

TRATADO DE
ONCOLOGIA
GASTROINTESTINAL

Coordenadores
Alexandre Jácome
Renata D'Alpino

TRATADO DE

ONCOLOGIA GASTROINTESTINAL

Coordenadores

Alexandre Jácome

Renata D'Alpino



RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516

www.universodoc.com.br | www.somosadoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenadores editoriais

Bruno Aires e Mariana Lopes

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Marketing

Alanderson Verissimo, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Gerente comercial

Thiago Garcia

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Caio Miranda, Camila Diniz, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira, Karina Maganhini e Sâmya Nascimento

Produção gráfica

Alberto Davis, Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

Tratado de Oncologia Gastrointestinal / Alexandre Jácome e Renata D'Alpino (coords.) -
Rio de Janeiro: DOC, 2024. 1ª edição - 232p.

ISBN 978-85-8400-180-4

1. Medicina; 2. Saúde; 3. Oncologia; 4. Câncer; 5. Trato gastrointestinal; 6. Estômago; 7. Intestino; 8. Pâncreas; 9. Fígado; 10. Tratado de Oncologia Gastrointestinal. I. Jácome, Alexandre; II. D'Alpino, Renata.

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.

Prefácio

Quando recebi o convite – ou seria a missão? – de prefaciar este livro, percebi o quanto o tema que as próximas páginas abordam é cada vez mais importante para a época atual. Não à toa, esta obra não se apresenta como um livro qualquer, mas, sim, como um tratado, algo mais aprofundado e que já nasce com o propósito de reunir um conteúdo que perdure por mais tempo e que seja conhecido pelo maior número possível de profissionais da área. Para o desenvolvimento deste tratado, os doutores Renata D’Alpino e Alexandre Jácome, pesquisadores e estudiosos do tema, referências nos cenários acadêmico e científico da Oncologia, buscaram se aprofundar na literatura e trazer o que há de mais atual dos estudos sobre câncer gastrointestinal.

Afinal, o conhecimento hoje vem ganhando mais espaço e importância na sociedade moderna. Quanto mais se busca saber sobre um determinado assunto, mais possibilidades se abrem para uma vida melhor, com mais qualidade e novas perspectivas. Em se tratando de Medicina, o conhecimento perpassa por outra dinâmica: a da atualização constante, em que se tenta acompanhar os inúmeros estudos e as descobertas ímpares que avançam sem parar.

Quando nosso olhar se volta para a Oncologia, percebemos o quanto se fazem necessários esses estudos constantes, as pesquisas frequentes e a eterna busca por novas e melhores soluções para tratar milhares e milhares de pacientes. Ao pensar especificamente nos tumores gastrointestinais, percebemos a importância de reunir todas essas informações atualizadas em um só compêndio, pois dados mostram que há um crescente número de casos desse tipo de câncer.

Sem dúvida alguma, editar o **Tratado de Oncologia Gastrointestinal** deve ter sido um desafio para os seus autores. Não devido a nenhuma inexperiência ou desconhecimento por parte deles – muito pelo contrário, pois todos têm uma larga estrada já percorrida nessa área – mas porque foi preciso ter os olhos e ouvidos atentos a tudo que de mais atualizado se fala hoje na Oncologia Gastrointestinal. O conhecimento está em constante evolução e ebulição – e precisa ser levado de maneira clara, precisa e útil a quem precisa (aos médicos, a outros profissionais da Saúde e, obviamente, aos pacientes).

Em cada capítulo, os autores apresentam os conceitos ligados a um tipo de tumor gastrointestinal, seguidos por orientações importantes ligadas ao diagnóstico, ao estadiamento e ao tratamento. Como os capítulos foram escritos a várias

mãos, eles acabam apresentando um importante mosaico de visões abrangentes e contemporâneas sobre o manejo clínico, incluindo os avanços da terapia sistêmica no tratamento dos tumores do aparelho digestivo.

Por fim, a publicação do **Tratado de Oncologia Gastrointestinal** é mais uma forma relevante de se reafirmar o grande compromisso que cada um de nós – médicos oncologistas, autores ou não desta obra – temos com a nossa profissão e com nossos pacientes: o de usar a educação médica atualizada em prol do bem-estar da população que nos procura todos os dias em nossos consultórios, hospitais e clínicas.

Carlos Gil Ferreira

Apresentação

O tratamento do câncer vem experimentando profundos avanços nas últimas décadas. Saímos de épocas sombrias, com esparsos conhecimentos sobre a biologia molecular das neoplasias, munidos de tratamentos inespecíficos, de baixa eficácia e elevada toxicidade, para uma era de refinada caracterização molecular das neoplasias, que trouxeram importantes *insights* acerca da carcinogênese dos tumores e identificação de alvos terapêuticos, dando origem às terapias-alvo dirigidas e aos inibidores de *checkpoint*, que representam a modalidade mais contemporânea de imunoterapia. Tais avanços terapêuticos produziram uma revolução no tratamento do câncer, com significativo impacto na sobrevida global e na qualidade de vida dos milhões de pacientes mundialmente afetados pela doença, e colocaram a Oncologia como a especialidade médica líder em desenvolvimento terapêutico nos Estados Unidos na última década, conforme dados do Food and Drug Administration (FDA).

O volume de recursos humanos e financeiros direcionados para a pesquisa do câncer se justifica pela previsão epidemiológica da doença para as próximas décadas. De acordo com dados do GLOBOCAN, ocorreram aproximadamente 20 milhões de casos novos de câncer e 9,7 milhões de mortes pela doença em 2022, com previsão de alcance de cerca de 35 milhões de casos novos em 2050 e expectativa de maior aumento relativo da incidência nos países de baixa e média renda, como o Brasil.

Apesar de o câncer de pulmão e o câncer de mama serem os mais incidentes nos homens e mulheres em todo o mundo, respectivamente, quando analisamos os tumores gastrointestinais em conjunto, tais neoplasias sólidas se tornam as de maior incidência mundialmente em ambos os sexos, com mais de 4,9 milhões de casos novos em 2022, representados principalmente pelos cânceres de cólon (terceira posição em incidência mundial), estômago (quinta posição) e fígado (sexta posição).

A amplitude dos avanços diagnósticos e terapêuticos alcançou todos os tumores gastrointestinais nas últimas décadas, o que, associado ao volume de estudos clínicos e de geração de novos conhecimentos, justifica o treinamento de profissionais dedicados à abordagem dos pacientes acometidos pelos tumores gastrointestinais. Neste contexto, surge a produção deste Tratado de Oncologia Gastrointestinal que temos o prazer de apresentar.

A partir deste tratado, temos o objetivo de ampliar e consolidar o treinamento dos profissionais multidisciplinares que lidam diariamente com o complexo manejo diagnóstico e terapêutico dos pacientes e familiares afetados pelos tumores do aparelho digestivo. Com essa finalidade, o leitor encontrará um capítulo dedicado a cada tumor gastrointestinal, assim como capítulos dedicados ao câncer do aparelho digestivo na gestação, ao câncer hereditário do trato digestivo e às principais drogas e regimes terapêuticos utilizados no tratamento sistêmico dos tumores do aparelho digestivo.

Esta obra somente foi possível graças ao esforço de dezenas de autores que hoje compõem o Grupo de Oncologia Gastrointestinal da Oncoclínicas, associado ao apoio irrestrito do Dr. Bruno Ferrari, do Dr. Carlos Gil Ferreira e de todo o time do Instituto Oncoclínicas. Cada autor merece ser agradecido e parabenizado pelo seu trabalho e por trazer para você, leitor, as informações mais úteis no manejo clínico dos pacientes.

Esperamos que esta obra ocupe um lugar no consultório dos profissionais multidisciplinares que estão frente a frente diariamente com os pacientes e familiares afetados pelos tumores gastrointestinais, sendo útil na difícil missão de trazer a eles uma importante combinação de ciência e humanismo.

Boa leitura!

Dr. Alexandre Jácome
Dr^a. Renata D'Alpino Peixoto

Coordenadores



Alexandre Jácome

Oncologista clínico; líder nacional de Oncologia Gastrointestinal no grupo Oncoclínicas; coordenador de Oncologia Clínica do Oncoclínicas Cancer Center, no Hospital Vila da Serra, em Minas Gerais; diretor da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP); *postdoctoral fellowship* em Oncologia Gastrointestinal pelo University of Texas MD Anderson Cancer Center



Renata D'Alpino Peixoto

Oncologista no BC Cancer Agency, em Vancouver (Canadá); *clinical assistant professor* na British Columbia University; diretora científica do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais; oncologista do Instituto Oncoclínicas

Autores

Aline Chaves Andrade

Líder nacional em Tumores Neuroendócrinos pelo grupo Oncoclínicas; oncologista clínica; membro titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)

Ana Carolina Guimarães de Castro

Oncologista do grupo Oncoclínicas em Belo Horizonte (MG); mestre e doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Anne Caroline Teixeira Cavalcanti Furtado

Oncologista clínica e mestre pela Universidade de São Paulo (USP), de Ribeirão Preto (SP); membro do corpo clínico do grupo Oncoclínicas na Paraíba e do Hospital São Vicente de Paulo, em João Pessoa (PB)

Arlito Eleutério da Silva Júnior

Oncologista clínico no grupo Oncoclínicas; mestre pela Universidade Estadual Paulista (Unesp); residência em Clínica Médica e em Oncologia Clínica pela Fundação Mário Penna, do Hospital Luxemburgo; médico graduado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Artur Ferreira

Oncologista clínico do grupo Oncoclínicas de São Paulo; membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da European Society for Medical Oncology (ESMO); especialista em Cancerologia Clínica pelo Hospital Sírio-Libanês; título de especialista em Oncologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Bárbara Sodrê Figueiredo Ferreira

Oncologista clínica do grupo Oncoclínicas no Rio de Janeiro; coordenadora de Oncologia do Hospital Marcos Moraes; responsável técnica da OC Botafogo; representante regional da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Bernardo Garicochea

Hematologista e oncologista do Centro Paulista de Oncologia (CPO), do grupo Oncoclínicas de São Paulo; mestre e doutor pela Universidade de São Paulo (USP); pós-doutorado pela Royal Post Graduate Medical School, de Londres (Reino Unido); pós-doutorado pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de Nova Iorque (Estados Unidos)

Carlos Frederico Benevides

Professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA); investigador do AIDS Malignancy Consortium, do National Institutes of Health (NIH), dos Estados Unidos; gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da UFBA; membro do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG); membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO); MBA em Gestão de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas; doutor em Medicina pela Fundação Antônio Prudente, do AC Camargo Cancer Center, em São Paulo; residência em Oncologia Clínica no AC Camargo Cancer Center; graduado em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Claudia Ottaiano Rodrigues Frota

Médica oncologista do grupo Oncoclínicas no Distrito Federal; formada pela Universidade de Brasília (UnB); residência médica em Oncologia Clínica e mestrado em Ciências Médicas pela UnB, com tese sobre câncer colorretal; atuação em tumores do trato gastrointestinal

Eduardo Dias de Moraes

Formado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); residência em Clínica Médica no Medical College of Pennsylvania e em Oncologia e Hematologia na Thomas Jefferson University, nos Estados Unidos; oncologista clínico do Núcleo de Oncologia da Bahia, do grupo Oncoclínicas

Emílio Carlos de Arruda Lacerda

Graduado pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB); residência em Clínica Médica e em Oncologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); médico do corpo clínico do Hospital Napoleão Laureano, em João Pessoa (PB); médico do CPO-PB, do grupo Oncoclínicas

Fernanda Cesar Oliveira

Oncologista clínica em Vitória (ES), no grupo Oncoclínicas do Espírito Santo

Flora de Moraes Lino da Silva

Graduação em Medicina pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc); residência em Clínica Médica pelo Hospital São José, em Santa Catarina, e em Oncologia Clínica pelo Instituto Nacional do Câncer (Inca); oncologista clínica com atuação em Tumores Gastrointestinais no grupo Oncoclínicas, no Rio de Janeiro; médica pesquisadora da Divisão de Pesquisa Clínica do Inca

Frederico Muller de Toledo Lima

Oncologista clínico do grupo Oncoclínicas; coordenador do Núcleo de Tumores Gastrointestinais do Hospital Marcos Moraes, no Rio de Janeiro

Gabriel Prolla

Oncologista clínico no grupo Oncoclínicas de Porto Alegre (RS); professor da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS); membro da diretoria do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG); membro do Comitê de Tumores Gastrointestinais da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Glauco Costa Silveira

Médico oncologista e responsável técnico do Centro Oncológico do Triângulo (COT), do grupo Oncoclínicas, de Minas Gerais; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da European Society for Medical Oncology (ESMO); ex-chefe da Unidade de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Helena Flávia Cuba de Almada Lima

Oncologista Clínica do grupo Oncoclínicas em Belo Horizonte (MG); graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); especialista em Clínica Médica pelo Hospital João XXIII – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG); especialista em Oncologia Clínica pelo Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Igor Lemos Duarte

Médico pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB); residência em Clínica Médica e em Oncologia Clínica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); mestre pela Unicamp; oncologista clínico no grupo Oncoclínicas, no Hospital Universitário Lauro Wanderley e no Hospital São Vicente de Paula, em João Pessoa (PB); docente de Oncologia da Faculdade Nova Esperança (Famene)

Isabela Elías

Membro titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCP); mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente, do Hospital AC Camargo

Isabella Rocha França Longo Staino

Médica oncologista no Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte (MG), do grupo Oncoclínicas; médica associada da European Society for Medical Oncology (ESMO)

João Paulo Faria

Médico geneticista e anesthesiologista do grupo Oncoclínicas, no Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte (MG); mestre e doutorando em Medicina Molecular pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Letícia Lima Martins

Oncologista formada pelo Instituto Nacional do Câncer (Inca); oncologista clínica do grupo Oncoclínicas no Rio de Janeiro

Luciana Spillari Viola

Oncologista do Hospital São Lucas, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS); graduada em Medicina pela PUC-RS; residência em Clínica Médica e Oncologia Clínica pelo Hospital São Lucas

Maria Cecília Mathias Machado

Residência em Oncologia pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); *advanced fellow* em Oncologia Gastrointestinal pelo grupo Oncoclínicas (2021-2022); ex-preceptora em Oncologia Clínica no ICESP e na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); oncologista do grupo Oncoclínicas na Bahia

Maria Helena Cruz Rangel da Silva

Médica oncologista do grupo Oncoclínicas e do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte (MG); diretora técnica do Cancer Center Nova Lima; diretora técnica da OC Santa Efigênia

Mariana Vargas Gil

Formada em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); oncologista do grupo Oncoclínicas no Rio de Janeiro, e do Instituto Nacional do Câncer (Inca)

Mirela Souto Brito

Graduação em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; residência em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo; residência em Oncologia Clínica pelo Hospital Sírio-Libanês; oncologista clínica do grupo Oncoclínicas

Newton Augusto Ferreira Rodrigues

Médico formado pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); residência em Oncologia Clínica no AC Camargo Cancer Center; oncologista com ênfase em tumores do trato digestivo, atuando no Centro Paulista de Oncologia (CPO), da Oncoclínicas, e no AC Camargo Cancer Center, em São Paulo

Rayana Elias Maia

Médica geneticista do Hospital Universitário Alcides Carneiro, em Campina Grande (PB); docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba (UFPB); título de especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM); residência em Genética Médica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em Ribeirão Preto (SP); mestre em Genética pela FMUSP de Ribeirão Preto.

