado com brevidade ou em lesões que não necessitem de grande regressão tumoral. Pacientes com maior volume de doença, como tumores T4, são usualmente considerados para radioterapia de curso prolongado.

Conforme mencionado anteriormente, retardar a cirurgia para um período de até 12 semanas após a radioterapia se mostrou uma estratégia segura tanto para o esquema tradicional como para o *short course*^{11,12}.

5. MANEJO NÃO CIRÚRGICO

Apesar de a abordagem cirúrgica ser o padrão de tratamento para os pacientes tratados com QT-RT, mesmo nos casos de resposta radiológica completa, nos últimos anos o manejo não cirúrgico ganhou espaço após a publicação de uma série de 71 casos que foram manejados de maneira conservadora⁴³. Esses pacientes foram comparados com os que receberam tratamento cirúrgico padrão e apresentaram resposta patológica completa, sem prejuízo em SG ou SLD após um seguimento de 57 meses.

A estratégia de *watch and wait* não foi avaliada em nenhum estudo randomizado comparando manejo cirúrgico com conservador. Uma revisão sistemática de 23 estudos mostrou que, em oito deles, pacientes submetidos à cirurgia tiveram taxas de recorrência a distância e SG semelhantes àqueles que seguiram estratégia conservadora, porém com melhor SLD⁴⁴.

O estudo OPRA, mencionado previamente, avaliou duas estratégias de TNT (com terapia de indução ou consolidação), seguida de *watch and wait* versus tratamento cirúrgico. As taxas de SLD foram similares nos dois grupos, porém o braço da consolidação cursou com melhores resultados no que diz respeito à preservação de órgão¹³.

Algumas séries mostraram resultados desfavoráveis, com menor sobrevida no braço experimental e maiores taxas de recorrência a distância nos pacientes que apresentaram recorrência local^{45,46}. Os dados do estudo de Habr-Gama *et al.* não foram replicados em outras séries e, dessa forma, a abordagem não cirúrgica necessita de dados mais robustos para que seja realizada com segurança.

6. SEGUIMENTO

Pacientes diagnosticados com estágio I devem ser examinados com toque retal e terem CEA dosado a cada três a quatro meses nos dois primeiros anos e, posteriormente, a cada seis meses. Uma sigmoidoscopia deverá ser feita a cada seis a 12 meses, caso tenha sido realizada apenas excisão local, e colonoscopia em um ano e no quarto ano, após a ressecção. Recomenda-se que, anualmente, sejam realizadas tomografias. Pacientes com estágio II e III devem ter um seguimento mais rigoroso. Exame clínico e dosagem de CEA devem ser feitos a cada três a quatro meses nos dois primeiros anos e, posteriormente, a cada seis meses. Todos os pacientes devem realizar colonoscopia poucos meses após a ressecção nos casos de colonoscopia diagnóstica incompleta nos tumores obstrutivos. Caso contrário, deve ser realizada um ano após ressecção e, caso esteja normal, deve ser repetida a cada três a cinco anos. Tomografias também devem ser realizadas anualmente⁴⁷.



REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Instituto Nacional de Cancer (Inca). Estimativas 2016/2017: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
4. Quirke P, Durdey P, Dixon MF et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2(8514):996-9.
5. Willett CG, Compton CC, Shellito PC et al. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer.* 1994;73(11):2716-20.
6. Gao JD, Shao YF, Bi JJ et al. Local excision carcinoma in early stage. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):871-73.
7. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-33.
8. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124-30.
9. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):579-88.
10. Park JH, Yoon SM, Yu CS et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer.* 2011;117(16):3703-12.
11. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 4):iv22-iv40.
12. Erlandsson J, Pettersson D, Glimelius B et al. Postoperative complications in relation to overall treatment time in patients with rectal cancer receiving neoadjuvant radiotherapy. *Br J Surg.* 2019;106(9):1248-56.
13. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl 15):4008.
14. Bahadoer RR, Dijkstra EA, Ettenet BV et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42.
15. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared to long-course chemoradiotherapy and surgery: a five-year follow-up of the RAPIDO trail. *Ann Surg.* 2023. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005799.
16. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):702-715.

17. Jin J, Tang Y, Hu C et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1681-92.
18. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2363-2376.
19. *N Engl J Med* 2023; 389:322-334.
20. Mei WJ, Wang XZ, Li YF et al. LBA26 - Neoadjuvant chemotherapy with CAPOX versus chemoradiation for locally advanced rectal cancer with uninvolved mesorectal fascia (CONVERT): Final results of a phase III trial. *Ann Oncol.* 2023;34(2): S1254-S1335.
21. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(3):CD004078.
22. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114-23.
23. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):184-90.
24. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4379-86.
25. Sainato A, Nunzia VCL, Valentini V et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113(2):223-9.
26. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):696-701.
27. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1356-62.
28. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(7):918-28.
29. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):835-44.
30. He F, Ju HQ, Ding Y et al. Association between adjuvant chemotherapy and survival in patients with rectal cancer and pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and resection. *Br J Cancer.* 2020;123(8):1244-52.
31. Hong YS, Nam BH, Kim KP et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1245-53.
32. Hong YS, Kim SY, Lee JS et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3111-23.
33. Schmoll H-J, Stein A, Van Cutsem E et al. Pre- and postoperative capecitabine without or with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: PETACC 6 trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol.* 2021;39(1):17-29.
34. Rödel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):679-87.
35. Rödel C, Graeven U, Fietkau R et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):979-89.
36. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8697-705.
37. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811-20.
38. Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet.* 2009;373(9666):821-8.

39. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4233-9.
40. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):817-25.
41. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-23.
42. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-33.
43. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-7.
44. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):501-13.
45. Smith JJ, Strombom P, Chow OS et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *Jama Oncol.* 2019;5:e185896.
46. Sanford NN, Dee EC, Ahn C et al. Recent Trends and Overall Survival of Young Versus Older Adults With Stage II to III Rectal Cancer Treated With and Without Surgery in the United States, 2010-2015. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(10):694-700.
47. Kwakye G, Curran T, Uegami S et al. Locally Excised T1 Rectal Cancers: Need for Specialized Surveillance Protocols. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(9):1055-62.

Capítulo 10

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, consequentemente, 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}.

Além da vacinação, o tratamento de lesões precursoras de câncer anal em pessoas com HIV pode reduzir o risco de desenvolver câncer anal, conforme o estudo ANCHOR. Este estudo é um ensaio clínico randomizado de fase III que inscreveu participantes convivendo com HIV com lesão epitelial de alto grau (HSIL) comprovada por biópsia (n=4.446), randomizados 1:1 para um grupo de intervenção ou para um grupo de monitoramento ativo. O grupo de intervenção recebeu tratamento ablativo ou tópico para HSIL a critério do clínico. Houve uma redução de 57% (IC de 95%; 6%-80%; p=0,03) no câncer entre aqueles no grupo de tratamento em comparação com aqueles no grupo de monitoramento ativo, com menor incidência cumulativa de progressão para câncer anal em 48 meses (0,9% no grupo de tratamento *versus* 1,8% no grupo de monitoramento ativo)¹⁶.

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 diagnóstico¹⁷⁻¹⁹. Homens homossexuais apresentam verrugas genitais em 50% dos casos, ao passo que, dentre pacientes heterossexuais, esse número é de aproximadamente 30%²⁰. 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^{17,21}. 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 acometidos²². 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^{23,24}.