Renata Gondim Meira Velame de Azevedo

Oncologista clínica da Oncoclínicas Bahia; coordenadora do Centro de Genética e Prevenção do Câncer do grupo CAM/Clion; oncologista clínica pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); especialização em Oncogenética pelo City of Hope (Estados Unidos); capacitação em Oncogenética pela Rede Brasileira de Câncer Hereditário, na Universidade Federal da Bahia (UFBA); *observership* em Cancer Genetics and Prevention no Dana-Farber Cancer Institute

Ricardo Cembranelli Teixeira

Oncologista do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte (MG), e do grupo Oncoclínicas

Roberto Gil

Diretor geral do Instituto Nacional do Câncer (Inca); médico graduado pela Escola Médica do Rio de Janeiro da Universidade Gama Filho; especialização em Oncologia Clínica pelo Inca; médico oncologista da Oncoclínica Centro de Tratamento Oncológico, no Rio de Janeiro; chefiou o Serviço de Oncologia Clínica do Inca de 1986 a 1990 e coordenou o Programa de Residência Médica de Oncologia Clínica do Inca de 2011 a 2014; presidiu a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica entre 2003 a 2005; membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da European Society of Clinical Oncology (ESMO) e do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Thais de Melo Passarini

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); residência médica em Clínica Médica no Hospital Municipal Odilon Behrens e em Cancerologia Clínica no Hospital Felício Rocho, ambos em Belo Horizonte (MG); especialização em Cuidados Paliativos pelo Hospital Felício Rocho; *observership* remoto em Tumores Gastrointestinais pelo Dana-Farber Cancer Center; médica oncologista e paliativista do Grupo Oncoclínicas em Belo Horizonte; médica oncologista, preceptora e vice-supervisora do Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); mestranda em Saúde do Adulto pela UFMG; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), da European Society for Medical Oncology (ESMO), do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG) e do Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos (EVA)

Victor Hugo Fonseca de Jesus

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA); residência em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); residência em Oncologia Clínica pelo AC Camargo Cancer Center, em São Paulo; mestre em Ciências da Saúde pela Fundação Antônio Prudente, do AC Camargo Cancer Center; doutorado em Ciências da Saúde pela Fundação Antônio Prudente, do AC Camargo Cancer Center, em andamento; codiretor da Unidade de Tumores do Aparelho Digestivo Alto do AC Camargo Cancer Center (2019-2022); atualmente, oncologista clínico pelo grupo Oncoclínicas na unidade Florianópolis (SC) e no Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), no qual é diretor do Departamento de Oncologia Clínica; membro do Conselho Científico do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG) e do Comitê de Tumores do Aparelho Digestivo da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Vinícius Lorandi

Oncologista clínico do Hospital São Lucas, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS); também oncologista clínico do Hospital Mãe de Deus, em Porto Alegre (RS), e do grupo Oncoclínicas; coordenador da residência médica em Oncologia do Hospital Mãe de Deus; *observership* em Oncologia na Universidade de Wisconsin e no Winship Cancer Institute em Atlanta, nos Estados Unidos

Virgínia Sessa

Oncologista clínica da Oncoclínicas no Espírito Santo e da Unacon Porto Seguro (BA); médica pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES) e oncologista clínica pelo AC Camargo Cancer Center, em São Paulo; realizou *observership* no Princess Margaret Cancer Centre, em Toronto (Canadá)

Sumário

CAPÍTULO 1		
Câncer de esôfago	_____	17
CAPÍTULO 2		
Câncer de estômago	_____	33
CAPÍTULO 3		
Carcinoma hepatocelular	_____	51
CAPÍTULO 4		
Câncer de pâncreas	_____	65
CAPÍTULO 5		
Câncer de vias biliares	_____	77
CAPÍTULO 6		
GIST	_____	99
CAPÍTULO 7		
Tumores neuroendócrinos	_____	111
CAPÍTULO 8		
Câncer de intestino delgado	_____	127
CAPÍTULO 9		
Câncer de cólon localizado	_____	135
CAPÍTULO 10		
Câncer colorretal doença metastática	_____	149
CAPÍTULO 11		
Câncer de reto	_____	165
CAPÍTULO 12		
Câncer de canal anal	_____	173
CAPÍTULO 13		
Câncer do aparelho digestivo na gestação	_____	181
CAPÍTULO 14		
Câncer hereditário do trato digestivo	_____	189
CAPÍTULO 15		
Principais drogas e regimes terapêuticos utilizados no tratamento sistêmico dos tumores do aparelho digestivo	_____	213



CAPÍTULO 1

Câncer de esôfago

*Bárbara Sodré Figueiredo Ferreira
Eduardo Dias de Moraes
Flora de Moraes Lino da Silva
Luciana Spillari Viola*

1. Introdução

O câncer de esôfago (CE), incluindo a transição esofagogástrica (TEG), constitui relevante problema de saúde pública no mundo, sobretudo em países de baixo e moderado poder econômico. De distribuição geográfica 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 do leste e sul da África. Incidências intermediárias são encontradas entre negros americanos, em regiões da França, na Suíça, no Japão e na América Latina, onde se destacam o Brasil, o Uruguai e a Argentina^{1,2}. No Brasil, estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca) reportam, aproximadamente, 11 mil novos casos em 2023, sendo quase 75% destes no sexo masculino³.

O carcinoma escamoso (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), do esôfago de Barrett (EB) e da obesidade, principalmente em nações mais desenvolvidas, a

incidência e a mortalidade relacionadas ao adenocarcinoma (AC) vêm aumentando drasticamente, inclusive no Brasil. Tumores de esôfago são raros em indivíduos jovens e sua incidência atinge pico máximo entre a sétima e a oitava décadas de vida. O AC possui prevalência três a quatro vezes maior em homens, enquanto o CEC possui distribuição homogênea entre ambos os sexos⁴.

A significativa heterogeneidade na distribuição geográfica do CE sugere que fatores ambientais estejam fortemente relacionados a sua patogênese. Tabaco e álcool se destacam 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 em 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^{4,5}.

Predisposição 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 TEG é conhecida como esôfago de Barrett familiar, que deve ser considerada em pacientes com história familiar significativa da doença^{4,6}.

2. Classificação anatômica

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

Tabela 1. Classificação anatômica do câncer de esôfago

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

* A partir da arcada dentária superior

Outra importante classificação, descrita pela primeira vez por Siewert *et al* em 1987, divide os tumores localizados na TEG em três subtipos, baseados na localização do seu epicentro e no padrão de drenagem linfática:

Tipo I: localizados no esôfago distal, com o centro localizado entre 1cm e 5cm acima da TEG anatômica;

Tipo II: localizados verdadeiramente na cárdia gástrica;

Tipo III: tumores gástricos subcárdicos, com o centro do tumor entre 2cm e 5cm abaixo da TEG.

A classificação atual agrupa, como parte da classificação e do estadiamento dos tumores esofágicos, os tumores de esôfago e os aqueles classificados por Siewert como I e II. Já as lesões do tipo III são classificadas e agrupadas como câncer gástrico^{8,9}.

3. Manifestações clínicas

Cerca de 70% dos pacientes apresentam sintomas ao diagnóstico. Disfagia progressiva, odinofagia e perda ponderal são os sintomas mais comuns e geralmente motivam a investigação inicial. A falta de programas de rastreamento, o aparecimento tardio de sintomas e a anatomia do órgão (com ausência de serosa e vasta drenagem linfática) favorecem diagnósticos tardios, com presença de doença localmente avançada ou metastática.

4. Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico de CE é realizado por endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia. Devem ser removidos seis ou mais fragmentos para garantir o diagnóstico e uma boa representação da lesão e ter tecido suficiente para análise molecular do tumor. Uma vez confirmado o diagnóstico, tomografias computadorizadas de tórax e de abdômen com contraste venoso devem ser obtidas para estadiamento. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com fluordeoxiglicose (FDG) deve ser realizada, sempre que disponível, nos pacientes sem evidência de metástases, principalmente naqueles com programação de esofagectomia¹⁰.

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 FDG está relacionada a piores desfechos, esse exame tem sido cada vez mais utilizado no planejamento do campo de radioterapia e na avaliação de resposta ao tratamento¹¹⁻¹³. A ultrassonografia endoscópica (USE) pode ser utilizada em casos selecionados com suspeita de invasão de estruturas locais ou para avaliar acometimento de linfonodos regionais suspeitos, fora do campo de radioterapia, por meio de biópsia guiada por agulha fina, contribuindo, assim, para um estadiamento locoregional mais fidedigno¹⁴.

Pacientes com tumores de esôfago proximal ou médio, localizados acima da carina, devem ser submetidos a traqueobroncoscopia para exclusão de invasão traqueal. A exemplo dos tumores gástricos, lesões localmente avançadas (T3 e T4) acometendo a TEG devem ter laparoscopia com lavado peritoneal discutida no seu estadiamento inicial¹⁰. Pacientes com CEC de esôfago e história de tabagismo e/ou etilismo devem fazer nasofaringolaringoscopia para afastar CEC de cabeça e pescoço sincrônicos, que ocorrem em até 6,7% dos casos.

O agrupamento por estágio dos tumores de esôfago é feito através do TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição. ACs de TEG do tipo III são estadiados conforme a classificação TNM dedicada aos tumores de estômago¹⁵.

Tabela 2. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição¹⁵

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, veia ázigos, diafragma ou peritônio
T4b	Tumor invade estruturas adjacente, como traqueia, aorta ou corpo vertebral
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
Metástase à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástase à distância

Tabela 3. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com grupamento clínico para adenocarcinoma¹⁵

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 4. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com agrupamento patológico para adenocarcinoma¹⁵

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 5. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com agrupamento clínico para carcinoma de células escamosas¹⁵

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 6. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com agrupamento patológico para carcinoma de células escamosas¹⁵

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	Qualquer N	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer T	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer	Qualquer

Tabela 7. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com agrupamento patológico pós-tratamento neoadjuvante do carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma¹⁵

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

5. Avaliação molecular

Atualmente, a avaliação molecular é indicada nos pacientes com neoplasias de esôfago que serão candidatos ao tratamento paliativo (localmente avançadas ou metastáticas).

Nos ACs, é recomendada pesquisa de:

- Hiperexpressão ou amplificação de HER-2, por imuno-histoquímica (IHQ) ou FISH;
- Instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR), por IHQ inicialmente;
- Expressão de PD-L1, por IHQ;
- Fusão dos genes NTRK, por IHQ inicialmente, mas também pode ser testada por FISH, RT-PCR ou sequenciamento genético de última geração (NGS).

Nos casos de CEC, é recomendada a pesquisa de:

- MSI-H/dMMR;
- Expressão de PD-L1;
- Fusão dos genes NTRK.

Os relatos sobre taxas de positividade de HER-2 variam amplamente em diferentes estudos. Em geral, a hiperexpressão de HER-2 em tumores de esôfago é mais comumente encontrada em AC (15% a 30%) do que em CEC (5% a 13%). Levando em consideração apenas os ACs, tal alteração é mais frequentemente encontrada em tumores de TEG do que em lesões que acometem outras porções do estômago^{16,17}.

6. Tratamento

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, independentemente do subtipo histológico. Avaliação retrospectiva envolvendo pacientes com tumores precoces tratados com terapia endoscópica ou cirurgia demonstrou sobrevida câncer-específica semelhante nas duas populações¹⁸.

Levando em consideração a alta morbidade cirúrgica relacionada às esofagectomias (aproximadamente 50%) em comparação à terapia endoscópica (1,5% a 3%), a maior parte das diretrizes tem se posicionado favoravelmente a essa modalidade de tratamento nesse cenário^{6,10}. Outras opções de tratamento local conservador compreendem ablação por radiofrequência, terapia fotodinâmica e braquiterapia associada ou não à radioterapia¹⁹.

Tratamento multimodal da doença localmente avançada

A cirurgia segue como método principal para o tratamento curativo do CE. Entretanto, diferentes abordagens para os tumores de esôfago emergiram ao longo dos últimos anos e todas apontam para a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. A ausência do resultado dos estudos que comparam as diferentes estratégias torna a individualização da conduta e a discussão terapêutica em grupos multidisciplinares de extrema importância para a escolha do tratamento com maior chance de desfecho positivo.

Localização do tumor, estadiamento locorregional, subtipo histológico, *performance status* do paciente, tempo para acesso ao tratamento, disponibilidade de 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 ou 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. Para pacientes com tumores T1bN0, a esofagectomia aberta passa a ser o tratamento de escolha. Entretanto, o tratamento definitivo com quimiorradioterapia (QTRT) surge como opção, principalmente nos casos de CEC, para pacientes de alto risco cirúrgico ou que não aceitam o

procedimento. 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^{10,20}.

Em tumores localmente avançados (T2-T4 ou N+), 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 de sobrevida global (SG). Devido à alta morbidade cirúrgica, indivíduos com CEC de esôfago cervical e/ou tumores T4b ou com *performance status* desfavorável para tratamento cirúrgico devem ser preferencialmente tratados com QTRT definitiva. Segundo as principais diretrizes, pacientes com CEC localmente avançado devem ser tratados preferencialmente com abordagem trimodal (QTRT seguida de cirurgia). Quimioterapia pré-operatória deve ser considerada para pacientes portadores de AC, sobretudo de TEG^{6,10,21}. As principais modalidades de tratamento serão discutidas nos tópicos a seguir.

QTRT 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 RTOG 8501, demonstrou a superioridade do tratamento combinado sobre o tratamento radioterápico exclusivo. Esse estudo comparou radioterapia exclusiva (64Gy) com a associação de quimioterapia (5-fluorouracil – 5-FU e cisplatina) concomitante à radioterapia (50Gy) por cinco semanas consecutivas, seguidas de mais dois ciclos adicionais de quimioterapia. Encerrado precocemente devido a importante superioridade do braço experimental, o estudo demonstrou sobrevida mediana de 12,5 meses para QTRT *versus* 8,9 meses para radioterapia apenas ($p < 0,001$)²². Recentemente, o regime com carboplatina e paclitaxel semanalmente, como utilizado no estudo CROSS, tem sido adotado como esquema de preferência, devido ao melhor perfil de toxicidade. Embora não comparados em estudo de fase III, estudos retrospectivos avaliando essas duas estratégias mostraram resultados semelhantes²¹.

A 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%²³.

QTRT neoadjuvante (tratamento trimodal)

Inúmeros estudos envolvendo tratamento trimodal com QTRT seguida de cirurgia para o CE foram realizados desde a publicação dos dados de eficácia do RTOG 8501. Em sua maioria constituídos de esquemas quimioterápicos baseados em associação de platina com fluoropirimidinas, esses estudos acabaram por demonstrar ganhos em SLP, SG e taxa de resposta patológica completa (pCR) quando comparados à cirurgia isolada.

O tratamento trimodal no CE localmente avançado foi consolidado a partir do estudo CROSS, que 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 nos grupos experimental e controle, respectivamente, o tumor estava localizado na TEG. Baixa toxicidade e ausência de impacto negativo significativo na qualidade de vida permitiram que 95% dos pacientes do grupo multimodal completassem o tratamento proposto²⁴.

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 SG foram mais pronunciadas nos pacientes com CEC (81 meses *versus* 21 meses) do que nos pacientes com AC (43 meses *versus* 27 meses), refletindo as maiores taxas de pCR 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 à distância. Dessa forma, esse estudo estabeleceu um novo padrão de tratamento para os pacientes com AC ou CEC de esôfago localmente avançado em grande parte do mundo ocidental, inclusive em nosso meio²⁴.

Quimioterapia perioperatória

O papel da quimioterapia perioperatória vem sendo fortemente estabelecido ao longo dos últimos anos, sobretudo para AC localmente avançado de esôfago distal e TEG. O melhor entendimento sobre a heterogeneidade da doença, principalmente no diz que respeito às diferentes histologias (escamosa e adenocarcinoma), é, 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 TEG entidade de comportamento semelhante ao câncer de estômago e, portanto, compartilham a mesma abordagem.

Baseados em tal raciocínio, o estudo de fase III MAGIC incluiu pacientes com AC de esôfago distal (representados por 25% da amostra), TEG e estômago

operáveis para receber três ciclos pré e pós-operatórios do regime quimioterápico ECF (epirrubicina, cisplatina e 5-FU) *versus* cirurgia apenas. Apesar do baixo *compliance* no braço experimental (apenas 42% dos pacientes completaram o tratamento quimioterápico), houve ganho em SLP (HR: 0,66; IC de 95%; 0,53-0,81; $p < 0,001$) e em SG (HR: 0,75; IC de 95%; 0,6-0,93; $p = 0,009$) 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, TEG ou estômago com estágio igual ou superior a II. Apesar da baixa adesão ao tratamento pós-operatório no braço experimental, ganho de SLP (34% *versus* 19%; $p = 0,003$) e SG em cinco anos (38% *versus* 24%; $p = 0,02$) favoreceram a abordagem perioperatória.

Mais recentemente, o estudo alemão de fases II e III FLOT4, incluindo 706 pacientes com AC gástrico ou TEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+, avaliou superioridade de esquema *triplet* composto por 5-FU, oxaliplatina e docetaxel (FLOT), com quatro ciclos pré-operatórios e quatro ciclos pós-operatórios, em comparação ao ECF/ECX (três ciclos pré e pós-operatórios). O estudo demonstrou superioridade do esquema FLOT com benefício em SG (mediana de 35 meses *versus* 50 meses; HR: 0,77; IC de 95%; 0,63-0,94; $p = 0,012$) e em sobrevida livre de doença – SLD (mediana de 18 meses *versus* 30 meses; HR: 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 de graus 3 e 4.

Diante de tais achados, a quimioterapia perioperatória com FLOT se tornou uma opção sólida de tratamento para pacientes com AC de esôfago distal e TEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+. Resultados contraditórios e a pouca representatividade de tumores escamosos em estudos de quimioterapia perioperatória desfavorecem a utilização dessa abordagem para tais tumores.

Quimioterapia adjuvante

Diante do prognóstico ruim e das altas taxas de recidiva local e à distância nesses pacientes, mesmo após tratamento trimodal, há grande interesse no desenvolvimento de tratamentos adjuvantes. O estudo Checkmate-577 demonstrou benefício da adição de tratamento adjuvante com nivolumabe por um ano após QTRT e cirurgia em pacientes com CE e TEG que não alcançaram resposta patológica completa. Nessa análise, a SLD foi duas vezes maior no braço tratado com nivolumabe (22 meses *versus* 11 meses; HR: 0,69; IC de 95%; 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 com tais características²⁵.

QTRT adjuvante

A QTRT adjuvante constitui tema controverso e pouco utilizado na prática clínica. Não existem dados robustos disponíveis para 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 a cirurgia apenas (INT0116) incluiu apenas pacientes com AC de TEG e estômago. Tal estudo avaliou tratamento composto por um ciclo de 5-FU ou leucovorin (LV) isolado, seguidos de QTRT concomitante e finalizado por mais dois ciclos de quimioterapia apenas²⁶.

Após seguimento de três anos, melhores desfechos foram encontrados no braço de pacientes tratados com QTRT, como SLD (48% *versus* 31%) e SG (50% *versus* 41%), porém às custas de maior toxicidade. Apesar do benefício ter se mantido após *follow-up* de dez anos, crítica se faz ao fato de que 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 com linfadenectomia mais limitada²⁶.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico dos pacientes com CE permanece sendo ponto fundamental do tratamento curativo, sendo constituído por esofagectomia buscando ressecção R0 associada à linfadenectomia regional. Devido à elevada complexidade técnica e à alta morbimortalidade, deve ser preferencialmente realizado em centros especializados. Até o momento, não existe consenso na literatura quanto à via de abordagem (transtorácica ou trans-hiatal), à modalidade (aberta, videotoracoscópica ou robótica), à localização preferencial da anastomose (cervical ou intratorácica) e à extensão ideal da linfadenectomia (dois ou três campos). Não há consenso 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 que um mínimo de 15 linfonodos seja avaliado.

Tratamento paliativo

O tratamento do CE metastático tem prognóstico reservado e, historicamente, é menor que 12 meses com quimioterapia isolada à base de 5-FU e platinas (cisplatina ou oxaliplatina). A introdução recente da imunoterapia, em particular os inibidores de PD-L1, e de drogas-alvo moleculares vem mudando esse cenário. Diante das semelhanças moleculares entre os ACs de esôfago distal e TEG e

de estômago, esses tumores acabam por serem tratados como entidade única no contexto paliativo. Baseado nisso, discutiremos, em mais detalhes, o tratamento do AC metastático de esôfago e TEG em conjunto com o tratamento de AC de estômago em outro capítulo.

Felizmente, novas evidências surgiram nos últimos anos em relação ao tratamento do CEC de esôfago. Os resultados 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 de TEG tipo I para receberem quimioterapia com 5-FU e cisplatina acrescida de 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 PD-L1 (CPS ≥ 10 ; HR: 0,57; $p < 0,0001$)²⁷.

A população global do estudo também se beneficiou da adição de pembrolizumabe (SG mediana de 12,4 meses *versus* 9,8 meses; HR: 0,73; $p < 0,0001$). Entretanto, pacientes com hiperexpressão de PD-L1 (CPS ≥ 10) obtiveram melhores desfechos de SG e SLP. Nesse estudo, a adição de anti-PD1 ao tratamento quimioterápico apresentou um incremento de aproximadamente 15% na taxa de resposta²⁷.

Recentemente, o estudo fase III CheckMate-648 randomizou 970 pacientes com CEC de esôfago em três braços para receber tratamento de primeira linha metastática: nivolumabe combinado à quimioterapia (cisplatina e 5-fluorouracil); nivolumabe combinado ao ipilimumabe; ou quimioterapia isolada. Na comparação de nivolumabe e quimioterapia *versus* quimioterapia, o braço contendo nivolumabe mostrou ganho de SG (13,2 meses *versus* 10,7 meses; HR: 0,74; IC de 95%; 0,58-0,96). Nos pacientes com expressão de PD-L1, esse ganho foi mais expressivo (15,4 meses *versus* 9,1 meses; HR: 0,54; IC de 95%; 0,37-0,8). O braço de nivolumabe e ipilimumabe também evidenciou aumento de SG, reduzindo o risco de morte em 36% nos pacientes com expressão de PD-L1 e de 22% na população em geral. Esse estudo coloca a imunoterapia isolada como uma opção de tratamento aceitável para pacientes com CEC de esôfago²⁷.

O estudo ESCORT-1 avaliou o uso de canrelizumabe, uma droga anti-PD-1, combinada à quimioterapia em pacientes com CEC de esôfago metastáticos ou localmente avançados. O regime de quimioterapia utilizado foi a combinação de cisplatina e paclitaxel por seis ciclos, seguidos de canrelizumabe ou placebo. A SG dos pacientes foi maior nos pacientes que usaram imunoterapia (mediana de 15,3 meses *versus* 12 meses; HR: 0,7; $p = 0,001$).

O estudo ATTRACTION-3 comparou o nivolumabe a um taxano em pacientes com CEC recorrente ou metastático que falharam a pelo menos uma linha

de tratamento sistêmico. A SG foi superior no braço experimental (HR: 0,77; IC de 95%; 0,62-0,96; $p = 0,0189$), mas sem diferença em SLP e em taxa de resposta (19% *versus* 21%). O perfil de toxicidade favoreceu o grupo que recebeu imunoterapia e o benefício clínico se manteve independentemente da expressão de PD-L1²⁸. O pembrolizumabe também demonstrou benefício em tratamento de segunda linha em pacientes com CPS > 10, com melhor perfil de tolerância e maior taxa de resposta, podendo, portanto, ser considerado também uma opção nesse cenário²⁹.

7. 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-se em consideração que aproximadamente 90% das recidivas ocorrem nos primeiros dois anos de seguimento, as diretrizes do NCCN sugerem acompanhamento endoscópico a cada três a seis meses nos primeiros dois anos, semestralmente no terceiro ano e com intervalos individualizados após esse período. Para pacientes com estádios II a III, sugere-se acompanhamento radiológico com tomografias semestrais também nos primeiros dois anos⁶.

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. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2022.
4. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2499-509.
5. Mao W-M, Zheng W-H, Ling Z-Q. Epidemiologic risk factors for oesophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2461-6.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and esophagogastric junction cancers – version 3.2024. 26 abr 2024. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf>.
7. Kim J, Bowlby R, Mungall AJ et al. Integrated genomic characterization of esophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169-75.
8. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(8):830-87.
9. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg*. 2000;232(3):353-61.
10. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v50-v57.
11. 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.

12. 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 Nuclear Med.* 2012;53(6):864-71.
13. 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.
14. 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;8(45):79356-65.
15. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual.* 8^a ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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;43(3):525-30.
20. 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.
21. de Vos-Geelen J, Hoebens FJP, Geurts SME et al. A national study to assess outcomes of definitive chemoradiation regimens in proximal esophageal cancer. *Acta Oncol.* 2020;59(8):895-903.
22. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al; Radiation Therapy Oncology Group. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA.* 1999;281(17):1623-7.
23. 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 Surgery.* 2004;240(4):644-58.
24. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
25. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203.
26. 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.
27. Kato K, Sun J-M, Shah MA et al. LBA8_PR pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1192-S1193.
28. 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.
29. 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.



CAPÍTULO 2

Câncer de estômago

*Flora de Moraes Lino da Silva
Vinícius Lorandi
Virginia Sessa*

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. No Brasil, estimativas de incidência do Instituto Nacional do Câncer (Inca) classificam o câncer gástrico como a quarta neoplasia mais incidente em homens e a sexta em mulheres, com aproximadamente 21.480 novos casos apenas em 2023².

Inúmeros fatores de risco vêm sendo implicados na patogênese dessa neoplasia. Obesidade, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, dieta rica em sal e alimentos ricos em componentes nitrosos (como embutidos e defumados) e pobre em frutas cítricas (vitaminas C e A), cirurgia gástrica prévia e infecção por Epstein-Barr vírus (EBV) e *H. pylori* (HP) estão entre os principais fatores de risco modificáveis. Considerada como carcinógeno do grupo 1 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção pelo HP 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 com até 75% dos tumores

distais³. Gênero masculino, anemia perniciosa ou 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% a 3%). Entretanto, sua ocorrência pode fazer parte de diversas síndromes genéticas, tais como: polipose adenomatosa familiar (PAF), câncer colorretal hereditário não polipoide, síndrome de Peutz-Jeghers, adenocarcinoma gástrico, polipose proximal do estômago (GAPPS) e, sobretudo, câncer gástrico difuso hereditário (CGDH)⁵.

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 de 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 discutida⁶. 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 HP⁷.

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, conforme classificação de Laurén:

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 a metastatização e 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 HP⁸.

Intestinal

Geralmente bem diferenciado e esporádico, é mais comum em homens, em 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 HP. Ao contrário do subtipo difuso, o adenocarcinoma de subtipo intestinal apresenta uma cascata de carcinogênese bem definida (figura 1)⁸.

Figura 1. 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, conforme características e comportamentos biológicos, além de identificar possíveis alvos terapêuticos.

Os tumores gástricos foram subdivididos em quatro subtipos moleculares⁹:

Epstein-Barr vírus (EBV) – 9%: com frequente hipermetilação do DNA e, frequentemente, hiperexpressam PD-L1 e PD-L2.

Tumores com instabilidade de microssatélites (MSI-H) – 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, presentes principalmente em junção esofagogástrica (JEG). São, em geral, tumores de histologia intestinal, que frequentemente apresentam mutação de p53, aneuploidia e amplificação dos receptores de tirosina quinase.

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 a suspeição para tal patologia. O exame físico raramente contribui para o diagnóstico. Entretanto, linfonodo supraclavicular esquerdo (Virchow), nódulo periumbilical (Sister Mary Joseph), linfonodo axilar

esquerdo (Irish), massa anexial (Krukenberg) ou ascite podem estar presentes 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 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 JEG, com epicentro a não mais de 2cm da mesma, são estadiadas como tumor de esôfago. Já aquelas com epicentro a mais de 2 cm 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 considerada em pacientes sem evidência de metástases à distância para confirmação do estadiamento locorregional (sobretudo em paciente $\leq$ T2N0) de forma complementar aos exames radiológicos convencionais¹⁰. 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 peritoneal¹¹.

A 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 até 40% dos estadiamentos e, portanto, a programação cirúrgica dos pacientes com doença localmente avançada^{12,13}. 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 consensos de manejo dessa neoplasia¹⁴⁻¹⁶.

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 a 4)¹⁷.

Tabela 1. Classificação T, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição¹⁷

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 edição¹⁷

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 edição¹⁷

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

Tabela 4. Classificação patológica TNM, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição¹⁷

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 pT3/pT4a pT4b	pN3b pN3a pN1/pN2	M0 M0 M0 M0
IIIC	pT3/pT4a/pT4b pT4b	pN3b pN3a	M0 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 tratamento. A avaliação molecular do câncer gástrico deve envolver pesquisa de hiperexpressão ou amplificação de HER-2, MSI-H ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR), expressão de PD-L1 e fusão nos genes NTRK (extremamente raro em câncer gástrico), por meio de imuno-histoquímica, FISH, PCR ou, quando disponível, sequenciamento genético de última geração¹⁵. Até o momento, tais achados possuem impacto exclusivamente sobre o tratamento da doença metastática, cenário no qual se recomenda a sua pesquisa. Pacientes com MSI-H, independentemente do seu estadiamento, devem ser encorajados a realizar avaliação oncogenética¹⁴.

A hiperexpressão ou amplificação de HER-2 é encontrada em 4% a 23% dos pacientes, sendo mais comum em histologia intestinal, tumores mais diferenciados e/ou tumores de JEG¹⁸⁻²⁰. Seu impacto sobre o prognóstico é incerto, apesar de influenciar a escolha do tratamento, uma vez que pacientes HER-2 positivo devem receber quimioterapia com trastuzumabe em primeira linha paliativa^{14,19}. A avaliação do PD-L1 por meio do escore CPS também possui impacto sobre o tratamento no cenário metastático. A relação entre MSI-H e prognóstico ainda não está claramente estabelecida. Entretanto, a maior parte dos estudos associa MSI-H a um comportamento de doença menos agressiva, com reflexo em estadiamentos TNM mais baixos e redução do risco de mortalidade em até 37%, quando comparados aos tumores sem instabilidade de microssatélites (MSS)²¹⁻²³.

5. Tratamento

A melhor estratégia de tratamento deve ser definida em discussão multidisciplinar, envolvendo idealmente 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 a erradicação da HP.

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 (QTRT). 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 endoscopicamente²⁴.

Gastrectomia com linfadenectomia a D2 é a cirurgia padrão para o tratamento de tumores estágio I (não passíveis de terapia local), II e 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 podem ser submetidos à gastrectomia subtotal, desde que haja margem de ressecção de 3cm para tumores Borrmann I a III ou de 5cm para os demais, caso seja factível. Idealmente, mínimo de 15 linfonodos devem ser ressecados para o adequado estadiamento patológico^{25,26}.

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 FLOT4²⁷. A abordagem perioperatória tem, como principais argumentos, possibilitar 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 à terapia instituída. 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 status* 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.

Tratamento perioperatório

O tratamento perioperatório mais amplamente utilizado é embasado pelo estudo alemão FLOT4, cujos resultados corroboram a utilização preferencial do esquema FLOT (5-FU, oxaliplatina e docetaxel em quatro ciclos pré-operatórios

e quatro ciclos pós-operatórios) em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou JEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+. Tal esquema demonstrou relevante ganho em sobrevida global (SG) (mediana de 35 meses *versus* 50 meses) e sobrevida livre de doença – SLD) (mediana de 18 meses *versus* 30 meses), quando comparado com o protocolo de tratamento perioperatório utilizado como padrão até então (ECF/ECX). 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^{27,28}.

Tratamentos com *doublet* de fluoropirimidina e platina (como FOLFOX, por exemplo) também são considerados esquemas aceitáveis, sobretudo para pacientes sem *performance status* para esquema triplo²⁹. Tal estratégia foi avaliada no estudo francês FNCLCC ACCORD, que comparou quimioterapia perioperatória baseada em cisplatina e 5-FU com a cirurgia isolada, demonstrando redução do risco de recorrência (SLD em cinco anos de 34% *versus* 19%) e de óbito (SG em cinco anos de 38% *versus* 24%) no grupo exposto à quimioterapia, sem qualquer efeito deletério na morbidade cirúrgica.

Tratamento adjuvante

O tratamento adjuvante deve ser indicado para pacientes submetidos primariamente à cirurgia com potencial curativo que tenham estadiamento patológico $\geq$ pT3 e/ou pN+ 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 metanálises 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, o CAPOX (capecitabina + oxaliplatina) possui embasamento no estudo CLASSIC, que randomizou 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 SLD 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 de 78% *versus* 69%)^{32,33}.

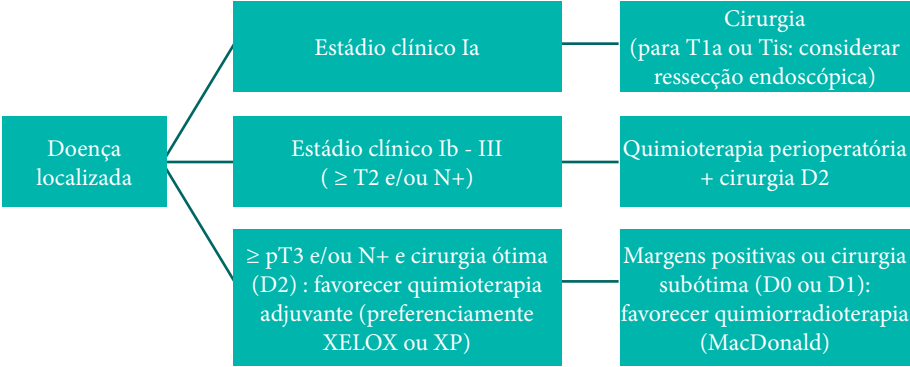
Quimiorradioterapia adjuvante (QTRT)

A QTRT adjuvante permanece sendo um 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 a cirurgia apenas (INT 0116), publicado por MacDonald *et al*, avaliou o tratamento composto por um ciclo de 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorin (LV) isolados, seguido de QTRT concomitante 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 SLD (48% *versus* 31%) e SG (50% *versus* 41%), às custas de maior toxicidade. Apesar do 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 com poucos linfonodos ressecados^{34,35}.

Com similar relevância, o estudo ARTIST comparou QTRT adjuvante com quimioterapia adjuvante em pacientes com tumor gástrico submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2. Nele, comparou-se seis ciclos de quimioterapia adjuvante com capecitabina e cisplatina *versus* dois ciclos de quimioterapia com as mesmas drogas, seguida 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 (SLP) entre os dois braços. Entretanto, na análise de subgrupos, pacientes com linfonodos positivos tratados com QTRT adjuvante obtiveram melhores desfechos (SLP de 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 também 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 2).

Figura 2. 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, as principais diretrizes sugerem acompanhamento clínico e laboratorial a cada três a seis meses nos primeiros dois anos e a cada seis a 12 meses até o quinto ano de seguimento^{14,38}. Até o momento, não existe uma padronização sobre indicação ou periodicidade de realização de exames de imagem para esses pacientes. Portanto, sua solicitação deve ser individualizada. É recomendada a administração de vitamina B12 intramuscular para pacientes submetidos a gastrectomia total¹⁶.

Tratamento da doença avançada

Múltiplas opções, que vão desde cirurgias paliativas, procedimentos endoscópicos, radioterapia, quimioterapia e/ou imunoterapia, podem ser empregadas. Vale lembrar que o objetivo do tratamento da doença avançada é paliar sintomas, postergar a deterioração clínica e prolongar o tempo de vida, que, ainda hoje, não costuma ultrapassar uma SG mediana de 12 meses. Para que esse objetivo seja atingido, uma discussão precoce sobre os objetivos das terapias e a associação de cuidados paliativos, suportes psicológico e nutricional podem ajudar o paciente a viver mais e melhor³⁹.

Uma metanálise comparando quimioterapia *versus* suporte clínico comprovou benefício em SG e qualidade de vida para pacientes tratados com poliquimioterapia⁴⁰. Inúmeros estudos foram realizados em busca do melhor esquema de tratamento para esse contexto. Esquemas duplos de quimioterapia, baseados na associação de fluoropirimidina e platina, se consolidaram como a escolha dos principais consensos de tratamento de câncer gástrico. Idealmente antes do início

do tratamento com terapia sistêmica, um perfil molecular mínimo composto pela análise de alguns biomarcadores se faz necessário para a escolha do protocolo mais adequado. São eles: PD-L1, proteínas do sistema de reparo de DNA (MMR) e HER-2. Todos eles podem ser realizados por imuno-histoquímica.