Não existe embasamento na literatura que justifique a pesquisa de marcadores tumorais séricos na doença localizada²⁵. A pesquisa de HPV/p16 parece ter papel prognóstico, pois os casos positivos tendem a ter melhor resposta à quimiorradioterapia²⁶.

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%²⁷.

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 fecal²⁸.

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*²⁹.

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^{30,31}.

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 anos³².

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 radioterapia²⁹. 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%³³⁻³⁹. 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 mitomicina⁴⁰.

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 radioterapia⁴¹. Uma meta-análise mostrou 88% de resposta completa em seis meses⁴². 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 HIV negativo apresentam 5,7 vezes mais chance de apresentarem resposta parcial ou completa seis meses após o tratamento com QT-RT, quando comparados a pacientes HIV positivo⁴³. Sempre que possível, é recomendado o tratamento combinado com doses habituais de QT-RT nos pacientes HIV positivo mas, em pacientes com CD4 < 200 ou com antecedente de complicações infecciosas associadas ao HIV, pode ser necessária a redução de dose ou uso de 5-FU + RT ou RT isolada, sendo essa avaliação individualizada devido à ausência de estudos prospectivos randomizados nessa população⁴⁴. A redução de dose também deve ser considerada em se tratando de pacientes idosos com múltiplas comorbidades.

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 vigilante⁴⁵. 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%⁴⁶. 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 grupos⁴⁷. Há grupos que advogam discutir QT-RT adjuvante após ressecções locais para todos os pacientes²⁸.

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%⁴⁸. 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%⁴⁹.

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 sistemicamente²⁸. 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%^{50,51}. O estudo fase II InterAACT comparou paclitaxel e carboplatina com 5-FU e cisplatina e teve como objetivo primário taxa de resposta. Ambos os esquemas tiveram taxas de resposta similares, porém com melhor sobrevida global mediana (20 *versus* 12,3 meses) e melhor perfil de toxicidade (36% *versus* 62% de eventos adversos sérios) para o braço de carboplatina e paclitaxel, o qual acabou se tornando o esquema de eleição na primeira linha⁵².

Um regime mais intenso com docetaxel, cisplatina e 5-FU (DCF) foi avaliado em um estudo fase II em pacientes com ECOG zero ou um⁵³. A taxa de resposta objetiva foi de 89%, sendo que 45% cursaram com resposta completa. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11 meses, e a sobrevida global mediana não foi atingida, com 83% dos pacientes vivos em 12 meses. No entanto, esquemas triplos são apenas reservados para pacientes jovens e com boa performance.

A imunoterapia vem recentemente sendo avaliada em pacientes com CEC de canal anal avançado. Um estudo fase II com nivolumabe em 39 pacientes refratários à quimioterapia mostrou 24% de resposta objetiva, sendo duas completas. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,1 meses, e a sobrevida global mediana, de 11,5 meses. A expressão de PD-L1 não era critério de inclusão⁵⁴. Já o estudo KEYNOTE-028 envolveu 25 pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 1% e que receberam pembrolizumabe. A taxa de resposta

foi de 17% (nenhuma completa), a sobrevida livre de progressão mediana foi de três meses, e a sobrevida global mediana foi de 9,3 meses⁵⁵. Mais estudos são necessários para melhor avaliar o papel da imunoterapia no CEC de canal anal.

O papel de linhas de tratamento subsequentes não está bem estabelecido, e os dados são escassos. Algumas opções incluem cisplatina ou carboplatina com ou sem fluoropirimidina, e agentes únicos como paclitaxel, doxorrubicina e irinotecano para pacientes com baixo performance status⁵⁶. Pacientes com RAS selvagem podem se beneficiar de terapia anti-EGFR (cetuximabe) associada a irinotecano ou como agente único⁵⁷.

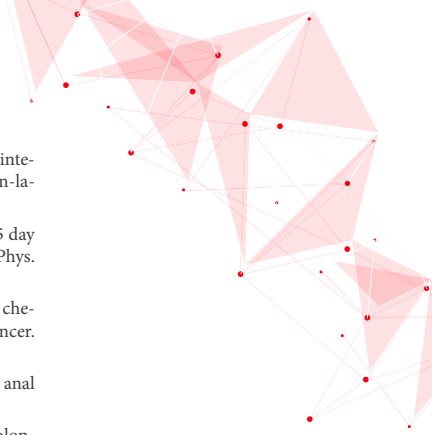
6. SEGUIMENTO CLÍNICO

As neoplasias escamocelulares tratadas com QT-RT apresentam regressão tumoral até 26 semanas do término do tratamento²³. Após seis a 12 semanas, recomenda-se realizar exame físico direcionado com inspeção anal e toque retal, além de tomografia de tórax e abdômen e ressonância magnética de pelve. Para pacientes com resposta clínica completa, exame clínico deve ser realizado a cada três a seis meses e exames de imagem anualmente. Caso não haja resposta completa dentro desse período, mas a regressão contínua esteja bem documentada, esses pacientes devem ser avaliados a cada quatro semanas até que seja atingida resposta completa, que pode ocorrer até seis a 12 meses do tratamento²⁴.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
2. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994; 8(3):283-95.
3. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 12(6 Pt 2):S328-36.
4. Rob Glynne-Jones, Andrew Renehan. Current treatment of anal squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1315-50.
5. Weis SE. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco Targets Ther*. 2013;6:651-65.
6. Palefsky JM, Lee JY, Jay N et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2273-82.
7. Welton ML, Steele SR, Goodman KA et al. Anus. In: Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Chicago: AJCC; 2017. p. 275.
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (editores). *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. 7 ed. Nova Iorque: Springer; 2010.
9. Frost DB, Richards PC, Montague ED et al. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*. 1984; 53:1285-93.
10. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg*. 1989;76(8):806-10.
11. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW et al. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg*. 1985;149(1):95-101.
12. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(8):829-38.

13. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL et al. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *Jama*. 1982;247(14):1988-90.
14. Melbye M, Coté TR, Kessler L et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet*. 1994;343(8898):636-9.
15. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37(5):1563-5.
16. Palefsky JM, Lee JY, Jay N et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2273-82.
17. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer*. 1981;48(2):411-5.
18. Schneider TC, Schulte WJ. Management of carcinoma of anal canal. *Surgery*. 1981;90(4):729-34.
19. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ et al. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer*. 1983;51(7):1291-6.
20. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 1987;317(16):973-7.
21. Frost DB, Richards PC, Montague ED et al. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*. 1984;53:1285-93.
22. Touboul E, Schlienger M, Buffat L et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer*. 1994;73(6):1569-79.
23. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschle C et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii10-20.
24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Acessado em: 2021 apr 27. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf>.
25. Tanum G, Stenwig AE, Børner OP, Tveit KM. Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. *Acta Oncol*. 1992;31(3):333-5.
26. Sun G, Dong X, Tang X et al. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9(8):8081-8.
27. Jones M, Hrubby G, Solomon M et al. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3574-81.
28. Rao S, Guren MG, Khan K et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1087-100.
29. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. 1974. *Diseases of the colon and rectum*. 1993;36(7):709-11.
30. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123-8.
31. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):2040-9.
32. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *Clin Oncol*. 1996;14(9):2527-39.
33. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med*. 1985;78(2):211-5.
34. Doci R, Zucali R, La Monica G et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3121-5.
35. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol*. 1997;8(6):575-81.
36. Gerard JP, Ayzac L, Hun D et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol*. 1998;46(3):249-56.
37. Sischy B, Doggett RL, Krall JM et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81:850-35.
38. Allal A, Kurtz JM, Pipard G et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(1):59-66.
39. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1995;76(10):1731-6.