Tratamento de primeira linha

O esquema de quimioterapia paliativa habitualmente é composto da combinação de uma fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina) com uma platina (cisplatina ou oxaliplatina). Pensava-se que a adição de uma terceira droga pudesse trazer melhores desfechos, entretanto diversos trabalhos demonstram benefícios modestos às custas de maior toxicidade. Publicado em 2022, um estudo de fase III avaliando mais de 400 pacientes no cenário metastático comparou diretamente CAPOX a EOX e não demonstrou ganhos em SLP ou SG⁴¹. Baseado no estudo de não inferioridade REAL-2, concluiu-se que capecitabina e oxaliplatina são tão efetivas quanto 5-FU e cisplatina, respectivamente, recaindo a escolha da melhor combinação sobre o perfil de toxicidade de cada droga⁴².

Até o momento, não há evidência que suporte os esquemas triplos (três drogas quimioterápicas citotóxicas) como primeira escolha no cenário metastático e sua prescrição deve ser individualizada, uma vez que, apesar de apresentarem maiores taxas de resposta, resultam em maior toxicidade, sem ganho estabelecido em sobrevida.

HER-2 hiperexpresso

Para os pacientes que apresentam hiperexpressão de HER-2, o uso de trastuzumabe foi consolidado no estudo de fase III ToGA. O trabalho randomizou pacientes para receberem cisplatina associada a 5-FU ou capecitabina, com ou sem trastuzumabe. A taxa de resposta foi maior nos pacientes que receberam trastuzumabe (47% *versus* 35%), bem como SG (13,8 meses *versus* 11,1 meses). Desde a apresentação desse estudo, trastuzumabe associado à quimioterapia se tornou o tratamento padrão de primeira linha para pacientes HER-2 3+ (por imuno-histoquímica) ou FISH positivo.

Estudo similar avaliou o uso de trastuzumabe em associação ao esquema CAPOX, também com resultado positivo, consolidando assim também essa combinação⁴³. Embora ainda não aprovada para utilização no Brasil, a associação de pembrolizumabe ao esquema de trastuzumabe com quimioterapia pode ser uma alternativa após os resultados preliminares do estudo KEYNOTE-811, que demonstrou 70% dos pacientes livres de progressão após seis meses.

Imunoterapia com drogas anti-PD-1 e anti-PD-L1

A utilização de inibidores de *checkpoint* anti-PD-1, como pembrolizumabe e nivolumabe, pode ser uma opção no tratamento de primeira linha de pacientes selecionados com câncer esofagogástrico metastático. O CHECKMATE-649

comparou o uso de quimioterapia isolada (CAPOX/FOLFOX) ou em associação ao nivolumabe e evidenciou ganho de SG (14,4 meses *versus* 11,1 meses), SLP (7,7 meses *versus* 6 meses), taxa de resposta (60% *versus* 45%) e duração de reposta (9,5 meses *versus* 7 meses) a favor da associação⁴⁴. Nesse estudo, os resultados foram mais marcados nos pacientes com PD-L1 alto (CPS $\geq$ 5), sendo esse grupo muito provavelmente o responsável por melhorar os resultados da população total do estudo⁴⁵.

A associação de nivolumabe à quimioterapia em primeira linha foi aprovada em nosso país em maio de 2021, independentemente do status do PD-L1. Cabe destacar que, embora haja essa aprovação ampla, a maior parte dos especialistas tem utilizado como ponto de corte o CPS $\geq$ 5 para indicar a combinação de quimioterapia com nivolumabe em primeira linha. Com resultados também positivos, o estudo KEYNOTE-590 levou à aprovação da associação de pembrolizumabe e quimioterapia em primeira linha paliativa no Brasil. A indicação em adenocarcinomas de esôfago e JEG, entretanto, fica restrita aos pacientes com expressão de CPS $\geq$ 10⁴⁶.

Outros agentes

Esquemas baseados em irinotecano também possuem aplicação em primeira linha paliativa, sobretudo em pacientes que recaem logo após tratamento perioperatório ou adjuvante contendo platina. O uso do esquema FOLFIRI é suportado por um estudo de fase III, que o comparou com ECX e demonstrou resultados estatisticamente equivalentes com ambos os esquemas (SG de 9,5 meses com FOLFIRI *versus* 9,7 meses com ECX)⁴⁷.

A incorporação de um taxano ao tratamento de primeira linha do câncer esofagogástrico foi avaliada no estudo v325, que comparou cisplatina e 5-FU associado ou não com docetaxel (DCF). O protocolo DCF foi superior, com maior taxa de resposta (37% *versus* 25%), tempo para progressão (5,6 meses *versus* 3,7 meses) e sobrevida em 2 anos (18% *versus* 9%), porém às custas de maior toxicidade gastrointestinal e hematológica, exigindo inclusive suporte com fator de crescimento de células hematopoiéticas⁴⁸. O esquema FLOT também foi avaliado no cenário metastático em estudo de fase II e se mostrou uma alternativa eficaz, sobretudo para pacientes com necessidade de maiores taxas de resposta⁴⁹.

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 menção ao anticorpo monoclonal ramucirumabe, o qual também se mostrou eficaz na segunda linha. Sua aprovação se 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 meses *versus* 3,8 meses. Houve ainda maior SLP favorecendo ramucirumabe, sem aumento significativo de toxicidade⁵⁰.

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%), SLP mediana de 4,4 meses *versus* 2,9 meses e SG mediana de 9,6 meses *versus* 7,4 meses⁵¹. Em terceira ou mais linhas, é também possível prescrever trifluridina-tipiracila (TAS-102), droga oral que mostrou ganho de SG em relação ao placebo em câncer gástrico avançado.

Inúmeros outros estudos com diferentes moléculas falharam ao tentar demonstrar a eficácia da manutenção de bloqueio HER-2 em pacientes previamente expostos a trastuzumabe em primeira linha⁵²⁻⁵⁴. Exceção se faz ao trastuzumabe-deruxtecano, avaliado no estudo de fase II DESTINY-Gastric01, cuja apresentação culminou na aprovação acelerada de seu uso em diferentes países. Essa droga demonstrou superioridade em relação à quimioterapia na segunda linha em taxa de resposta objetiva (51% *versus* 14%) e SG (12,5 meses *versus* 8,4 meses)⁵⁵. A droga ainda não está aprovada para uso em câncer gástrico em nosso país.

Em pacientes com perda de expressão de alguma proteína do sistema de reparo (dMMR) pesquisada por imuno-histoquímica ou aqueles com instabilidade de microssatélites (MSI-H) também podem se beneficiar de imunoterapia. No Brasil, existe aprovação do pembrolizumabe para pacientes com câncer gástrico dMMR ou MSI-H que progrediram após uma linha de tratamento com quimioterapia. Esses dados vêm do KEYNOTE-158, o qual contou com 51 pacientes na coorte de neoplasia gástrica, atingindo taxa de resposta de 37% e cerca de 80% das respostas mantidas após 36 meses⁵⁶.

Por fim, disponível em terceira linha para pacientes com CPS > 1 e que não receberam imunoterapia inicialmente, o pembrolizumabe teve sua eficácia demonstrada em diferentes estudos nesse cenário. 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 tratamento^{22,56,57}. Recentemente, essa aprovação foi retirada pela própria companhia nos Estados Unidos, mas permanece no Brasil.

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 em doença avançada.

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*. 2015;51(9):1164-87.
2. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023 – Incidência de câncer 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-e190.
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. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74.
6. Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386-e397.
7. Kamangar F, Cheng C, Abnet CC et al. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1920-8.
8. 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.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
10. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD009944.
11. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radio Graphics*. 2006;26(1):143-56.
12. Ikoma N, Blum M, Chiang YJ 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.
13. Carlotto JRM, Carlotto FM, Vesco Neto MD et al. Laparoscopia e lavado peritoneal no pré-operatório do adenocarcinoma gástrico: podemos modificar a conduta? *Rev Colégio Bras Cir*. 2019;46(6):e20192314.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric cancer – version 2.2024. 29 mai 2024. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf>.
15. Kodama I, Koufuiji 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.
16. European Society for Medical Oncology (ESMO). Gastric cancer treatment recommendations. 4 nov 2019. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/clinical-practice-guideline-gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2>.
17. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
18. Gómez-Martin C, Garraalda E, Echarrí MJ et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2012;65(8):751-7.
19. Bang YJ, 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. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
20. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1523-9.
21. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
22. 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.
23. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ 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;392(10142):123-33.
24. 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.
25. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G et al; Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Ann Surg*. 1999;230(2):170-8.

26. McCulloch P, Nita ME, Kazi H et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001964.
27. Al-Batran SE, 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.
28. Al-Batran SE, 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.
29. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21.
30. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD008415.
31. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group; 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 YJ, Kim YW, Yang HK 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 HK 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(suppl.15):4001.
38. Peixoto RD, Rocha-Filho DR, Weschenfelder RF et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer. *Eccancermedicallscience*. 2020;14:1126.
39. Lu Z, Fang Y, Liu C et al. Early interdisciplinary supportive care in patients with previously untreated metastatic esophagogastric cancer: a phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):748-56.
40. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD004064.
41. Zhu XD, Huang MZ, Wang YS et al. XELOX doublet regimen versus EOX triplet regimen as first-line treatment for advanced gastric cancer: an open-labeled, multicenter, randomized, prospective phase III trial (EXELOX). *Cancer Commun (Lond)*. 2022;42(4):314-26.
42. 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. *J Clin Oncol*. 2009;20(9):1529-34.
43. Ryu MH, 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.
44. 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;31:S1191.
45. Boku N, Ryu MH, Kato K 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.
46. 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. *Lancet*. 2021;398(10302):759-71.
47. 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 (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520-6.

48. 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.
49. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1882-7.
50. 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.
51. 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.
52. Satoh T, Xu RH, 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.
53. 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.
54. 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(suppl.15):4011.
55. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30.
56. 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.
57. 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.



CAPÍTULO 3

Carcinoma hepatocelular

*Arlito Eleutério da Silva Júnior
Helena Flávia Cuba de Almada Lima
Frederico Muller de Toledo Lima*

1. Introdução

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum entre as neoplasias malignas primárias do fígado. Os principais tumores hepáticos são classificados, de acordo com seu exame histopatológico, como CHC (~80%), colangiocarcinoma intra-hepático, angiosarcoma, neoplasia mucinosa cística, neoplasia biliar papilar intraductal e hepatoblastoma (infantil)¹.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca), em 2020, foram 10.764 mortes (6.093 homens e 4.670 mulheres) em decorrência de CHC. O prognóstico da doença é ruim e, nos Estados Unidos, a taxa de sobrevivência em cinco anos é de 18%². As estimativas do Inca para ocorrência de tumores do fígado para 2023 são de 6.390 casos em homens e outros 4.310 em mulheres brasileiras. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o CHC é a quarta causa de morte câncer-relacionada no mundo e a causa de morte por câncer que cresce mais rapidamente nos Estados Unidos^{3,4}.

Os tumores hepáticos têm incidência e mortalidade em elevação em todo o mundo⁵, ainda que as regiões do globo com maior concentração de casos da doença sejam os continentes asiático e africano, territórios nos quais taxas ajustadas por idade alcançam números duas ou três vezes maiores que aquelas do restante do planeta. Fatores como aumento da expectativa de vida, infecção crônica por hepatites virais e consumo de álcool são relacionados ao maior número de casos^{6,7}.

Quanto à etiologia, apesar de variações significativas entre regiões e países, estudos mostram que 33% das mortes por câncer de fígado têm associação com hepatite causada pelo vírus, 30% ao consumo de álcool, 21% por infecção pelo vírus da hepatite C e 16% por outras causas⁸. Entre essas, listamos: tabagismo, hepatites autoimunes, cirrose biliar primária, doença hepática gordurosa não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, obesidade, diabetes e exposição a toxinas ambientais, como, por exemplo, aflatoxina B1⁹⁻¹¹.

No Brasil, em áreas endêmicas, a esquistossomose é considerada fator de risco para o desenvolvimento do CHC. Da mesma forma, a ingestão de alimentos contaminados pelo fungo *Aspergillus flavus*, que produz a aflatoxina, substância cancerígena, também constitui fator de risco¹². Portanto, hepatocarcinogênese tem etiologia multifatorial, sendo um processo que ocorre em estágios e dependente de interações entre ambiente e hospedeiro.

Como medidas de prevenção, citamos o controle de hepatites virais, por exemplo, a partir da vacinação de crianças. Tal estratégia já se provou custo-efetiva e, ao redor do mundo, o percentual de infantis menores que 5 anos vivendo cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B caiu de 4,7% para 1,3%, em 2015, após a emergência dos programas vacinais¹³. Situação semelhante ocorre com tratamentos baseados em interferons para controle da infecção viral de hepatite C.

Existe a orientação dos especialistas de que o acompanhamento dos pacientes de alto risco deve ser feito periodicamente (tabela 1)¹⁴. O objetivo é detectar o tumor quando ele ainda mede menos que 2cm. Nesses casos, diversas modalidades de tratamento ainda são possíveis e esse fato leva a um relevante aumento na taxa de sobrevida dos pacientes. Quando o CHC é detectado em estágios iniciais e os paciente são tratados, a sobrevida em cinco anos é superior a 70%¹⁵.

Tabela 1. Grupos de alto risco para carcinoma hepatocelular

Portadores de cirrose hepática, Child-Pugh A/B
Portadores de cirrose hepática, Child-Pugh C, em fila de espera para transplante
Pacientes não cirróticos infectados pelo vírus da hepatite B e com um dos seguintes critérios: • Homens asiáticos com mais de 40 anos • Mulheres asiáticas com mais de 50 anos • História familiar de CHC • Afro-americanos ou americanos • Hepatite ativa (elevação de alanina aminotransferase e/ou com carga viral elevada)

Apesar do aparato de equipamentos sofisticados para a realização de exames laboratoriais e de imagem, os diagnósticos na maior parte dos casos ainda são tardios, seja pelo fato de a doença ser assintomática ou causar sintomas inespecíficos nas fases iniciais, seja em decorrência das áreas de maior incidência também corresponderem àquelas de países pobres, logo, populações com acesso a sistemas de saúde precários ou ainda sem qualquer acesso a meios diagnósticos.

2. Diagnóstico

A existência de um tumor hepático, tipo CHC, não é percebido pelo indivíduo portador nas fases iniciais da doença. Os sintomas mais comuns são dor e/ou distensão do abdômen (com ascite ou não), emagrecimento, perda de apetite, indisposição e fadiga¹². Nos casos mais avançados, o examinador pode identificar icterícia, ascite, hepatomegalia, circulação venosa colateral e *flapping*.

Na avaliação com exames laboratoriais iniciais, achados como hipercalcemia, hipoglicemia, eritrocitose e alterações cutâneas correspondem a alterações sugestivas de síndrome paraneoplásica^{16,17}. Para detecção precoce do CHC, é útil a dosagem de alfafetoproteína, exame que, apesar de pouco sensível para tumores iniciais, é indicativo diagnóstico, assim como exames complementares como: ultrassonografia (especialmente em lesões menores que 1cm), tomografia computadorizada de alta resolução, ressonância magnética, angiografia, laparoscopia e biópsia (não sendo esta fundamental em pacientes de alto risco).

A tomografia multifásica ou a ressonância do abdômen possuem relevância no sistema de classificação do Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) (tabela 2)^{18,19}. Lesões hepáticas em indivíduos de alto risco com classificação LI-RADS 5 são confirmatórias de diagnóstico pelo método de imagem e dispensam a realização de biópsia²⁰.

Tabela 2. Categorias diagnósticas LI-RADS e recomendação

Categorias diagnósticas LI-RADS	Recomendação
LI-RADS NC Não categorizadas por problemas técnicos	Repetir ou realizar outro tipo de exame de imagem em três meses ou antes
LI-RADS 1 Definitivamente benigno	Vigilância. Imagem em seis meses
LI-RADS 2 Provavelmente benigno	Vigilância. Imagem em seis meses ou antes
LI-RADS 3 Probabilidade intermediária de malignidade	Repetir ou realizar outro tipo de exame de imagem em três a seis meses

LI-RADS 4 Provavelmente CHC	Discussão multidisciplinar para avaliação adicional (definir indicação de biópsia para casos selecionados) ou nova imagem precocemente
LI-RADS 5 CHC confirmado	CHC confirmado. Iniciar tratamento
LI-RADS M Maligno, mas não definitivamente CHC	Discussão multidisciplinar para avaliação adicional (definir indicação de biópsia para casos selecionados) ou nova imagem precocemente

3. Estadiamento da doença AJCC e BCLC

Diversos sistemas de classificação de estadiamento foram propostos para prever o prognóstico do CHC. Essas classificações incluem de forma variável características como função hepática, tamanho do tumor e sua extensão para estruturas adjacentes, além da presença ou ausência de metástases. Todos buscam graduar a gravidade da disfunção hepática e classificar melhor os pacientes com CHC para um amplo espectro de tratamentos.

O índice Child-Pugh, por meio de um modelo de pontuação, subdivide os pacientes em grupos A, B e C (tabela 3). É uma classificação usada amplamente, mas possui a desvantagem de não incluir o tamanho do tumor como uma de suas variáveis.

Tabela 3. Classificação Child-Pugh

Critério	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 a severa
Encefalopatia	Nenhuma	Grau I-II	Grau III-IV ou refratária

O sistema TNM (tumor, nódulo e metástase), proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), não é comumente utilizado na prática clínica, apesar de incluir aquelas características citadas como determinantes importantes da sobrevivência no CHC²¹. Já o sistema OKUDA, a partir de características como tamanho do tumor, severidade da ascite e níveis séricos de albumina e bilirrubina, subdivide os pacientes em grupos I, II e III²². Por fim, o escore proposto pelo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) inclui variáveis diversas e índices como o Child-Pugh e o OKUDA. É uma ferramenta prognóstica utilizada e aceita internacionalmente para decisão de tratamento²³.