- 
40. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):516-24.
 41. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(1):119-26.
 42. Oliveira SCR, Moniz C, Riechelmann R et al. Phase II Study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer.* 2016 Mar;47(1):75-81.
 43. Moniz CMV, Ribeiro SC, Rivelli TG et al. Prospective study of biomarkers in squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCAC) and their influence on treatment outcomes: final results. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl.15):3577.
 44. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol.* 2012;23(1):141-7.
 45. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(7):852-71.
 46. Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A et al. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis.* 2015;17(11):965-72.
 47. Chai CY, Cao HST, Awad S et al. Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *Jama Surg.* 2018 Mar;153(3):209-215.
 48. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA et al. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer.* 1999;86(3):405-9.
 49. Correa JH, Castro LS, Kesley R et al. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: a proposed scoring system for predicting postoperative survival. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):486-92.
 50. Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer.* 1999;86(10):861-5.
 51. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(6):536-40.
 52. Rao S, Sclafani F, Eng C et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase ii trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAAAct. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2510-18.
 53. Kim S, François E, André T et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1094-06.
 54. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):446-53.
 55. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1036-41.
 56. Eng C, Chang GJ, You YN et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget.* 2014;5(22):11133-42.
 57. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):446-53.

Capítulo 11

Neoplasias neuroendócrinas (NNEs)

1. INTRODUÇÃO

NNEs são tumores que exibem diferenciação neuroendócrina, podendo se desenvolver em qualquer órgão. Constituem um grupo heterogêneo, com apresentações clínicas, comportamentos e prognósticos bastante diversos. Neste capítulo, focaremos nas NNEs de origem no sistema gastroenteropancreático (GEP)¹.

A incidência de NNEs vem crescendo mundialmente e espelha seu melhor reconhecimento na prática, além do aumento na realização de exames endoscópicos e por imagem^{1,2}. Uma vez que as estatísticas brasileiras não separam os tumores com base no tipo histológico e sim no órgão de origem, não há estimativas epidemiológicas para os NNEs em nosso país. A maioria das NNEs é esporádica e não há fatores de risco bem estabelecidos.

Há várias maneiras de se classificar as NNEs, como:

- Grau
- Localização
- Estadiamento (TNM de acordo com AJCC)
- Origem embrionária (*foregut, midgut e hindgut*)
- Funcionalidade (tumores funcionantes *versus* não funcionantes)

De acordo com a nova classificação da OMS de 2019 (tabela 1), o grau das NNEs (principal determinante do prognóstico) é definido quanto ao grau histológico e ao índice proliferativo (índice mitótico por dez campos de grande aumento – CGA e/ou índice de Ki-67, sempre prevalecendo o mais alto)³. Em termos de nomenclatura, os tumores bem diferenciados (antigamente chamados de tumores carcinoides) são hoje denominados tumores neuroendócrinos (TNEs), ao passo que os pouco diferenciados são conhecidos atualmente como carcinomas neuroendócrinos (CNEs). Estes últimos são divididos em CNE de pequenas células e CNE de grandes células. Carcinomas mistos, compostos por, ao menos, 30% de componente neuroendócrino ou 30% de componente não neuroendócrino, são classificados separadamente como carcinoma neuroendócrino misto (MiNEN, do inglês *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*). Antigamente, todas as NNEs G3 eram agrupadas juntas, mas hoje sabe-se que os TNEs bem diferenciados G3 têm comportamento muito mais parecido com os G2 do que com os CNEs, além de apresentarem alterações genéticas distintas³. Enquanto os TNEs G3 costumam ter Ki-67 abaixo de 55%, os CNEs geralmente têm valores acima de 70%.

Tabela 1 – Classificação das NNEs gastroenteropancreáticas de acordo com a OMS 2019

Terminologia	Diferenciação	Grau	Índice mitótico (por 10 CGA)	Ki-67, %
TNE, G1	Bem diferenciado	Baixo	< 2	< 3
TNE, G2	Bem diferenciado	Intermediário	2-20	3-20
TNE, G3	Bem diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNE, SCNEC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNE, LCNEC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
MiNEN	Bem ou pobremente diferenciado	Variável	Variável	Variável

Adaptado de: Klimstra DS et al. Lyon. IARC; 2019, p. 16³

TNE: tumor neuroendócrino; CNE: carcinoma neuroendócrino; CNEPC: CNE de pequenas células; CNEGC: CNE de grandes células; MiNEN: *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm*

Em relação ao órgão de origem, os TNEs gastroenteropancreáticos (TNE-GEPS) são agrupados em TNE-GI (gastrointestinal) e TNE-P (pancreático). O sítio de origem do TNE é importante, pois tem implicância prognóstica e terapêutica, com primários de cólon tendo evolução mais agressiva e os primários de pâncreas tendo melhor resposta com quimioterapia citotóxica, por exemplo^{1,4}. Apesar de ser hoje pouco utilizada, a classificação embriológica se refere aos tumores de *foregut* como aqueles encontrados nos pulmões, esôfago, estômago, pâncreas, vesícula biliar e duodeno. Os de *midgut*, mais frequentes, são os TNEs originados no intestino delgado, apêndice e cólon proximal (direito). Por fim, os TNEs de *hindgut* são encontrados no cólon (exceto proximal) e reto^{1,4}. Quanto ao TNM, a oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC) estadia os tumores de acordo com o órgão de origem⁵. No entanto, apesar de ter valor prognóstico, pouco se utiliza o TNM na prática.

Apesar das NNEs poderem produzir até 40 tipos diferentes de substâncias secretadas, a definição se uma NNE é funcionante ou não se baseia na

determinação clínica e do perfil sorológico, e não na imuno-histoquímica^{1,4}. Aproximadamente 20% a 30% dos TNEs de intestino delgado com metástases hepáticas são funcionantes. A síndrome carcinoide clássica é caracterizada tipicamente por *flushing* cutâneo, diarreia e, por vezes, broncoespasmo. Tal síndrome está geralmente associada à presença de metástases hepáticas nos TNEs de *midgut*, mas eventualmente pode ocorrer na sua ausência quando as substâncias produzidas excedem a capacidade de inativação pelo fígado (grandes linfonodomegalias retroperitoneais, por exemplo) ou, então, quando há um *bypass* do fígado pelas substâncias sendo diretamente liberadas na circulação sistêmica (lesões ovarianas e brônquicas, por exemplo). Mais raramente, TNEs de *foregut* podem apresentar uma síndrome carcinoide atípica^{1,4}.

Os TNE-Ps funcionantes (aproximadamente 30% dos casos) comumente não produzem a clássica síndrome carcinoide e são agrupados de acordo com o tipo de hormônio que secretam e sua consequente síndrome clínica, como, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma e somatostatina, por exemplo. As características de cada um desses TNE-Ps estão descritas na tabela 2^{1,4,6}. Mais remotamente, TNE-Ps podem acarretar outras síndromes funcionantes por secreção de peptídeos como ACTH, GH, LH, entre outros. A maioria dos TNE-Ps é esporádica, mas pode haver associação com algumas síndromes hereditárias, como NEM-1 (neoplasia endócrina múltipla tipo 1), von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose tipo 1 (NF1) e esclerose tuberosa^{4,6}.

Tabela 2 – Descrição das principais síndromes funcionantes nos TNE-Os

Tumor/síndrome	Localização	Incidência (casos novos por milhão por ano)	Biomarcador	Principais sintomas
Insulinoma	Pâncreas	1-32	Insulina	Hipoglicemia
Gastrinoma	Pâncreas, duodeno	0.5-21.5	Gastrina	Síndrome de Zollinger-Ellison: refluxo gastroesofágico e úlceras pépticas
VIPoma	Pâncreas	0.05-0.2	Peptídeo vaso-ativo intestinal	Síndrome de Verner-Morrison: diarreia, hipocalcemia e acloridria
Glucagonoma	Pâncreas	0.01-0.1	Glucagon	Eritema necrolítico migratório, perda ponderal, hipoalbuminemia e diabetes <i>mellitus</i> ou intolerância à glicose
Somatostatinoma	Pâncreas, duodeno, jejuno	Raro	Somatostatina	Hiperglicemia, colelitíase e indigestão
ACTHoma	Pâncreas	Raro	ACTH	Síndrome de Cushing
GRHoma	Pâncreas, pulmão, jejuno	Raro	GRH	Acromegalia
Síndrome carcinoide causada por TNE-P	Pâncreas	Raro	Serotonina, 5-HIAA	<i>Flushing</i> cutâneo, diarreia, broncoespasmo e fibrose valvar cardíaca
Hipercalcemia causada por TNE-P	Pâncreas	Raro	PTH-rp (peptídeo relacionado ao PTH)	Hipercalcemia e dor abdominal

Adaptado de Ma ZY et al. World J Gastroenterol. 2020;26(19): 2305-2322⁶

2. HISTOPATOLOGIA

Histologicamente, os TNEs costumam ser facilmente detectados pelo seu aspecto distinto: é um tecido composto por células contendo núcleo homogêneo, com cromatina fina ou granular, nucléolo inconspícuo e citoplasma eosinofílico. Porém, a realização de estudo imuno-histoquímico é fundamental para complementar a histologia e confirmar sua natureza neuroendócrina⁴.

Os anticorpos mais empregados para detectar a diferenciação neuroendócrina são a sinaptofisina e a cromogranina. Na tentativa de ajudar na localização dos TNEs de origem desconhecida, podemos utilizar outros marcadores. Os TNE-GIs costumam ser positivos para CAM5.2, PDX-1 e AE1/AE3, podendo ser positivos para CK20 em aproximadamente um quarto dos casos e para CK7 em 11%. Já o NESP-55 é um marcador de diferenciação pancreática (TNE-P), sendo tipicamente negativo nos TNE-GIs⁴.

3. EXAMES DE IMAGEM E LABORATORIAIS

O estadiamento inicial dos pacientes com NNEs geralmente envolve a realização de exames de imagem tradicionais, como tomografia computadorizada (TC) com contraste ou ressonância magnética (RM) e necessitam ser avaliados por radiologista com experiência. A sensibilidade da RM é melhor para detectar metástases hepáticas, principal sítio de doença a distância nas NNEs^{4,7,8}. O ultrassom endoscópico também tem alta sensibilidade e especificidade para NNEs de pâncreas, ampola, duodeno e reto.

Uma vez que mais de 90% dos TNE-GEs possuem alta concentração de receptores de somatostatina, imagens utilizando tais receptores são comumente empregadas na avaliação de TNEs bem diferenciados, tanto para ajudar na localização dos tumores primários quanto para definir se os pacientes com doença metastática são candidatos para terapia radiopeptídica (Lutécio). O PET-CT-Galio-68-DOTATATE é superior ao Octreoscan na detecção de metástases e de lesão primária. À medida que a NNE tem um maior grau (principalmente os CNEs), há, usualmente, perda da expressão dos receptores de somatostatina, fazendo com que tais tumores deixem de se expressar no PET-CT-Galio-68 e passe a ter captação no tradicional PET-CT-18F-FDG. Este último não tem valor nos TNEs bem diferenciados. Vale ressaltar que o PET-CT-Galio-68 não é um bom exame para acompanhamento dos TNEs, tanto na doença inicial quanto metastática, sendo indicados os tradicionais exames de imagem, como TC e RM. Variações de SUV no PET-CT-Galio-68 no cenário metastático não podem ser consideradas progressão ou resposta^{4,7,8}.

Atualmente, o PET-CT-Galio-68 tem sido menos disponível no mercado e a avaliação funcional deve ser cada vez mais realizada com

18F-AIF-NOTA-octreotida, que possui características favoráveis com qualidade de imagem semelhante e taxas satisfatórias de detecção de lesões neuroendócrinas, especialmente no fígado, devido a sua baixa captação parenquimatosa, em comparação com o PET-CT-Galio-68⁹.

A cromogranina A plasmática é uma proteína contida nas vesículas neurosecretoras nas células neuroendócrinas e serve como um marcador tumoral nas NNEs, apresentando valor prognóstico e podendo ser usada como monitoramento da doença. Contudo, sua baixa especificidade, preço elevado, dificuldade de acesso no nosso país e o fato de não mudar a conduta fez com que muitos abandonassem o seu uso⁸. O ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) em urina de 24 horas é um exame que avalia o metabólito da serotonina associado com a típica síndrome carcinoide, sendo muito útil na avaliação inicial e no seguimento de pacientes com síndrome carcinoide ou naqueles pacientes com TNE de *midgut* com metástases hepáticas, mesmo que não tenham sintomas da síndrome. Já para os pacientes com TNE-Ps funcionantes, pode-se dosar o hormônio responsável pelos sintomas (exemplo: insulina, glucagon, somatostatina, VIP), embora nem sempre seja fácil^{4,8}.

4. MANEJO DA DOENÇA LOCORREGIONAL

Via de regra, o tratamento é cirúrgico. Exceções se fazem a TNEs gástricos e a alguns TNEs de reto que podem ser removidos endoscopicamente com altas chances de cura. Não há dados para qualquer tipo de tratamento adjuvante, salvo nos CNEs, que normalmente recebem adjuvância com quimioterapia citotóxica aos moldes dos carcinomas de pulmão de pequenas células^{4,8,10}.

TNEs de intestino delgado costumam nascer nos 60cm distais, próximos à válvula ileocecal. Mesmo quando pequenos, há potencial metastático; enterectomia com linfadenectomia é o tratamento de eleição. Deve-se ter atenção durante a cirurgia, pois eles podem ser multicêntricos^{4,8,10}. A maioria dos TNEs de apêndice é diagnosticada incidentalmente no espécime cirúrgico de apendicectomias e tem bom prognóstico. Lesões ≥ 2 cm, com invasão de mesoapêndice ou com margens positivas têm maior risco de recorrência e são encaminhados para hemicolectomia direita com linfadenectomia^{4,8,10}.

De maneira similar aos TNEs de apêndice, os de reto também costumam ser diagnosticados incidentalmente e a maioria tem bom prognóstico. Lesões < 2 cm, sem invasão da camada muscular, sem invasão vâsculo-linfática, sem linfonodos suspeitos e de baixo grau, podem ser ressecadas endoscopicamente ou por via transanal. Mas, quando há um ou mais desses fatores de risco, recomenda-se cirurgia^{4,8,10}. Já os TNEs de cólon costumam ter um comportamento mais agressivo e são os TNE-GEPs mais agressivos. O tratamento da doença localizada envolve cirurgia com linfadenectomia aos moldes dos

adenocarcinomas de cólon^{4,8,10}. Os TNE-Ps > 2cm ou funcionantes (independentes do tamanho) são, em geral, ressecados, ao passo que lesões menores não funcionantes podem ser tanto ressecadas quanto acompanhadas^{4,8,10}.