4. Tratamento

A definição da estratégia mais adequada para o tratamento do CHC depende da análise de alguns fatores, entre eles: carga tumoral, extensão da doença hepática subjacente, *performance status*, comorbidades, presença ou ausência de hipertensão porta, entre outros.

Idealmente, essa avaliação deve ser realizada por equipe multidisciplinar (Cirurgia Hepatobiliar – equipe de transplante, Hepatologia, Radiologia, Enfermagem, Radiologia Intervencionista, Oncologia Clínica e Radioterapia, entre outros) e preferencialmente em centros especializados.

Podemos dividir de forma didática o tratamento do CHC em quatro modalidades: cirúrgica, local (dirigida ao fígado), sistêmica e combinada (local + sistêmica)²³⁻²⁵.

Cirúrgica

Atualmente, temos disponível algumas opções para o tratamento cirúrgico do CHC. As duas modalidades terapêuticas com maior benefício em sobrevida em longo prazo e com intenção curativa são a ressecção cirúrgica (hepatectomia parcial) e o transplante hepático, ambas apresentando suas indicações, vantagens e limitações.

Hepatectomia parcial

Modalidade de tratamento potencialmente curativa e geralmente reservada aos pacientes sem cirrose hepática ou aqueles com cirrose (Child-Pugh A) sem sinais clínicos de hipertensão portal e bilirrubina normal. A sobrevida global (SG) em cinco anos é de 53%.

Transplante hepático (doador cadáver)

Modalidade de tratamento potencialmente curativa e geralmente reservada aos pacientes com doença neoplásica em estágio inicial, não candidatos à ressecção cirúrgica e que se encontram dentro dos critérios de Milão (lesão solitária $\leq 5\text{cm}$ ou até três lesões $\leq 3\text{cm}$, ausência de invasão vascular macroscópica e ausência de doença neoplásica extra-hepática), associada à cirrose hepática (Child-Pugh A/B) e hipertensão portal.

Devido ao tempo de espera na lista do transplante (em torno de seis meses), alguns pacientes podem necessitar de alguma forma de “terapia ponte”, que consiste no emprego de tratamento direcionado às lesões hepáticas com o intuito de se manter dentro dos critérios de Milão. O transplante hepático apresenta a vantagem de solucionar duas doenças no mesmo procedimento: a neoplasia (CHC) e a doença hepática subjacente (cirrose). A SG em cinco anos é de 63%.

Transplante hepático (doador vivo)

Pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica, fora dos critérios de Milão, mas elegíveis para transplante²⁶.

Terapias locais

- Ablação térmica (radiofrequência – RFA, micro-ondas – MWA e crioablação)
- Injeção percutânea de álcool (IPA)
- Eletroporação irreversível (IRE), uma forma não térmica de ablação
- Quimioembolização transarterial (TACE)
- Radioembolização transarterial (TARE)
- Radioterapia estereotáxica (SBRT)
- Quimioterapia de infusão arterial hepática (HAIC), que requer experiência específica do centro

Terapias sistêmicas

- Terapias direcionadas molecularmente
- Imunoterapia com inibidores de *checkpoint*
- Quimioterapia citotóxica (raramente utilizada devido a melhores resultados com terapias direcionadas molecularmente e imunoterapia)

Apesar de a cirurgia ser a modalidade terapêutica com maior sobrevida, muitos pacientes não são elegíveis devido à extensão do tumor ou à presença de disfunção hepática subjacente. A terapia sistêmica é a opção de escolha para pacientes com CHC que não são candidatos à terapia locorregional, ou seja, pacientes com disseminação extra-hepática do tumor ou tumor confinado ao fígado que progrediu após terapias locorregionais ou tumor que apresenta invasão vascular extensa ou uma grande carga tumoral intra-hepática (envolvimento lobar difuso e/ou bilateral).

Terapia local combinada com terapia sistêmica: TACE + lenvatinibe

A definição da estratégia terapêutica dos pacientes com CHC, geralmente, é guiada pelo sistema de estadiamento BCLC, que é composto por cinco subgrupos prognósticos (0, A, B, C e D) baseados na extensão da lesão primária, na função hepática, no *performance status*, na invasão vascular e na disseminação extra-hepática²³.

BCLC (0)

Estágio muito inicial (nódulo único, $\leq 2\text{cm}$, Child-Pugh A, ECOG 0). Candidatos a ablação ou ressecção cirúrgica.

BCLC (A)

Estágio inicial (nódulo único ou ≤ 3 nódulos $\leq 3\text{cm}$, Child-Pugh A-B, ECOG 0). Se nódulo único associado a condições favoráveis para cirurgia (Child-Pugh A com bilirrubina normal e sem hipertensão portal), paciente é candidato à ressecção hepática. Se nódulo único com ausência de condições favoráveis para cirurgia, paciente é candidato a transplante hepático (doador vivo ou doador cadáver), ablação ou quimioembolização.

BCLC (B)

Estágio intermediário (multinodular, Child-Pugh A-B, ECOG 0). Candidato à quimioembolização. Quando houver presença de doença infiltrativa difusa e envolvimento extenso acometendo os dois lobos hepáticos, considerar tratamento sistêmico com atezolizumabe e bevacizumabe.

BCLC (C)

Estágio avançado (invasão portal, N1, M1, Child-Pugh A-B, ECOG 1-2). Primeira linha de tratamento sistêmico com atezolizumabe + bevacizumabe (pacientes não candidatos a imunoterapia têm como opção sorafenibe ou lenvatinibe). Segunda linha de tratamento com regorafenibe, cabozantinibe e ramucirumabe (AFP $> 400\text{ng/ml}$). Terceira linha com cabozantinibe.

BCLC (D)

Estágio terminal (independentemente da carga tumoral, Child-Pugh C, ECOG ≥ 3). Candidato a cuidados paliativos.

Apesar de ser uma ferramenta amplamente utilizada mundialmente, existem algumas críticas em relação ao algoritmo do BCLC, por não reconhecer o potencial valor do tratamento local (cirurgia e TACE, entre outras) nos pacientes que não se enquadram em seus critérios de elegibilidade. Grupos de especialistas, principalmente na Ásia, sugerem que a abordagem cirúrgica pode ser uma alternativa de tratamento mesmo em casos de tumores volumosos únicos e nódulos multifocais ou com invasão vascular limitada, se houver uma seleção adequada dos pacientes. Os melhores resultados são alcançados com uma avaliação criteriosa dos pacientes, que deve ser realizada por equipe multidisciplinar e em centros especializados com alto volume cirúrgico²⁷.

Segundo o consenso Ásia-Pacífico, algumas situações de CHC com risco intermediário (BCLC B), pelo algoritmo do BCLC, seriam encaminhadas para TACE

(nódulos bem definidos e com fluxo portal preservado) ou tratamento sistêmico (doença difusa, infiltrativa ou envolvimento extensivo bilobar). Pacientes com doença em estágio intermediário com características que inicialmente não se enquadram nos critérios de Milão podem ser submetidos a tratamentos locorregionais (TACE, entre outros) ou sistêmicos com o objetivo de *downstaging* e se tornarem elegíveis para o transplante hepático.

O estudo XXL demonstrou que os pacientes que foram submetidos ao transplante hepático após *downstaging* apresentaram benefício significativo da sobrevida global em cinco anos (77,5% *versus* 31,2%), quando comparados aos que foram tratados com terapia locorregional isolada²⁸.

Fora do contexto de ressecção hepática, a maioria dos grupos de especialista concorda que não existe um sistema de estadiamento universal perfeito. Sendo assim, o BCLC, por ser amplamente validado, é a ferramenta mais utilizada.

Tratamento adjuvante

Devido à alta incidência de recidiva após ressecção cirúrgica, foram desenhados alguns estudos para avaliar o possível benefício da terapia adjuvante (pós-operatória). A única estratégia comprovadamente eficaz é o tratamento antiviral da hepatite B e C para aqueles com infecção viral ativa.

Dois estudos prospectivos randomizados envolvendo 380 pacientes com HCC e HBV-DNA detectável mostraram que o uso de antiviral após hepatectomia curativa diminuiu de forma significativa a recidiva tumoral e a mortalidade pós-operatória, além de melhorar a função hepática.

Esses dados em conjunto demonstram que todos os indivíduos com HCC e HBV crônico e carga viral detectável, mesmo em valores baixos, devem receber tratamento com análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo. Até o momento, o tratamento do HCV é recomendado a todos os pacientes com diagnóstico do HCC, que não apresentem recidiva da doença por um período de observação de três a seis meses.

Tratamento da doença avançada

A terapia sistêmica deve ser indicada em pacientes cuja função hepática seja adequada – cirrose Child-Pugh classe A ou B. Recomendado rastreamento sorológico para hepatite B e C em todos os pacientes que serão submetidos a tratamento oncológico específico.

Regimes de primeira linha

• Atezolizumabe + bevacizumabe

Regime aprovado baseado no estudo IMbrave150 – fase III (501 pacientes randomizados em dois braços – relação 2:1 – para atezolizumabe + bevacizumabe *versus*

sorafenibe). Sobrevida global mediana de 19,2 meses *versus* 13,4 meses a favor do braço da combinação (HR: 0,66; IC de 95%; 0,52-0,85; $p < 0,001$). Houve também uma melhor sobrevida livre de progressão (6,9 meses *versus* 4,3 meses; HR: 0,65; IC de 95%; 0,53-0,81; $p < 0,001$) e taxa de resposta (27% *versus* 12%; $p < 0,0001$) a favor do braço da combinação²⁹. Em pacientes que apresentaram recidiva da doença após transplante hepático, o uso de imunoterapia deve ser evitado ou avaliado com cautela.

• Durvalumabe + tremelimumabe (STRIDE)

Combinação aprovada baseada no estudo HIMALAYA, de fase III, com 1.171 pacientes randomizados para três braços: durvalumabe + tremelimumabe – STRIDE, durvalumabe isolado e sorafenibe. A sobrevida global foi, respectivamente, de 16,43, 16,56 e 13,77 meses, com taxas de sobrevida em 36 meses de 30,7%, 24,7% e 20,2%. Somente a combinação se mostrou superior ao sorafenibe em sobrevida global (HR: 0,78; IC de 95%; 0,65-0,93; $p = 0,0035$)³⁰.

• Nivolumabe

O uso de nivolumabe foi baseado no estudo CHECKMATE 459, de fase III, com 743 pacientes em dois braços – nivolumabe e sorafenibe. Apesar de não ter demonstrado ganho de sobrevida global em relação ao sorafenibe, o nivolumabe é uma opção a pacientes com contraindicação a antiangiogênicos ou inibidores de tirosina quinase³¹.

• Lenvatinibe

O estudo REFLECT, de fase III, demonstrou não inferioridade de lenvatinibe em relação ao sorafenibe. Foram randomizados 1.493 pacientes em dois braços – lenvatinibe e sorafenibe, sem diferença em sobrevida global, mas com melhores taxa de resposta (24,1% *versus* 9,2%) e sobrevida livre de progressão (7,4 meses *versus* 3,7 meses)³².

• Lenvatinibe + TACE

O estudo chinês LAUNCH, de fase III, randomizou 338 pacientes com CHC avançado (predomínio de pacientes com HBV) em dois braços – lenvatinibe e lenvatinibe + TACE. A sobrevida global mediana foi significativamente maior com a terapia combinada (17,8 meses *versus* 11,5 meses; HR: 0,45; IC de 95%; 0,34-0,55). Eventos de grau 3 ou 4 foram mais comuns³³.

• Sorafenibe

O uso do sorafenibe se baseia em dois estudos de fase III, o SHARP e o SORAFENIB AP. No SHARP, foram randomizados 602 pacientes para sorafenibe ou placebo. A sobrevida global foi significativamente maior nos pacientes tratados com sorafenibe (10,7 meses *versus* 7,9 meses)³⁴. Já o SORAFENIB AP randomizou 226 pacientes asiáticos para sorafenibe ou placebo. Os pacientes que

receberam sorafenibe apresentaram SG mediana significativamente melhor (6,5 meses *versus* 4,2 meses)³⁵.

Regimes de segunda linha

A terapia de segunda linha é uma opção para pacientes que apresentaram progressão após primeira linha e que mantêm *performance status* e função hepática. Não existe um consenso claro quanto ao melhor esquema e depende muito do que foi administrado em primeira linha. Os dados que mostram benefício de imunoterapia em segunda linha foram obtidos em pacientes inicialmente tratados com sorafenibe. Não há dados após progressão com bevacizumabe + atezolizumabe.

Diretrizes da ASCO³⁶

- Preferência a ensaio clínico.
- Pacientes inicialmente tratados com atezolizumabe + bevacizumabe (ou durvalumabe + tremelimumabe) podem ser tratados com sorafenibe, lenvatinibe, regorafenibe e cabozantinibe.
- Pacientes que foram tratados inicialmente com sorafenibe ou lenvatinibe (e que não foram submetidos a transplante hepático) podem ser tratados preferencialmente com a combinação de ipilimumabe com nivolumabe (pela taxa de resposta objetiva maior) ou regorafenibe ou cabozantinibe ou ramucirumabe (se alfafetoproteína > 400ng/ml).

• Nivolumabe + ipilimumabe

O benefício da terapia combinada foi demonstrado no estudo de fases I/II CheckMate 040, com 148 pacientes tratados com sorafenibe randomizados em um dos três grupos: nivolumabe 1mg/kg + ipilimumabe 3mg/kg a cada três semanas por quatro doses, seguidos de nivolumabe 240mg a cada duas semanas; nivolumabe 3mg/kg + ipilimumabe 1mg/kg a cada três semanas por quatro doses, seguidos de nivolumabe 240mg a cada duas semanas; ou nivolumabe 3mg/kg a cada duas semanas + ipilimumabe 1mg/kg a cada seis semanas.

A taxa de resposta objetiva foi de 31%, maior que a observada com nivolumabe sozinho (14%) e sete tiveram resposta completa. Quase um terço das respostas em cada grupo ainda estava em andamento aos 24 meses. Dos 50 pacientes que receberam essa combinação, houve 16 respostas objetivas (32%), quatro das quais foram completas, e a sobrevida global mediana foi de 22,2 meses (*versus* 12,5 e 12,7 meses nos outros dois grupos). A duração média da resposta nos três grupos foi de 17,5, 22,2 e 16,6 meses, respectivamente, e a taxa de controle da doença foi semelhante nos três grupos (54%, 43% e 49%, respectivamente)^{37,38}.

- **Pembrolizumabe**

O pembrolizumabe é uma alternativa a nivolumabe + ipilimumabe em pacientes que não são elegíveis à imunoterapia combinada. O estudo KEYNOTE 240 randomizou 413 pacientes para pembrolizumabe ou placebo. Apresentou uma taxa de resposta objetiva de 18,3% *versus* 4,4%. Entretanto, a sobrevida global não atingiu o limite de eficácia pré-estabelecido³⁹.

- **Regorafenibe**

O estudo RESORCE, de fase III, randomizou 573 pacientes (que receberam sorafenibe previamente e progrediram) para regorafenibe ou placebo⁴⁰. O uso de regorafenibe foi associado a um aumento da sobrevida global mediana (10,6 meses *versus* 7,8 meses; HR para morte: 0,63), além de maior taxa de resposta objetiva (11% *versus* 4%, nenhuma completa) e controle da doença (resposta objetiva + doença estável; 65% *versus* 36%). O regorafenibe também é uma opção para pacientes que progridem após imunoterapia de primeira linha.

- **Cabozantinibe**

O estudo CELESTIAL, de fase III, randomizou 707 pacientes (que progrediram a linha anterior de tratamento) para cabozantinibe ou placebo foram aleatoriamente designados para cabozantinibe ou placebo⁴¹. Na população de pacientes recebendo tratamento de segunda ou terceira linha após tratamento anterior com sorafenibe, a sobrevida global mediana foi significativamente maior com cabozantinibe (10,2 meses *versus* 8 meses) e a diferença foi maior na análise do subgrupo de pacientes que só haviam recebido terapia prévia com sorafenibe (SG mediana de 11,3 meses *versus* 7,2 meses).

O cabozantinibe é uma alternativa ao tratamento com imunoterapia nos pacientes inelegíveis a ela. O cabozantinibe também é uma opção para pacientes que progridem após imunoterapia de primeira linha.

- **Ramucirumabe**

O ramucirumabe é uma alternativa para segunda linha após a falha do sorafenibe ou de imunoterapia em primeira linha, mas o benefício parece limitado àqueles com níveis inicialmente altos de alfafetoproteína. O estudo REACH (ramucirumabe *versus* placebo em pacientes previamente tratados com sorafenibe) não demonstrou melhora em sobrevida global. Uma análise de subgrupos não pré-planejada mostrou um potencial benefício para os pacientes com nível alto de alfafetoproteína (maior que 400ng/ml) ao diagnóstico.

O benefício nesse subgrupo foi confirmado no estudo REACH-2 (de fase III), que estudo randomizou 292 pacientes com alfafetoproteína sérica ≥ 400 ng/ml que progrediram à doença em uso de sorafenibe de primeira linha, para ramucirumabe *versus* placebo⁴². O ramucirumabe foi associado a uma sobrevida global com

significância estatística (8,5 meses *versus* 7,3 meses; HR: 0,71; IC de 95%; 0,53-0,95). O ramucirumabe também foi associado a uma taxa de resposta objetiva maior (5% *versus* 1%) e taxa geral de controle da doença (60% *versus* 39%).