Com relação aos TNEs gástricos, eles são classificados em três grupos distintos com relação a sua etiopatogenia e comportamento. O tipo I corresponde a quase 70%-80% dos casos e diz respeito aos TNEs gástricos associados à gastrite crônica atrófica autoimune, a qual gera hipocloridria com consequente hipergastrinemia. Níveis elevados de gastrina estimulam a hiperplasia das células neuroendócrinas gástricas, levando geralmente ao surgimento de múltiplos pequenos TNEs gástricos. Sempre que possível, o tratamento das lesões < 2cm envolve a ressecção endoscópica e o prognóstico é excelente. Quando há múltiplas pequenas lesões, a observação pode ser uma estratégia. O tipo II, responsável por 5% dos casos, corresponde aos TNEs gástricos associados à síndrome de Zollinger-Ellison devido à presença de um gastrinoma pancreático ou duodenal, que provocam hipergastrinemia com consequências semelhantes às do tipo I. Além da ressecção endoscópica, os pacientes são tratados com ressecção cirúrgica do gastrinoma sempre que possível e quando não há associação com síndromes NEM-1, além de inibidores de bomba de próton em doses altas. Por fim, o tipo III, usualmente esporádico, é aquele não associado às condições anteriores, sendo muito mais agressivos e acarretando a necessidade de tratamento cirúrgico aos moldes do adenocarcinoma gástrico. Costumam ser únicos e com tamanho maior em relação aos tipos I e II^{4,8,10}.

5. TRATAMENTO DAS NNEs METASTÁTICAS

5.1. Tratamentos cirúrgicos ou locorregionais

A abordagem do tumor primário no contexto de doença metastática se faz útil nos TNEs de delgado, com o objetivo de evitar complicações como obstruções, intussuscepções, dor abdominal ou fibrose de mesentério pela liberação local de serotonina. Pacientes com TNEs bem diferenciados com doença metastática passível de ressecção R0 e boa performance devem ser considerados para cirurgia^{4,8,10}. Em algumas situações, como em síndromes carcinoides mal controladas com medicamentos, podemos indicar cirurgia citorredutora hepática, mesmo que R2, para reduzir o volume de doença metastática no fígado (*debulking*) e, com isso, ajudar a reduzir a produção de serotonina. O fígado é o principal sítio de doença a distância nos TNE-GEPs, e diversas estratégias terapêuticas locorregionais hepáticas podem ser consideradas para pacientes com doença exclusiva ou predominantemente hepática. Embolização, quimioembolização (esta última apenas para TNE-P) e radioembolização intra-arterial

hepática visam retardar a progressão da doença no fígado e podem ajudar também no controle das síndromes funcionantes^{4,8,10}.

Mais raramente, pode-se indicar transplante hepático, porém tal procedimento é restrito a pacientes no TNEs bem diferenciados com Ki-67 < 10%, comprometimento hepático < 50%, doença estável por mais de seis meses, ausência de doença extra-hepática e remoção prévia do primário^{4,8,10}.

5.2. Tratamento sistêmico

A primeira pergunta que devemos fazer aos pacientes com TNE-GEPs bem diferenciados metastáticos não passíveis de cirurgia é se há síndrome funcionante ou não. Sempre que há síndrome carcinoide (a mais frequente das síndromes funcionantes), o controle com análogos de somatostatina é imperativo para evitar complicações associadas. Tal classe de medicação será sempre mantida ao longo do tratamento^{4,8,10}.

Complicações associadas à clássica síndrome carcinoide podem ocorrer quando esta não é adequadamente controlada, como desidratação, distúrbios eletrolíticos, dano cardíaco, pelagra (por deficiência de niacina) e crise carcinoide. É importante mencionar que aproximadamente metade dos pacientes com síndrome carcinoide tem doença cardíaca (“coração carcinoide”), cujo principal mediador é a serotonina. Nesses casos, pode haver depósito de placas fibróticas nas valvas cardíacas (principalmente tricúspide e pulmonar)^{4,8,10}.

A crise carcinoide é uma emergência causada pela liberação maciça de aminas bioativas na circulação sanguínea, provocando instabilidade hemodinâmica. Geralmente ocorre em pacientes com alto volume de doença e altos níveis de 5-HIAA urinário durante anestésias ou manipulação do tumor por procedimentos invasivos, sendo fundamental o alinhamento prévio com equipes cirúrgicas e anestesistas. Quando há suspeita de que uma crise carcinoide possa ocorrer, é imperativo utilizar octreotida EV ou SC profilaticamente^{4,8,10}.

Há dois análogos de somatostatina de longa duração disponíveis no Brasil para uso em TNEs, o octreotida LAR (*long action repeatable*) e o lanreotida, ambos a ser administrados em intervalos de 28 dias. O octreotida LAR é disponível nas doses de 10, 20 e 30mg, é aplicado por via intramuscular e sua farmacocinética faz com que demore cerca de 14 dias para atingir nível terapêutico na primeira dose. Diante disso, pode ser necessário utilizar o octreotida regular na dose de 100mcg, subcutâneo, a cada 8h ou 12h durante esse período para melhor controle da síndrome. Por outro lado, o lanreotida autogel, disponível nas doses de 60, 90 e 120mg, atinge nível sérico terapêutico dentro de 24h e sua administração é em subcutâneo profundo. Ambos os análogos de somatostatina são igualmente eficazes no controle da síndrome carcinoide, levando à diminuição da diarreia, *flushing*, níveis de 5-HIAA urinário e ajudam a reduzir o risco de cardiopatia carcinoide^{4,8,10}. Outras estratégias sistêmicas para controlar a síndrome carcinoide incluem o aumento da dose ou

redução do intervalo do análogo de somatostatina, uso de interferon e, mais recentemente, o uso de telotristate, que não está disponível no Brasil^{4,8,10}.

Tanto nos pacientes com doença funcionante quanto nos demais, os análogos de somatostatina também têm função antiproliferativa e são capazes de retardar a progressão da doença. Há dois importantes estudos randomizados de fase III (PROMID e CLARINET) descritos na tabela 3 mostrando tal eficácia^{11,12}. Em pacientes com TNE-GEPs não funcionantes, assintomáticos (pouco volume tumoral) e com doença estável, a observação é uma opção em vez de iniciar o análogo de somatostatina ou alguma outra terapia^{4,8,10}.

Além dos análogos de somatostatina, outras drogas alvo-moleculares se mostraram eficazes nos TNE-GEPs quanto ao aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) em relação ao placebo em estudos randomizados de fase III, como everolimo e sunitinibe (este último com eficácia comprovada apenas em TNE-P), como descritos na tabela 3. Ambos conferem taxas de resposta inferiores a 10%¹³⁻¹⁶.

Na ESMO 2023 foi apresentado o estudo de fase III CABINET que mostrou ganho de SLP a favor do cabozantinibe comparado a placebo tanto na coorte de pacientes com TNE-P quanto na de não pancreáticos previamente tratados¹⁷.

Outra opção terapêutica eficaz nos TNE-GEPs com captação ao PET-Galio-68 ou Octreoscan é a terapia radiopeptídica (Lutécio ou ¹⁷⁷Lu-Dotatate)¹⁸. Apesar do estudo de fase III NETTER-1 ter incluído só pacientes com TNEs de *midgut* G1 (tabela 3), nos quais a taxa de resposta foi de 18%, sabemos que tal estratégia também é eficaz nos demais TNEs^{4,8,10}.

Os radioisótopos, também denominados de terapia com peptídeos radio-nuclídeos, têm sido utilizados com sucesso para tratar pacientes com TNEs bem diferenciados metastáticos e com expressão positiva do receptor de somatostatina confirmada pela cintilografia com octreotide, marcados com Indium-111 (octreoscan) ou PET-CT Ga-68. O estudo de fase III Netter 2, com 226 pacientes diagnosticados com tumores G2-3 bem diferenciados, que foram randomizados para lutécio ou análogo em dose dobrada, demonstrou SLP de 22,8 meses versus 8,5 meses, favorecendo o grupo tratado com lutécio. Taxas de resposta de 43% *versus* 9,3%, respectivamente. Contraindicações da terapia com radionuclídeos são gravidez, transtornos psiquiátricos graves, disfunção renal moderada ou grave e reserva baixa de medula óssea. O perfil de segurança é muito favorável, mas toxicidades tardias podem ocorrer, especialmente com Itrium-90, sendo mais comuns toxicidades hematológicas (mielodisplasia secundária ou leucemia), insuficiência renal e toxicidade hepática^{19,20}.

Com relação à quimioterapia citotóxica, sua eficácia é comprovada apenas em TNE-P. Entre as drogas ativas, podemos citar dacarbazina, 5-fluorouracil, capecitabina, temozolomida, oxaliplatina e estreptozotocina^{4,8,10}. Porém, o único estudo randomizado nesse contexto é o E2211, de fase II, que randomizou pacientes com TNE-P G1 e G2 para temozolomida isolada *versus* temozolomida em combinação

com capecitabina (esquema conhecido como CapTem). O E2211 mostrou ganho de SLP e sobrevida global a favor do braço combinado, com taxa de resposta objetiva em torno de 30%²¹. TNEs G3 também podem se beneficiar desses agentes quimioterápicos, porém, para CNEs, a eficácia é melhor com quimioterapias à base de cisplatina aos moldes de carcinomas de pulmão de pequenas células²².

Tabela 3 – Resumo dos principais estudos randomizados envolvendo tratamentos sistêmicos nos TNE-GEPS

Tratamento	Dose estudada	Estudo de fase III	População estudada
Octreotíde LAR <i>versus</i> placebo	30mg IM a cada 28 dias	PROMID ¹¹	<i>Midgut</i> , G1
Lanreotíde autogel <i>versus</i> placebo	120mg SC a cada 28 dias	CLARINET ¹²	TNEs enteropancreáticos, G1 e G2 (Ki-67 ≤ 10%)
Everolimus <i>versus</i> placebo	10mg, uma vez ao dia	RADIANT-3 ¹³	TNE-P, G1 e G2
Everolimus <i>versus</i> placebo	10mg, uma vez ao dia	RADIANT-4 ¹⁴	TNE-GI e TNEs de pulmão não funcionantes, G1 e G2
Everolimus + octreotíde LAR <i>versus</i> placebo + octreotíde LAR	10mg, uma vez ao dia + octreotíde LAR 30mg IM a cada 28 dias	RADIANT-2 ¹⁵	TNEs com síndrome carcinoide, G1 e G2
Sunitinibe	37,5mg, uma vez ao dia	Raymond <i>et al</i> ¹⁶	TNE-P, G1 e G2
Cabozantinibe	60mg, uma vez ao dia	CABINET ¹⁷	TNE enteropancreáticos, G1 a G3
Lutécio + octreotíde LAR 30mg <i>versus</i> octreotíde LAR 60mg	200mCi a cada oito semanas por quatro ciclos	NETTER-1 ¹⁸	<i>Midgut</i> , G1
Lutécio + octreotíde LAR 30mg <i>versus</i> octreotíde LAR 60mg	200mCi a cada oito semanas por quatro ciclos	NETTER-2 ²⁰	TNE enteropancreáticos, G2 e G3
Capecitabina + temozolomida <i>versus</i> temozolomida	Capecitabina 750mg/m ² , duas vezes ao dia, do D1 ao D14, e temozolomida 200mg/m ² , uma vez ao dia, do D10 ao D14, a cada 28 dias	E2211 ²¹	TNE-P, G1 e G2

REFERÊNCIAS

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-3072.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.
3. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board (editor). WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 5. ed. Lyon. IARC; 2019. p. 16.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 2.2020 [Internet]. Acessado em: 10 abr 2021. Disponível em: <<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>>.
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. 8. ed. Chicago: Springer; 2017.
6. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19): 2305-2322.
7. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):167-83.
8. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedicalscience.* 2017;11:716.
9. Hou J, Long T, He Z et al. Evaluation of 18F-AlF-NOTA-octreotide for imaging neuroendocrine neoplasms: comparison with 68Ga-DOTATATE PET/CT. *EJNMMI Res.* 2021;11(1):55.
10. Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):157-76.
11. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-63.
12. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-33.
13. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23.
14. Yao JC, Fazio N, Singh S et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10022):968-77.
15. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011;378(9808):2005-12.
16. LBA53 - Chan J, Geyer S, Ou F-S et al. ALLIANCE A021602: Phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET). *Ann Oncol* 2023;34(2):S1254-S1335.
17. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-13.
18. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35.
19. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2124-30.
20. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):186-94.

Capítulo 12

GIST

1. INTRODUÇÃO

GIST, também chamado de tumor estromal gastrointestinal, é uma neoplasia mesenquimal relativamente rara, oriunda das células intersticiais de Cajal (células-marca-passo do nosso intestino, responsáveis pela peristalse), podendo existir do esôfago ao ânus, inclusive em retroperitônio, mesentério e omento (estes últimos são muito raros). Os órgãos mais frequentemente acometidos pelo GIST são o estômago (55%) e o intestino delgado (32%), enquanto a idade média de diagnóstico é aos 64 anos¹. Geralmente são encontrados em localização subepitelial (intramural) e apenas causam ulceração da mucosa quando grandes. Diferentemente de outras neoplasias, o GIST não costuma causar envolvimento linfonodal. Os principais sítios de metástase são o fígado e o peritônio¹.

Aproximadamente 95% dos casos são esporádicos, mas 5% dos pacientes podem apresentar alguma síndrome hereditária, como a síndrome do GIST primário familiar, neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Carney-Stratakis. A apresentação clínica pode variar desde um achado incidental assintomático até sangramento gastrointestinal, dor abdominal, aumento do volume abdominal e abdômen agudo².