O carcinoma hepatocelular ainda é um desafio, apesar de todos os avanços tanto no tratamento locorregional quanto no tratamento sistêmico. Ainda necessitamos de mais opções de controle, tanto da doença oncológica quanto da doença hepática subjacente, que muitas vezes limitam o próprio tratamento oncológico.

Referências

1. Gelband H, Chen CJ, Chen W et al. Liver cancer. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R et al (eds.). Disease control priorities – volume 3 – Cancer. 3ª ed. Washington (DC): World Bank; 2015. pp.147-64.
2. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. N Eng J Med. 2019;380(15):1450-62.
3. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA et al; AASLD Panel of Experts on Trial Design in HCC. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD Consensus Conference. Hepatology. 2021;73(suppl.1):158-91.
4. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction. Gastroenterology. 2019;157(1):54-64.
5. 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;122(9):1312-37.
6. Ganne-Carrié N, Nahon P et al. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019;70(2):284-93.
7. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA et al. Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. Hepatology. 2021;73(1):204-18.
8. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease study 2015. JAMA Oncol. 2017;3(12):1683-91.
9. Chen CJ. Global elimination of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges. Gut. 2018;67(4):595-98.
10. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(11):656-65.
11. Lin YJ, Shaw TG, Yang HI et al; REVEAL – HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective study. Liver Int. 2017;37(2):179-86.
12. Instituto Nacional do Câncer (Inca); Ministério da Saúde. Câncer de fígado. 6 out 2023. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/figado>.
13. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
14. Kansagara D, Papak J, Pasha AS et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. Ann Intern Med. 2014;161(4):261-9.
15. Wolf E, Rich NE, Marrero JA et al. Use of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2021;73(2):713-25.
16. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. J Clin Exp Hepatol. 2011;1(3):177-84.
17. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. Hepatogastroenterology. 2022;49(47):1315-9.
18. American College of Radiology. CT/MRI LI-RADS® v2017. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/LI-RADS-CT-MRI-v2017>.
19. 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):1199-206.

20. 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;68(2):723-50.
21. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
22. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
23. 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.
24. Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):7-17.
25. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg*. 2013;257(5):929-37.
26. Dhir M, Lyden ER, Smith LM et al. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2012;14(9):635-45.
27. Wang P, Zhang D, Fang C et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for multiple hepatocellular carcinomas of BCLC-B stage: a meta-analysis of high-quality studies. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(8):1685-91.
28. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):947-56.
29. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
30. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVIDoa2100070.
31. Yau T, Park JW, Finn RS et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77-90.
32. 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;391(10126):1163-73.
33. Peng Z, Fan W, Zhu B et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH). *J Clin Oncol*. 2023;41(1):117-27.
34. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
35. 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.
36. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4317-45.
37. Yau T, Kang YK, Kim TY 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;6(11):e204564.
38. El-Khoueiry AB, Yau T, Kang Y-K et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl.3):269.
39. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL et al; KEYNOTE-240 investigators. 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;38(3):193-202.
40. Bruix J, Qin S, Merle P et al; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
41. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
42. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al; REACH-2 study investigators. 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;20(2):282-96.



CAPÍTULO 4

Câncer de pâncreas

*Victor Hugo Fonseca de Jesus
Renata Velame
Carlos Frederico Benevides*

1. Introdução

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) representa mais de 90% de todas as neoplasias malignas do pâncreas¹. Assim sendo, os tópicos a seguir se referem exclusivamente a esse tipo histológico. Informações a respeito dos tumores neuroendócrinos pancreáticos podem ser encontradas no capítulo referente a tumores neuroendócrinos (capítulo 7).

2. Epidemiologia

De acordo com dados do Globocan 2020, o câncer de pâncreas representa a 14ª neoplasia maligna mais frequente no Brasil, sendo a sétima causa mais frequente de óbitos associados ao câncer². No entanto, o impacto epidemiológico da doença vem crescendo nos últimos anos, com aumento nas taxas de mortalidade projetadas em países desenvolvidos. O reflexo disso é que se espera que nos Estados Unidos o câncer de pâncreas se torne, a partir de 2026, a segunda causa mais comum de óbitos associada ao câncer, atrás apenas das neoplasias pulmonares³.

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento do ACDP incluem: tabagismo, infecção por *H. pylori*, obesidade, diabetes *mellitus*, consumo excessivo de álcool, história de pancreatite crônica, grupo sanguíneo não O e consumo de carne vermelha ou processada⁴. Além disso, em 5% a 10% dos casos, é possível identificar uma mutação germinativa patogênica em genes de predisposição ao câncer de pâncreas, como BRCA-1, BRCA-2, ATM, PALB2, CDKN2A, STK11, PRSS1, TP53, MLH1, MSH2 e MSH6⁵.

3. Apresentação clínica

O ACDP costuma se apresentar com sintomas insidiosos, de forma que cerca de 50% dos pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico⁶. O tumor se localiza na cabeça ou no processo uncinado do pâncreas em cerca de dois terços dos pacientes⁷. Nessa localização, os sintomas mais frequentes são perda de peso, icterícia, dor abdominal de padrão celíaco e anorexia.

Já os tumores localizados na região do corpo ou da cauda pancreática se apresentam comumente com perda de peso e dor abdominal de padrão celíaco. É importante ressaltar que os tumores de corpo e de cauda mais frequentemente são diagnosticados em fases mais avançadas⁷.

4. Estadiamento

A tomografia computadorizada (TC) de abdômen total com protocolo específico é necessária para o correto estadiamento do ACDP. Esse exame pode delinear as relações do tumor com as estruturas vasculares peripancreáticas e órgãos adjacentes, além de identificar potenciais metástases. Com esse último intuito, também deve ser realizada uma TC de tórax.

Para pacientes com alergia a contraste iodado, com lesões císticas, com lesões isodensas em relação ao parênquima pancreático ou com lesões hepáticas suspeitas para acometimento secundário, recomenda-se a realização de ressonância nuclear magnética (RM) de abdômen. A dosagem do marcador tumoral CA 19-9 não é considerada parte do diagnóstico, mas ajuda na estratificação prognóstica e na avaliação de resposta ao tratamento. Sendo assim, esse exame deve ser sempre coletado na avaliação inicial, idealmente na vigência de valores normais de bilirrubinas.

Para pacientes sem lesões metastáticas identificadas pelos métodos de imagem descritos acima, procedimentos adicionais (como 18-FDG PET-CT e videolaparoscopia) podem ser utilizados, especialmente quando há fatores de risco (tumor ≥ 3 cm, CA 19-9 ≥ 500 U/ml, doença linfonodal peripancreática, dor de padrão celíaco, perda de peso excessiva e lesões hepáticas suspeitas)⁸.

Após essa avaliação, deve-se classificar o paciente como tendo doença metastática ou localizada. Essa última deverá ser dividida em ressecável, ressecável *borderline* anatômica ou localmente avançada, utilizando-se de uma das classificações disponíveis, conforme as práticas locais. Uma tentativa de uniformizar essa classificação ocorreu em 2018, com a publicação do consenso internacional sobre a definição de ressecabilidade do ACDP (tabela 1)⁹.

Tabela 1. Resumo do manejo inicial sugerido do câncer de pâncreas

Avaliação inicial	Extensão da doença	Pontos-chave do tratamento
Diagnóstico • Biópsia guiada por ecoendoscopia • Biópsia guiada por TC • Biópsia por CPRE Exames de estadiamento • TC de tórax e abdômen (protocolo pancreático) • Considerar RNM de abdômen • Considerar PET-CT (alto risco) • Considerar laparoscopia estadiada (alto risco) CA 19-9 e exames laboratoriais gerais Avaliações clínicas • Avaliação de risco nutricional (nutrólogo ou nutricionista)[*] • Avaliação para colocação de cateter Port-A-Cath (cirurgia vascular)[*] • Avaliação do risco de trombose (cardio-oncologista)^{**} • Avaliação de comorbidades clínicas (clínico)[*] • Avaliação de sintomas psiquiátricos (psicólogo ou psiquiatra)[*] • Avaliação de sintomas da doença (equipe de Cuidados Paliativos)^{**} • Avaliação de risco genético (equipe de Oncogenética)[*]	Doença ressecável	• Cirurgia é alicerce do tratamento curativo • Benefício em sobrevida global com quimioterapia adjuvante • Quimioterapia neoadjuvante pode beneficiar pacientes, especialmente na presença de características de alto risco^{***}
	Doença <i>borderline</i> anatômica	• Cirurgia é alicerce do tratamento curativo • Tratamento neoadjuvante é mandatório • Radioterapia deve ser utilizada apenas para aqueles com mais alto risco de margens comprometidas • Em caso de dúvidas em relação à ressecabilidade, está indicada a exploração cirúrgica
	Doença localmente avançada	• Tratamento inicial com quimioterapia está indicado • Após três a seis meses de quimioterapia, pacientes podem prosseguir com quimioterapia, realizar quimiorradioterapia ou interromper tratamento • Pacientes com resposta clínica devem ter rediscutida a possibilidade de ressecção do tumor primário
	Doença metastática	• Pacientes com boa performance devem preferencialmente ser tratados com esquema FOLFIRINOX modificado • Alternativamente, pode-se utilizar gencitabina + nab-paclitaxel naqueles pacientes mais frágeis ou com contraindicação à utilização de FOLFIRINOX modificado • Quimioterapia de segunda linha está associada a ganhos (modestos) em termos de sobrevida global

TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada; RNM = ressonância nuclear magnética; PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons

^{*} Recomendado em todos os cenários

^{**} Recomendado em casos de doença mais avançada

^{***} Tumor ≥ 3 cm, linfonodo comprometido comprovado por biópsia ou suspeito ao PET-CT, CA 19-9 ≥ 500UI/ml, dor de padrão cellíaco, perda de peso excessiva ou lesões hepáticas suspeitas

5. Tratamento adjuvante

Múltiplos estudos randomizados estabeleceram o papel do tratamento quimioterápico adjuvante no manejo do câncer de pâncreas ressecado. O 5-fluorouracil (com ácido folínico) e a gencitabina estiveram associados a maior sobrevida global (SG) quando comparados com observação nos estudos ESPAC-1 e CONKO-001, respectivamente^{10,11}. Mais recentemente, seguindo o caminho do tratamento da doença metastática, a gencitabina foi comparada com esquemas de poliquimioterapia (FOLFIRINOX modificado, gencitabina + capecitabina e gencitabina + nab-paclitaxel) no cenário adjuvante. FOLFIRINOX modificado levou a ganhos expressivos de SG e sobrevida livre de doença (SLD) (estudo PRODIGE24)¹², enquanto gencitabina + capecitabina ofereceram um benefício discreto em SG (estudo ESPAC-4)¹³, quando comparados à gencitabina em monoterapia. No estudo APACT, apesar do ganho em SG a favor de gencitabina + nab-paclitaxel, o desfecho primário de SLD avaliado por revisor central não foi alcançado, não sendo esse regime sugerido pelas atuais diretrizes de tratamento¹⁴.

Assim sendo, para pacientes submetidos à cirurgia primária, recomenda-se o tratamento com FOLFIRINOX modificado (5-fluorouracil infusional, ácido folínico, irinotecano e oxaliplatina) por 12 ciclos (seis meses), baseado nos dados do estudo PRODIGE24¹⁵. Para pacientes não elegíveis a tratamento com esse esquema de tratamento, opções incluem gencitabina + capecitabina, gencitabina em monoterapia ou 5-fluorouracil em monoterapia (com ácido folínico). Para pacientes elegíveis a tratamento com apenas uma droga, dá-se preferência à gencitabina, já que ela está associada a menor taxa de toxicidade grave em comparação com 5-fluorouracil¹⁶.

O tratamento adjuvante deverá ser iniciado idealmente até 12 semanas depois da cirurgia¹. No entanto, ele deverá ser considerado mesmo para os pacientes que demoram mais do que esse período para se apresentar para tratamento. Além disso, múltiplos estudos descrevem a associação para completar os seis meses de tratamento adjuvante e maior SG, mesmo que às custas de redução de dose de componentes do esquema de quimioterapia^{17,18}.

6. Tratamento neoadjuvante

Pacientes com tumor *borderline* anatômico apresentam baixas taxas de ressecção R0 com cirurgia *upfront*. Além disso, estudos de tratamento neoadjuvante com quimioterapia (ESPAC-5F) ou quimiorradioterapia (PREOPANC, estudo coreano) demonstraram o benefício da abordagem pré-operatória nesse cenário^{19,20}. Pela natureza sistêmica do ACDP mesmo em fases iniciais e por conta dos resultados do estudo PRODIGE24 com FOLFIRINOX modificado adjuvante, dá-se preferência ao tratamento quimioterápico com FOLFIRINOX modificado (ou

gencitabina + nab-paclitaxel, caso o paciente não seja elegível ao tratamento com FOLFIRINOX) em detrimento da quimiorradioterapia (QTRT) neoadjuvante.

Importante: um estudo recente falhou em demonstrar benefício da QTRT neoadjuvante para pacientes com tumor *borderline* anatômico que foram tratados com FOLFIRINOX por sete ciclos²¹. Sendo assim, entende-se que hoje apenas pacientes com mais alto risco de ressecção R1 devam ser submetidos a QTRT neoadjuvante após a quimioterapia neoadjuvante.

Para pacientes com tumor ressecável, dados sugerem que não haja benefício da realização de QTRT neoadjuvante²²⁻²⁴. Em relação à quimioterapia neoadjuvante, alguns estudos demonstram ganho em SLD e/ou SG (Prep-02/JSAP-05, PACT-15 e NEONAX)²⁵⁻²⁷, enquanto outros não conseguiram identificar benefícios (PRODIGE48, estudo suíço)^{24,28}. Além disso, um estudo viu potencial prejuízo para pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante.

Enquanto se aguardam os resultados de estudos mais robustos e modernos avaliando o papel da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com ACDP 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)¹.

7. Tratamento da doença localmente avançada

Dados de estudos retrospectivos sugerem que pacientes com tumores localmente avançados ao diagnóstico devam ser tratados inicialmente com quimioterapia^{29,30}. Após um período de três a seis meses de quimioterapia, estudos mostram que os pacientes podem manter a quimioterapia (preferencialmente, se houver boa tolerância ao tratamento), realizar QTRT (especialmente se houver sintomas locais e/ou intolerância à quimioterapia) ou mesmo suspender o tratamento. É importante ressaltar que pacientes que experimentaram *downstaging* de doença devem, sempre que possível, ter rediscutida a possibilidade de ressecção do tumor primário.

No cenário de doença localmente avançada, o PRODIGE-29 demonstrou a superioridade de FOLFIRINOX em relação à gencitabina em monoterapia³¹. Além disso, no estudo JCOG1407, FOLFIRINOX e gencitabina + nab-paclitaxel levaram a desfechos de tratamento semelhantes nesse cenário³². Digno de nota, para pacientes com resposta insuficiente ao tratamento no cenário de doença *borderline* anatômica ou localmente avançada, estudos recentes apontam que a modificação do regime quimioterápico (de FOLFIRINOX para gencitabina + nab-paclitaxel e vice-versa) pode beneficiar uma parcela significativa dos pacientes³³⁻³⁵.

8. Tratamento da doença metastática

Para pacientes com *performance status* preservada (ECOG 0 ou 1), tratamento com FOLFIRINOX modificado ou com gencitabina + nab-paclitaxel demonstrou ganhos em SG em relação ao tratamento com gencitabina em monoterapia^{36,37}. Adicionalmente, comparações indiretas e dados provenientes do estudo NAPOLI-3 sugerem que a combinação de oxaliplatina, 5-fluorouracil (com ácido folínico) e irinotecano (convencional ou nanolipossomal) é superior em relação a gencitabina + nab-paclitaxel nesse grupo de pacientes³⁸. Para pacientes com ECOG 2, gencitabina com ou sem nab-paclitaxel é a escolha de eleição e pacientes com ECOG 3 ou 4 devem receber os melhores cuidados paliativos exclusivos⁸.

Na segunda linha, quando paciente recebe tratamento com FOLFIRINOX em primeira linha, dados retrospectivos sugerem gencitabina + nab-paclitaxel como superior à gencitabina, sendo a opção quando há disponibilidade do nab-paclitaxel^{39,40}. Para aqueles que receberam quimioterapia baseada em gencitabina na primeira linha, opções validadas em estudos randomizados de fase III são 5-fluorouracil e leucovorin + irinotecano nanolipossomal (melhor nível de evidência), FOLFIRINOX, FOLFOX, FOLFIRI e 5-fluorouracil (com ácido folínico)⁴¹⁻⁴³.

A Medicina Personalizada também foi incorporada no manejo de pacientes com ACDP. Pacientes com deficiência de recombinação homóloga têm benefício da utilização de inibidores de PARP, sendo o olaparibe aprovado para o tratamento de manutenção em pacientes com mutações germinativas de BRCA-1 e BRCA-2 que experimentam ao menos estabilização de doença por pelo menos quatro meses durante quimioterapia baseada em platina na primeira linha⁴⁴. Além disso, para pacientes com tumores com instabilidade de microssatélites e alta carga mutacional, a imunoterapia é considerada hoje uma opção de tratamento.