Na histologia, o GIST pode ter três tipos de aparência: fusocelular (70%), epitelióide (20%) e misto (10%). Já na imuno-histoquímica, os GISTs caracterizam-se por geralmente expressar a proteína KIT (CD117) e CD34, além de DOG-1. Mais de 80% dos GISTs em adultos possui mutação do gene KIT (maioria no éxon 11), levando à ativação constitutiva do receptor KIT, um receptor tirosina-quinase. Uma pequena porção (5%-10%) dos pacientes com GIST apresenta mutação em PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*) – mutualmente excludente em relação ao KIT. Os demais 10%-15% dos GISTs sem mutação de KIT ou de PDGFRA são chamados de selvagem (*wild-type*), podendo haver outras alterações genéticas (em crianças e jovens, embora raro, a maioria dos GISTs é *wild-type*) e são comumente resistentes a imatinibe, a principal droga contra GIST. Atualmente, a avaliação do *status* mutacional dos genes KIT e PDGFRA é muito importante para tomada de decisões terapêuticas, tanto para adjuvância (caso o paciente seja de alto risco para recorrência) quanto no cenário neoadjuvante e metastático².

Em virtude das frequentes mutações em KIT ou PDGFRA, as principais classes de drogas utilizadas no tratamento sistêmico do GIST são os inibidores tirosina-quinase que bloqueiam a sinalização das vias KIT e PDGFRA devido a sua ação nos sítios de ligação do ATP necessários para fosforilação e ativação destes receptores².

O estadiamento TNM, apesar de existir para GIST, não é comumente utilizado na prática clínica. Já o prognóstico dos GISTs não metastáticos que foram ressecados depende de sua localização, tamanho e índice mitótico (por dez campos de grande aumento – CGA), além da presença ou não de ruptura

tumoral. Diversos grupos propuseram ferramentas e nomogramas para estratificação de risco para ajudar na decisão de oferecer ou não imatinibe adjuvante; um dos métodos mais aceitos é o criado pelo National Institutes of Health (NIH), posteriormente modificado e representado na tabela 1³. Os GISTs de alto risco correspondem a 44% dos casos.

Tabela 1 – Classificação de risco de acordo com o NIH

Categoria de risco	Tamanho (cm)	Índice mitótico (por 50 CGA)	Localização
Risco muito baixo	< 2,0	≤ 5	Qualquer
Risco baixo	2,1 a 5,0	≤ 5	Qualquer
Risco intermediário	2,1 a 5,0	> 5	Gástrica
	< 5,0	5-10	Qualquer
	5,1 a 10,0	≤ 5	Gástrica
Risco alto	Qualquer	Qualquer	Ruptura tumoral
	> 10	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	> 10	Qualquer
	> 5,0	> 5	Qualquer
	2,1 a 5,0	> 5	Não gástrica
	5,1 a 10,0	≤ 5	Não gástrica

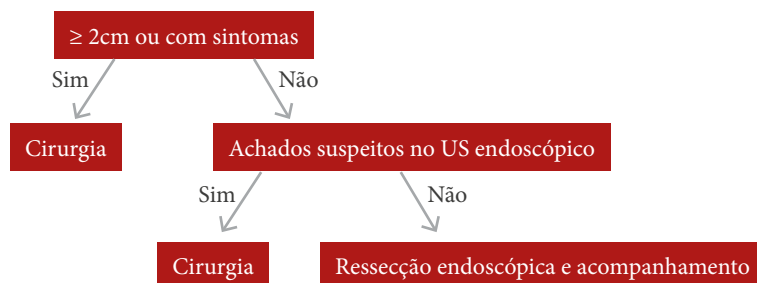
Quando há suspeita de GIST por imagem e a lesão é ressecável, não se costuma realizar biópsia antes da cirurgia. Quando uma biópsia é necessária (exemplo: doença metastática ou necessidade de neoadjuvância), deve-se preferir biópsia por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico em vez de biópsia percutânea pelo risco de ruptura².

2. TRATAMENTO DA DOENÇA RESSECÁVEL

Em geral, lesões de 2cm ou mais, ou qualquer lesão sintomática, são candidatas à ressecção cirúrgica com intuito curativo, exceto se o paciente apresentar contraindicação para a cirurgia. Vale lembrar que não há necessidade de dissecação linfonodal. Para as lesões < 2cm, assintomáticas, a decisão terapêutica se baseia em critérios avaliados por ultrassom endoscópico. Nos casos em que não exista ulceração, heterogeneidade na imagem ou bordas irregulares, o acompanhamento clínico endoscópico pode ser indicado, embora muitos

grupos ainda indiquem ressecção cirúrgica a depender da idade e performance do paciente (figura 1)².

Figura 1 – Algoritmo proposto para o tratamento do GIST localizado



A ressecção cirúrgica R0 é obtida na maioria dos pacientes, porém, em um tempo no qual não existia imatinibe, a recorrência era frequente, especialmente em lesões de alto risco. O primeiro importante estudo randomizado a avaliar adjuvância com imatinibe *versus* placebo foi o ACOSOG Z9001, mostrando benefício de sobrevida livre de doença (SLD) com o uso de um ano de imatinibe adjuvante na dose de 400mg por dia para pacientes com alto risco de recorrência, sem, contudo, aumentar a sobrevida global (SG). A definição para entrada neste estudo americano foram lesões de 3 ou mais cm⁴. No entanto, ainda assim era comum que pacientes apresentassem recorrência após o término de um ano de adjuvância, o que levou a comunidade científica a questionar se apenas um ano de tratamento adjuvante era suficiente. Na sequência, outro importante estudo randomizado escandinavo mostrou que imatinibe 400mg por três anos aumentava SLD e SG quando comparado a imatinibe por apenas um ano em pacientes considerados de alto risco pelo NIH modificado (tabela 1)⁵.

No momento, estudos randomizados estão em andamento para avaliar se mais de três anos de uso de imatinibe adjuvante é melhor do que três anos, pois mesmo no estudo escandinavo, após o término dos três anos de adjuvância, parte dos pacientes no grupo imatinibe recorreu. Há um questionamento sobre se o imatinibe é realmente capaz de erradicar micrometástases ou se apenas retarda seu aparecimento e crescimento. Um estudo de fase II não randomizado chamado PERSIST⁵ mostrou resultados promissores com taxa de SG em cinco anos de 95% com o uso de imatinibe adjuvante por cinco anos⁶. Ainda assim, alguns pacientes recorreram após os cinco anos de adjuvância.

Em 2024, foram apresentados os resultados iniciais do estudo IMADGIST, que recrutou pacientes com GIST ressecado (ressecção R0 ou R1) de alto risco que fizeram tratamento adjuvante com imatinibe por 36 meses e randomizou

os mesmos para mais 36 meses de tratamento ou observação⁷. A manutenção de tratamento por um total de 72 meses esteve associada à diminuição de risco de 60% de progressão da doença (HR:0,40; p=0,008) em relação àqueles que fizeram apenas 36 meses de imatinibe. Aguardam-se dados maduros de sobrevida livre de falha de imatinibe e de sobrevida global.

Na prática, pacientes com tumores classificados como de alto risco e com condições clínicas de receber tratamento adjuvante devem ser genotipados; aqueles que possuem mutação de KIT que não a de éxon 9 devem ser tratados com, pelo menos, três anos de imatinibe 400mg por dia. Apesar da maior eficácia de imatinibe na dose de 800mg/dia no cenário metastático, pacientes com GIST localizado com mutação de éxon 9 devem receber no cenário adjuvante imatinibe na dose de 400mg/dia, baseado nos dados de um estudo retrospectivo multicêntrico realizado nesse subgrupo de pacientes⁸. Pacientes com mutação de PDGFRA D842V no éxon 18 e os *wild-type* não se beneficiam do uso de imatinibe, uma vez que apresentam resistência primária^{2,5,9}. Tais regras também valem para o cenário neoadjuvante e metastático.

3. TRATAMENTO DA DOENÇA BORDERLINE OU IRRESSECÁVEL NÃO METASTÁTICA

Para pacientes com GIST *borderline* para ressecção completa ou claramente irressecável, mas que podem ser candidatos à futura cirurgia em caso de boa resposta, ou ainda para aqueles cujo tipo de ressecção cirúrgica pode ser menos mórbido com o advento da redução da lesão, indica-se neoadjuvância com imatinibe (mesmas doses recomendadas na adjuvância e no cenário metastático, lembrando de aumentar para 800mg em caso de mutação de KIT no éxon 9)^{2,9}. Não existem estudos de fase III randomizados avaliando o papel neoadjuvante do imatinibe, apenas estudos retrospectivos e fase II não randomizados, mostrando que tal estratégia é factível². Acredita-se que a melhor resposta se dá em seis a 12 meses de imatinibe e, caso o paciente se torne ressecável, usualmente recomenda-se que imatinibe no pós-operatório seja oferecido até completar um total de pelo menos três anos^{2,9}.

4. TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Antes do ano 2000, GISTs eram considerados sarcomas e não se conhecia nenhuma terapia eficaz, até que o imatinibe, que até então era usado em leucemia mieloide crônica, mostrou-se em diversos estudos eficaz na maioria dos casos metastáticos, ou seja, naqueles com mutação de KIT e de PDGFRA (exceto PDGFRA D842V)^{2,9,10}. Hoje, o imatinibe é considerado o

tratamento padrão de primeira linha nesses casos e conseguiu mostrar um importante aumento de SG mediana comparado com controles históricos¹⁰. Ademais, a sobrevida livre de progressão (SLP) mediana é de aproximadamente dois a três anos, embora não seja raro encontrarmos sobreviventes em longo prazo. A dose preconizada é de 400mg por dia, salvo nos casos com mutação de KIT no éxon 9, em que se recomenda 800mg por dia¹¹. Os principais efeitos colaterais são edema, fadiga, câibras, náusea e diarreia, a maioria de grau leve.

Vale ressaltar que, usualmente, a resposta ao imatinibe ou a outros TKIs não costuma se traduzir em redução no diâmetro do tumor, mas sim em precoces alterações de sua densidade e vascularização em tomografias ou mesmo na rápida queda de captação de FDG em PET-CTs. Portanto, o RECIST tradicional não é um bom método de se avaliar resposta em pacientes com GIST^{2,9}. Alguns pacientes com doença metastática podem ser candidatos à terapia cirúrgica quando têm doença metastática limitada e que responde a imatinibe por tempo prolongado (seis a nove meses).

Com relação ao tratamento de segunda linha, quando o paciente falha ao imatinibe, o padrão é o também inibidor tirosina-quinase sunitinibe, que age em KIT e PDGFR (além de ter propriedades antiangiogênicas), embora o aumento da dose do imatinibe de 400 para 800mg também possa trazer benefício para pacientes que toleraram bem e por muito tempo a dose habitual^{2,9}. A escolha do sunitinibe em segunda linha ou em pacientes intolerantes ao imatinibe é pautada por um estudo randomizado de fase III, que mostrou significativo aumento da SLP e da SG em comparação ao placebo¹². Interessantemente, os subgrupos que tiveram maior benefício com o sunitinibe foram os com mutação no éxon 9 do KIT e os com mutação de PDGFRA. A dose no estudo de fase III foi de 50mg, uma vez por dia, por quatro semanas a cada seis semanas, embora na prática seja comum prescrevermos 37,5mg continuamente.

Mais recentemente, o ripretinibe foi comparado ao sunitinibe na terapia de segunda linha do GIST no estudo de fase III INTRIGUE. Apesar de eficácia semelhante em relação a SLP, o ripretinibe conferiu maiores taxas de resposta e menos eventos adversos¹³.

Dados de análise de ctDNA desse estudo mostraram que pacientes com mutação de éxon 11 e mutação secundária nos éxons 13 ou 14 tiveram melhor SLP mediana quando tratados com sunitinibe (15 meses *versus* 4 meses), ao passo que aqueles com mutações secundárias nos éxons 17 ou 18 tiveram SLP mediana maior com ripretinibe (14,2 *versus* 1,5 meses)¹⁴. Atualmente, o estudo INSIGHT está recrutando pacientes com GIST com mutação primária de éxon 11 e mutação secundária em éxon 17 ou 18 que experimentaram progressão de doença ao imatinibe. Esses pacientes estão sendo randomizados para ripretinibe ou sunitinibe.

Quando o paciente falha ao imatinibe e ao sunitinibe, o emprego do regorafenibe se mostrou eficaz em aumentar significativamente a SLP mediana de 0,9 para 4,8 meses no estudo de fase III randomizado GRID e passou a ser a opção de escolha na terceira linha¹⁵. Tanto o imatinibe quanto o sunitinibe e o regorafenibe estão aprovados para uso em GIST no Brasil.

Mais recentemente, um estudo de fase III chamado INVICTUS mostrou benefício de SLP e SG a favor do ripretinibe em comparação ao placebo em pacientes com GIST que já falharam às três drogas descritas anteriormente¹⁶. Tal inibidor multi-quinase com ação ampla em KIT e PDGFRA (inclusive na mutação D842V) não está disponível no nosso país.

No cenário específico de um paciente com GIST metastático e com mutação de PDGFRA em D842V, não recomendamos imatinibe na primeira linha, mas sim a droga avapritinibe, que possui ação nesta mutação, ou, ainda, o ripretinibe. A taxa de resposta com avapritinibe chegou a 90% no estudo de fase I NAVIGATOR¹⁷. Contudo, tal droga também não está disponível no Brasil.

Vale ressaltar ainda que 10% a 15% dos GISTs são considerados *wild-type* por não albergarem mutação de KIT ou PDGFR. É justamente nesse raro subgrupo que podemos encontrar outros potenciais alvos terapêuticos, como fusões gênicas e mutação de BRAF, entre outras alterações¹⁸.



REFERÊNCIAS

1. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46.
2. Casali PG, Abecassis N, Aro HT et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4):iv68-iv78.
3. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9.
4. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9669):1097-104.
5. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-72.
6. Raut CP, Espat NJ, Maki RG et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):e184060.
7. Le Cesne A, Schiffler C, Bouché O et al. A randomized study of 6 vs 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse. *Ann Oncol.* 2024;35(6):576-7.
8. Vincenzi B, Napolitano A, Fiocco M et al. Adjuvant imatinib in patients with GIST harboring exon 9 KIT mutations: results from a multi-institutional European retrospective study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(8):1672-9.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Acessado em: 10 abr 2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls>.
10. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):620-5.
11. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1247-53.

12. Heinrich MC, Jones RL, George S et al. Ripretinib versus sunitinib in gastrointestinal stromal tumor: ctDNA bio-marker analysis of the phase 3 INTRIGUE trial. *Nat Med.* 2024;30(2):498-506.
13. Bauer S, Jones RL, Blay JY et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3918-28.
14. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329-38.
15. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):295-302.
16. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):923-934.
17. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):935-946.
18. Mathias-Machado MC, de Jesus VHF, de Carvalho Oliveira LJ et al. Current molecular profile of gastrointestinal stromal tumors and systemic therapeutic implications. *cancers (Basel).* 2022;14(21):5330.