Adicionalmente, especialmente na população de pacientes cujos tumores não apresentam mutações no gene KRAS, uma série de alterações moleculares potencialmente acionáveis foram identificadas (fusões envolvendo genes NTRK, ALK, RET, MET, NRG1 e FGFR2; hiperexpressão de HER-2 e mutações de BRAF)⁴⁵. Por último, recentes estudos vêm demonstrando atividade de inibidores específicos de KRAS G12C em pacientes com ACDP com essa alteração molecular^{46,47}.

9. Manejo sintomático

Pacientes com ACDP se beneficiam de avaliação precoce por equipe dedicada a cuidados continuados (paliativos), com estudos randomizados demonstrando melhoria em termos de qualidade de vida e possivelmente em SG⁴⁸. Além disso, alguns aspectos do manejo sintomático de pacientes com câncer de pâncreas merecem destaque.

Devido às características anatômicas do pâncreas, a dor é sintoma predominante nos pacientes com ACDP, geralmente de topografia meso-epigástrica com irradiação para dorso, em face da proximidade desses tumores com o plexo celíaco. Medicamentos analgésicos (opioides, principalmente) são o eixo do tratamento paliativo. Contudo, para alguns casos, a abordagem locorregional pode trazer benefícios em suspensão temporária ou redução de dose desses analgésicos, diminuindo a ocorrência de eventos adversos.

Entre as abordagens locais para controle de dor, a neurólise do plexo celíaco é considerada padrão. No entanto, dados recentes sugerem que a neurólise do plexo esplâncnico pode ser ainda mais efetiva, podendo ser realizada na falha da neurólise do plexo celíaco ou mesmo como abordagem primária⁴⁹. É importante enfatizar que a indicação precoce desses procedimentos possibilita um controle mais adequado da dor oncológica. Nos casos de impossibilidade ou falha das neurólises, a radioterapia do leito tumoral pode ser tentada, mas com menores taxas de sucesso e maior toxicidade^{50,51}.

Pacientes com ACDP estão sob alto risco de desenvolver eventos tromboembólicos (TEV), especialmente no cenário de doença avançada. Ensaios clínicos randomizados recentes com anticoagulantes orais diretos (ACOD; rivaroxabana e apixabana) e heparinas de baixo peso molecular (HBPM) descrevem diminuição do risco de TEV em pacientes com câncer e risco intermediário a alto de trombose, avaliados por critérios como o de Khorana^{52,53}. Esses mesmos estudos demonstraram taxas discretamente maiores de sangramentos significativos para pacientes em que a profilaxia foi empregada. É importante destacar que esses estudos não demonstram aumento de SG com a anticoagulação profilática. Assim sendo, deve-se pesar potenciais riscos e benefícios e considerar anticoagulação profilática com ACOD ou HBPM nos pacientes com ACDP, especialmente com doença mais avançada.

A icterícia é um sintoma dominante do ACDP, especialmente daqueles localizados na cabeça pancreática. Para pacientes que serão submetidos à ressecção primária da lesão pancreática, não há indicação de drenagem pré-operatória das vias biliares na ausência de colangite. No entanto, aqueles que serão submetidos ao tratamento neoadjuvante ou paliativo devem ter a via biliar paliada antes de iniciar o tratamento. Enquanto a derivação bilio-digestiva com ou sem dupla derivação está associada a maior duração de patência das vias biliares, técnicas endoscópicas estão sendo mais empregadas atualmente. A drenagem das vias biliares pode ser realizada por meio de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), punção transparieto-hepática ou guiada por ecoendoscopia, com altas taxas de sucesso.

Em nosso meio, a modalidade mais comum de manejo da via biliar é a passagem de prótese de via biliar por meio de CPRE. É importante notar diferenças a respeito das diferentes próteses. Próteses plásticas têm patência reduzida. Por isso, deve-se dar preferência às próteses metálicas. Para pacientes em que a retirada da

prótese se faz necessário posteriormente, como pacientes em tratamento neoadjuvante, próteses metálicas total ou parcialmente recobertas são o padrão.

Pacientes com ACDP frequentemente são desnutridos ou estão sob risco nutricional. A desnutrição está associada a piores desfechos de tratamento nessa doença. Assim sendo, deve-se dar a devida atenção ao perfil nutricional do paciente com ACDP. Identificação e tratamento de insuficiência pancreática exócrina é mandatória nesse cenário. Além disso, suplementos nutricionais, especialmente enriquecidos com ácidos ômega-3, podem ajudar a evitar a perda de massa magra. Adicionalmente, a avaliação por um nutrólogo especialista no cuidado de pacientes com câncer pode ser benéfica.

10. Papel da metastasectomia

A doença metastática não é uma contraindicação absoluta para o tratamento cirúrgico do ACDP. Dados retrospectivos sugerem que pacientes com boas condições clínicas e doença metastática limitada a um único sítio de metástase, que realizaram tratamento quimioterápico por tempo prolongado (ao menos seis meses) com resposta bioquímica (CA 19-9) e radiológica, podem se beneficiar da ressecção de metástases^{54,55}. Apesar de o prognóstico parecer ser melhor em casos de metástase metacrônica, a realização de metastasectomia também é possível em casos de metástase sincrônica. No entanto, procedimentos de grande complexidade (envolvendo ressecções multiviscerais ou reconstruções vasculares) provavelmente têm uma relação entre benefício e risco menos favorável.

11. Seguimento após tratamento curativo

Após o término de tratamento curativo do ACDP, pacientes devem ser acompanhados com consultas trimestrais por dois anos. Nessas consultas, devem ser avaliadas questões nutricionais e metabólicas (deficiências vitamínicas, insuficiência pancreática exócrina e diabetes *mellitus*). TC de abdômen total e tórax, além do CA 19-9, deve ser solicitada a cada três meses durante os primeiros dois anos⁵⁶. Posteriormente, consultas e exames (TC e exames laboratoriais, incluindo CA 19-9) devem ser realizados semestralmente até se completar cinco anos do término do tratamento.

Ademais, pacientes com ACDP em qualquer estadiamento e independentemente de idade e história pessoal ou familiar de câncer devem ser aconselhados precocemente a realizar avaliação, buscando identificar possíveis mutações germinativas que aumentem o risco de câncer de pâncreas, para fins de aconselhamento e possíveis modificações da estratégia de tratamento.

Referências

1. de Jesus VHF, Riechelmann RP. Current treatment of potentially resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a medical oncologist's perspective. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231173212.
2. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization (WHO). Brazil, 2020. *Cancer Today*. [Internet] Acesso em: 10 abr 2023. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>.
3. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM et al. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708.
4. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):186-98.
5. Klatte DCF, Wallace MB, Löhr M et al. Hereditary pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101783.
6. de Jesus VHF, Guedes Camandaroba MP, Spina Donadio MD et al. Clinico-pathological features and survival of patients with malignant exocrine pancreatic neoplasms: the AC Camargo Cancer Center experience. *J Surg Oncol*. 2019;119(1):71-8.
7. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2006;73(3):485-92.
8. Sasse A, Riechelmann RP, de Jesus VHF; Comitê de Tumores Gastrointestinais SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: Pâncreas. 2020. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/11.%20Diretrizes%20SBOC%202021%20-%20P%C3%A2ncreas%20FINAL.pdf>.
9. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
10. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1200-10.
11. 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;310(14):1473-81.
12. Conroy T, Castan F, Lopez A et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1571-8.
13. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al. ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: five year follow-up. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl.15):4516.
14. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM et al. Adjuvant nab-paclitaxel + gemcitabine in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):2007-19.
15. de Jesus VHF, Riechelmann RP. Comparative efficacy of modified FOLFIRINOX, gemcitabine plus capecitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel as adjuvant treatment for resected pancreatic cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ecanermedalscience*. 2021;15:1276.
16. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1073-81.
17. Valle JW, Palmer D, Jackson R et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):504-12.
18. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl.18):LBA4001.
19. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(2):157-68.
20. Jang JY, Han Y, Lee H et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg*. 2018;268(2):215-22.
21. Katz MHG, Shi Q, Meyers J et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1263-70.
22. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(1):7-16.
23. Casadei R, Di Marco M, Ricci C et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(10):1802-12.

24. Birrer DL, Golcher H, Casadei R et al. Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer: a new standard of care – pooled data from 3 randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2021;274(5):713-20.
25. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl.4):189.
26. Reni M, Balzano G, Zanon S et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):413-23.
27. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol.* 2023;34(1):91-100.
28. Schwarz L, Bachet J-B, Meurisse A et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy: a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.16):4134.
29. Krishnan S, Rana V, Janjan NA et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer.* 2007;110(1):47-55.
30. Arvold ND, Ryan DP, Niemierko A et al. Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer.* 2012;118(12):3026-35.
31. Ducreux MP, Desgrèppes R, Rinaldi Y et al. PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): a phase III randomised trial comparing chemotherapy with folfoxir or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC). *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.7):S592-S598.
32. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer.* 2023;181:135-44.
33. Vreeland TJ, McAllister F, Javadi S et al. Benefit of gemcitabine/nab-paclitaxel rescue of patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic adenocarcinoma after early failure of FOLFIRINOX. *Pancreas.* 2019;48(6):837-43.
34. Alva-Ruiz R, Yohanathan L, Yonkus JA et al. Neoadjuvant chemotherapy switch in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1579-91.
35. AlMasri S, Zenati M, Hammad A et al. Adaptive dynamic therapy and survivorship for operable pancreatic cancer. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2218355.
36. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
37. 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):1691-703.
38. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T et al. NAPOLI-3: a randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.3):LBA661.
39. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF et al. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920905408.
40. Zaibet S, Hautefeuille V, Auclin E et al. Gemcitabine + nab-paclitaxel or gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a real-world AGEO study. *Br J Cancer.* 2022;126(10):1394-400.
41. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer.* 2019;108:78-87.
42. Oettle H, Riess H, Stieler JM et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2423-9.
43. Gill S, Ko YJ, Cripps C et al. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3914-20.
44. 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.
45. 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.
46. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4097-106.
47. Strickler JH, Satake H, George TJ et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(1):33-43.
48. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2016;65:61-8.

49. Shwita AH, Amr YM, Okab MI. Comparative study of the effects of the retrocrural celiac plexus block versus splanchnic nerve block, C-arm guided, for upper gastrointestinal tract tumors on pain relief and the quality of life at a six-month follow up. *Korean J Pain*. 2015;28(1):22-31.
50. Ebrahimi G, Rasch CRN, van Tienhoven G. Pain relief after a short course of palliative radiotherapy in pancreatic cancer, the Academic Medical Center (AMC) experience. *Acta Oncol*. 2018;57(5):697-700.
51. Coveler AL, Mizrahi J, Eastman B et al. Pancreas cancer-associated pain management. *Oncologist*. 2021;26(6):e971-e982.
52. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711-9.
53. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720-8.
54. Hank T, Klaiber U, Hinz U et al. Oncological outcome of conversion surgery after preoperative chemotherapy for metastatic pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2022;277(5):e1089-e1098.
55. Sakaguchi T, Valente R, Tanaka K et al. Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of current literature. *Pancreatology*. 2019;19(5):672-80.
56. Gonzales BA, Diniz AL, Torres SM et al. Patterns of disease relapse and posttreatment follow-up of patients with resected pancreatic adenocarcinoma: a single-center analysis. *J Surg Oncol*. 2022;126(4):708-17.



CAPÍTULO 5

Câncer de vias biliares

*Helena Flávia Cuba de Almada Lima
Maria Cecília Mathias Machado
Renata D'Alpino Peixoto*

1. Introdução

O câncer de vias biliares é uma doença rara e inclui os tumores invasivos da vesícula biliar e os de vias biliares. Os colangiocarcinomas surgem das células epiteliais dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos¹. Por serem formados a partir de mutações de células epiteliais dos ductos biliares, eles podem ocorrer em qualquer lugar ao longo da árvore biliar, desde pequenos ductos biliares e remanescentes da placa ductal no fígado (intra-hepático) até grandes ductos biliares hilares e extra-hepáticos (extra-hepáticos). Quando o tumor surge na bifurcação do ducto hepático comum, ele é extra-hepático e chamado de tumor de Klatskin.

As neoplasias das vias biliares correspondem a 1% dos cânceres no mundo e 15% de todos os tumores primários do fígado, correspondendo a 3% das neoplasias malignas do trato gastrointestinal². No Brasil, não há uma estatística oficial da incidência dos colangiocarcinomas. Os dados oficiais se referem aos tumores em fígado, sendo os colangiocarcinomas intra-hepáticos incluídos nesse montante. As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca) para a ocorrência de tumores do fígado para 2023 são de 6.390 casos em homens e outros 4.310 em mulheres brasileiras³.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a mortalidade dos colangiocarcinomas vem aumentando em alguns países nas últimas décadas, incluindo no Brasil.

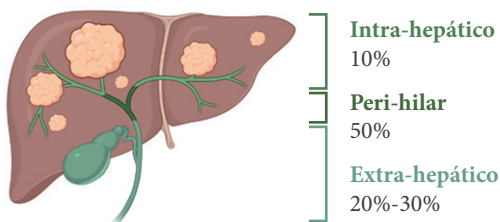
Os fatores de risco dos tumores de vias biliares são diferentes quando comparamos colangiocarcinomas e tumores de vesícula biliar. Entre aqueles relacionados aos colangiocarcinomas, temos: colangite esclerosante primária, doenças inflamatórias intestinais, doença fibropolicística hepática, hepatites crônicas (virais e não virais), fibrose cística, síndrome de Lynch, obesidade e tabagismo. Já aqueles relacionados a tumores de vesícula são: colelitíase, vesícula em porcelana, colangite esclerosante primária, doença inflamatória intestinal, pólipos de vesícula biliar (maiores de 10mm), junção anormal do ducto biliopancreático e obesidade⁴.

2. Aspectos da anatomia e patologia

Classificação anatômica

Os tumores de vias biliares são subdivididos de acordo com sua localização anatômica: colangiocarcinomas intra-hepáticos (10%), peri-hilar (50%) ou distais extra-hepáticos (40%). Os subtipos anatômicos apresentam diferentes características epidemiológicas, biológicas e clínicas, resultando em condutas e prognósticos distintos^{5,6}. Os colangiocarcinomas distais apresentam as maiores taxas de ressecabilidade, enquanto os tumores proximais (intra-hepáticos e peri-hilares) apresentam as menores.

Figura 1. Classificação anatômica dos tumores de vias biliares



A classificação anatômica do **colangiocarcinoma** é feita com base no local anatômico de origem:

Intra-hepático: surge na periferia dos ductos biliares de segunda ordem.

Peri-hilar: surge no ducto hepático direito e/ou esquerdo e/ou na sua junção.

Ductal: envolve o ducto biliar comum (ou seja, o colédoco).

Quanto aos padrões principais de crescimento, os colangiocarcinomas podem ter três padrões:

Formação de massa no parênquima hepático;

Infiltração periductal, quando cresce dentro da parede do ducto e se espalha longitudinalmente ao longo da parede;

Crescimento intraductal, que é um tumor polipóide ou papilar que cresce em direção ao lúmen do ducto.

3. Diagnóstico e biologia molecular

As neoplasias do trato biliar nos estádios mais precoces, usualmente, tendem a ocorrer em indivíduos assintomáticos⁷. Nesses casos, a cirurgia oferece a única possibilidade de cura, mas apenas uma minoria de pacientes apresenta doença em estágio inicial e são considerados candidatos à ressecção. Quando sintomáticos, os pacientes apresentam queixas como dor abdominal, perda de apetite, emagrecimento, náuseas e vômitos, sintomas que podem ser atribuídos a outros tantos diagnósticos. A icterícia, devido à obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos, também pode ocorrer e corresponde a mau prognóstico, por se traduzir em maior risco de não ser um tumor ressecável, e mortalidade^{8,9}.

A partir da suspeita diagnóstica e da avaliação médica, a realização de exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal, CA 19-9, CEA e alfafetoproteína) e de imagem (tomografia de tórax e abdômen ou colangioressonância) é necessária para o planejamento do acesso para biópsia confirmatória e estadiamento¹⁰. A endoscopia digestiva alta pode ser útil para coleta de material para anatomopatológico e ainda, eventualmente, tratar pacientes com quadro de icterícia ou sob risco de obstrução de via biliar distal por meio da colocação de próteses biliares via CPRE. Essas são importantes para manter a via biliar desobstruída e melhorar a qualidade de vida do paciente ou mesmo prolongar o seu tempo de vida.

A partir do diagnóstico firmado, no material de biópsia, é recomendada a realização de testes moleculares. Os colangiocarcinomas, em especial os intra-hepáticos, são tumores enriquecidos com alvos moleculares e alguns desses utilizados como sítios de drogas-alvo. A pesquisa inicial idealmente deve incluir instabilidade de microssatélites, *tumor mutational burden* (TMB), fusões de FGFR-2, mutações de IDH-1 e fusões de NTRK^{11,12}. A literatura cita a ocorrência de alterações, como mutações de KRAS, de IDH1 e IDH2 (ocorrem em 20% a 25% dos tumores intra-hepáticos), fusões de FGFR (podem ocorrer em até 14% dos tumores intra-hepáticos), perda de TP53, fusões de NTRK e HER-2, por exemplo¹³⁻¹⁵ (tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Testes moleculares recomendados

	Vesícula biliar	Intra-hepático	Extra-hepático
Fusão de gene NTRK	Sim	Sim	Sim
MSI-H e dMMR	Sim	Sim	Sim
TMB-H	-	-	-
Mutação de BRAF V600E	Sim	Sim	Sim
Rearranjo ou fusão de FGFR2	-	Sim	Sim
Mutação de IDH1	Sim	Sim	Sim
Amplificação ou hiperexpressão de HER-2 (ERBB2)	Sim	Sim	Sim
Fusão de gene RET	Sim	Sim	Sim

Tabela 2. Incidência aproximada de mutações

Mutação	Incidência aproximada
Fusão de gene NTRK	< 1%
MSI-H e dMMR	1% a 3%
TMB-H	< 5%
Mutação de BRAF V600E	1% a 5%
Rearranjo ou fusão de FGFR2	9% a 15% em colangiocarcinoma intra-hepático; raro nos outros sítios
Mutação de IDH1	10% a 20% em colangiocarcinoma intra-hepático; raro nos outros sítios
Amplificação ou hiperexpressão de HER-2 (ERBB2)	5% a 20% em colangiocarcinoma intra-hepático e 15% a 30% em tumores de vesícula biliar
Fusão de gene RET	< 1%

O teste de sequenciamento de nova geração (NGS) é realizado no tecido tumoral parafinado, no produto de biópsia ou de peça cirúrgica ou, ainda, a partir de coleta de sangue periférico, por biópsia líquida (análise do DNA de células tumorais circulantes), nos pacientes que não possuem amostra tecidual adequada. Atualmente, os testes moleculares são indicados no contexto de doença metastática (ainda não há dados do uso de drogas-alvo moleculares na doença inicial).

O estadiamento da doença é feito a partir de recomendações do American Joint Committee on Cancer (AJCC), oitava edição¹⁶. Há o estadiamento TNM (tumor, nódulos e metástases) para os colangiocarcinomas intra-hepáticos, doença perihilar e tumores distais e, ainda, para a neoplasia de vesícula biliar (tabelas 3 a 6).

Tabela 3. Colangiocarcinoma extra-hepático: doença peri-hilar – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ou displasia de alto grau
T1	Tumor histologicamente confinado ao ducto biliar com extensão até a camada muscular ou tecido fibroso
T2	Invasão além da parede do ducto biliar até tecido adiposo ao redor ou o tumor invade parênquima hepático
T2a	Invasão além da parede do ducto biliar até tecido adiposo ao redor
T2b	Invasão de parênquima hepático adjacente
T3	Invasão de ramo unilateral da veia porta ou artéria hepática
T4	Invasão de veia porta principal ou de seus ramos bilateralmente 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	Estadiamento
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em um a três linfonodos regionais (ao longo do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática, pancreaticoduodenal posterior e veia porta)
N2	Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos (mesmas regiões descritas acima)
Metástase à distância M	Estadiamento
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

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

Tabela 4. Colangiocarcinoma extra-hepático: doença distal – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento		
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ou displasia de alto grau		
T1	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade abaixo de 5mm		
T2	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade entre 5mm e 12mm		
T3	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade acima de 12mm		
T4	Invasão de plexo celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum		
Linfonodos regionais N	Estadiamento		
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados		
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais		
N1	Presença de metástase em um a três linfonodos regionais		
N2	Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos regionais		
Metástase à distância M	Estadiamento		
M0	Ausência de metástase à distância		
M1	Presença de metástase à distância		

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

Tabela 5. Colangiocarcinoma intra-hepático – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> – tumor intraductal
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 com perfuração do peritônio visceral
T4	Tumor infiltrando por contiguidade estruturas extra-hepáticas
Linfonodos regionais N	Estadiamento
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em linfonodos regionais
Metástase à distância M	Estadiamento
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

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

Tabela 6. Carcinoma de vesícula biliar – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ou displasia de alto grau

T1a	Tumor invade a lâmina própria
T1b	Tumor invade a camada muscular
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 ou invade o fígado e/ou órgão ou estrutura adjacente
T4	Tumor invade a veia porta principal ou artéria hepática ou invade múltiplos órgãos ou estruturas extra-hepáticas
Linfonodos regionais N	Estadiamento
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em um a três linfonodos regionais (regiões do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática e veia porta)
N2	Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos (mesmas regiões descritas acima)
Metástase à distância M	Estadiamento
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

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

4. Tratamento cirúrgico: doença não metastática

A ressecção cirúrgica é a única possibilidade de cura da doença. Deve ser oferecida a pacientes nos quais a doença é localizada e potencialmente ressecável, o que é individualizado de acordo com a localização do tumor na árvore biliar: intra-hepática, peri-hilar ou distal. Mesmo com todas as técnicas diagnósticas

existentes hoje, muitas vezes a ressecabilidade só pode ser realmente determinada no momento da exploração cirúrgica, principalmente nos tumores peri-hilares, que frequentemente se estendem para o fígado e grandes estruturas vasculares, dificultando a avaliação¹⁷. A laparoscopia pode ser útil para descartar doença peritoneal não diagnosticada nos exames de imagem.

Os dados da literatura cirúrgica (mesmo nos últimos anos) abrangem um período de dez a 30 anos. Nesse período, foram vistas muitas mudanças em relação ao tratamento do câncer, assim como à abordagem cirúrgica – em parte devido a técnicas cirúrgicas mais agressivas, em parte devido à ampliação dos critérios de ressecabilidade. São necessários novos dados para uma análise mais acurada da viabilidade e da eficácia cirúrgica.

Segundo os dados, os colangiocarcinomas distais têm taxas de ressecabilidade mais altas, enquanto os tumores proximais (intra-hepáticos e peri-hilares) têm as mais baixas. As taxas de ressecabilidade para lesões distais, intra-hepáticas e peri-hilares são em torno de 91%, 60% e 56%, respectivamente¹⁸. Mesmo em pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa, margens livres de tumor podem ser obtidas em apenas 20% a 40% dos tumores proximais e em 50% dos distais¹⁹.

Critérios de ressecabilidade

De acordo com as diretrizes americanas, seguem os principais critérios de ressecabilidade^{20,21}:

- Ausência de metástases linfonodais retropancreáticas e paracelíacas
- Ausência de metástases hepáticas distantes
- Ausência de invasão da veia porta ou da artéria hepática principal (alguns centros consideram a ressecção em bloco com reconstrução vascular)^{22,23}
- Ausência de invasão de órgãos adjacentes extra-hepáticos
- Ausência de doença disseminada

Outros critérios são específicos, de acordo com a localização do tumor na árvore biliar. Os principais fatores prognósticos são status de margem (margem livre ou não), invasão vascular e metástase linfonodal, critérios que se refletem no estadiamento TNM. A ressecção cirúrgica é individualizada de acordo com a localização do tumor na árvore biliar: intra-hepática, peri-hilar ou distal.

Colangiocarcinoma intra-hepático

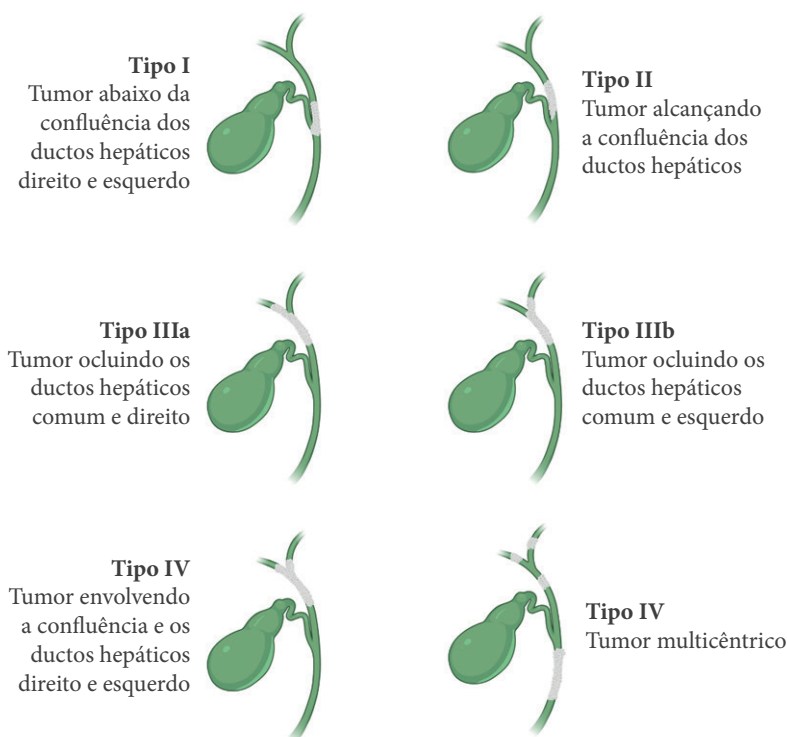
O tratamento cirúrgico geralmente envolve ressecção hepática para obtenção de margens de ressecção negativas²⁴. Entretanto a ressecção curativa com margens

negativas pode ser alcançada em menos de 30% dos pacientes^{25,26}. Existem poucos dados sobre os benefícios da linfadenectomia para esse tumor²⁷. De acordo com a literatura, apesar do envolvimento linfonodal ser um importante fator prognóstico, a linfadenectomia não parece fornecer benefício terapêutico comprovado. Não existe consenso quanto à realização de rotina da linfadenectomia^{28,29}.

Colangiocarcinoma peri-hilar

Para colangiocarcinomas peri-hilares, a ressecção isolada do ducto biliar leva a altas taxas de recorrência local devido ao envolvimento precoce da confluência dos ductos hepáticos (figura 1) e dos ramos do lobo caudado^{30,31}. A ressecção hepática conjunta melhorou as taxas de ressecabilidade³²⁻³⁴. No entanto, a ressecção curativa é possível em menos da metade dos pacientes e a maioria não atinge o controle da doença em longo prazo^{35,36}. Atualmente, o tratamento cirúrgico do colangiocarcinoma peri-hilar depende da classificação de Bismuth-Corlette (figura 2).

Figura 2. Classificação Bismuth-Corlette dos tumores de vias biliares



Para as lesões dos tipos I e II, o procedimento é a ressecção em bloco dos ductos biliares extra-hepáticos e da vesícula biliar com margens dos ductos biliares

de 5mm a 10mm e uma linfadenectomia regional com reconstrução da hepatojejunostomia em Y de Roux. A adição de uma lobectomia ou segmentectomia hepática em bloco geralmente é necessária para obter margens negativas adequadas do ducto biliar (5mm a 10mm). Para tumores do tipo II, os ramos caudados são frequentemente envolvidos e o lobo caudado deve ser ressecado. Clinicamente, muitas vezes, é difícil distinguir entre os tipos I e II. Alguns serviços recomendam tratar os casos duvidosos como sendo do tipo II.

Para as lesões do tipo III, o procedimento é o mesmo acima. Geralmente, é necessária lobectomia ou segmentectomia hepática^{20,30,35-38}. Como as lesões dos tipos II e III geralmente envolvem os ductos do lobo caudado, alguns serviços recomendam a lobectomia caudada de rotina²⁰.

As **lesões dos tipos III e IV**, que são candidatas a ressecção potencialmente curativa, devem ser encaminhadas para centros especializados nesses procedimentos, nos quais se tem experiência com técnicas como ressecção de múltiplos segmentos hepáticos com ressecção da veia porta (ressecção hilar em bloco) para obter margens negativas.

Pacientes altamente selecionados com tumores dos tipos II, III e IV que não são ressecáveis devido à invasão vascular ou colangite esclerosante primária podem ser candidatos a transplante de fígado.

Colangiocarcinoma distal

Lesões distais são geralmente tratadas com duodenopancreatectomia.

5. Tratamento adjuvante

A recorrência nos tumores de vias biliares é frequente após abordagem cirúrgica de intuito curativo. Antes do advento de tratamento adjuvante, cerca de 80% dos pacientes operados apresentam recorrência em três anos. Entre os colangiocarcinomas intra-hepáticos, 22% apresentam recidiva de doença em intervalo inferior a seis meses após a cirurgia³⁹. Diante disso, a necessidade de tratamento complementar que aumente a possibilidade de cura se faz necessária.

Historicamente, foram utilizadas características clínico-patológicas na indicação de quimioterapia adjuvante. Pacientes que apresentam acometimento linfonodal tiveram maior benefício do tratamento adjuvante, como demonstrado em metanálise (OR: 0,49; IC de 95%; 0,3-0,8; $p < 0,004$). Os pacientes com margens cirúrgicas comprometidas também apresentam maior benefício de quimioterapia adjuvante, quando comparados àqueles com ressecção de margens livres (OR: 0,36; IC de 95%; 0,19-0,68; $p < 0,002$)⁴⁰. O protocolo de quimioterapia a ser utilizado foi controverso por muitas décadas e era baseado em estudos retrospectivos e de fase II.

Mais recentemente, surgiram três importantes estudos de fase III. Dois estudos avaliaram o uso de gencitabina após a cirurgia. O estudo japonês BCAT comparou gencitabina isolada e placebo⁴¹. O estudo francês PRODIGE-2 avaliou o uso de gencitabina associada à oxaliplatina no tratamento adjuvante⁴². Ambos falharam em demonstrar benefício de sobrevida global. Diante do resultado desses dois estudos, está definido que a gencitabina não deve ser utilizada em protocolos de quimioterapia adjuvante nos carcinomas de vias biliares.

Outra medicação, a capecitabina, foi avaliada no estudo BILCAP também no cenário adjuvante. Nesse estudo, mais de 400 pacientes operados por tumores da vesícula biliar ou colangiocarcinomas intra ou extra-hepáticos foram distribuídos para receber capecitabina após a cirurgia oncológica ou apenas observação. Na análise por intenção de tratamento, não houve ganho na sobrevida global (51 meses *versus* 36 meses; $p = 0,097$). No entanto, houve significativo ganho de sobrevida livre de progressão (HR: 0,76; $p = 0,039$). Na análise pré-planejada que buscava analisar os pacientes por tratamento efetivamente recebido, o aumento da sobrevida global foi demonstrado (53 meses *versus* 36 meses; HR: 0,75; $p = 0,028$)⁴³. Além disso, a utilização da capecitabina adjuvante não piorou a qualidade de vida dos pacientes, tornando-se o tratamento padrão de quimioterapia adjuvante. Os dados do BILCAP foram atualizados após seguimento de quase nove anos, mantendo o ganho de SG com o uso da capecitabina na análise por tratamento recebido (52 meses *versus* 36 meses; HR: 0,79)⁴⁴.

O acréscimo de radioterapia ao tratamento adjuvante tem papel incerto, sendo a maioria dos dados limitados a análises retrospectivas. O racional para o seu uso se encontra nas altas taxas de recidiva local dos tumores operados, principalmente nos tumores peri-hilares e extra-hepáticos. O estudo prospectivo de fase II SWOG S0809 incluiu 79 pacientes com carcinoma de vesícula biliar e colangiocarcinomas submetidos a ressecção cirúrgica de estágio T2-4 ou N1 ou com margens cirúrgicas positivas. Os pacientes receberam quimioterapia adjuvante com quatro ciclos de gencitabina e cisplatina, seguida de quimiorradioterapia com capecitabina. O objetivo primário do estudo foi atingido ao se obter uma sobrevida global de 65%. Apesar do bom resultado quando comparado aos dados históricos, o nível de evidência científica é limitado, devendo ser uma estratégia considerada apenas em pacientes selecionados, em especial naqueles com margem cirúrgica positiva⁴⁵.

Em conclusão, pacientes com tumores de vias biliares ressecados devem receber quimioterapia adjuvante baseada em capecitabina por um intervalo de seis meses. A discussão quanto à radioquimioterapia adjuvante deve ser restrita a tumores de vesícula ou tumores extra-hepáticos, cujas margens cirúrgicas estão comprometidas⁴⁶.

6. Tratamento da doença metastática

A maior parte dos pacientes com carcinomas das vias biliares são diagnosticados em estágio avançado, não sendo factível a abordagem cirúrgica curativa. O prognóstico desses pacientes é ruim e a média de sobrevida global, curta. No momento do diagnóstico da doença metastática, o estado geral do paciente deve ser avaliado conforme classificação ECOG PS. Pacientes com PS maior ou igual a 3 não se beneficiam de tratamento oncológico quimioterápico e devem ser manejados em cuidados paliativos. Todos os pacientes devem ser analisados quanto à possibilidade de inclusão em estudos clínicos. Em não sendo possível, deve ser oferecido tratamento paliativo conforme abaixo.

Quimioterapia paliativa tem eficácia comprovada no tratamento dos carcinomas de vias biliares avançados. O resultado de uma análise agrupada de 104 estudos, incluindo 2.810 pacientes, demonstrou melhor taxa de resposta e controle do tumor no grupo que recebeu quimioterapia com gencitabina. Quando comparadas a gencitabina isolada ou a associação de gencitabina com platina, a combinação das duas drogas mostrou ganho na taxa de resposta, com 28% dos pacientes respondendo ao esquema. A sobrevida global para o grupo que recebeu a associação das duas medicações foi de 9,3 meses⁴⁷.

Tabela 7. Estudos sobre doença metastática

Estudo; ano	Tipo	Tratamento	N	Localização	Linfonodos	Margem	SLD	SG
Primrose <i>et al</i> ; 2017 BILCAP Reino Unido	Fase III	Capecitabina 1.250mg/m ² VO, duas vezes ao dia, D1-D14 a cada três semanas por oito ciclos	ITT: 223 PP: 220	Intra-hepático: 19 Hilar: 29 Vesícula biliar: 17 Distal: 34	N0: 45% N1: 48% NX: 7%	R0: 62% R1: 38%	Capecitabina: SLD de 24,6 meses (IC de 95%; 18,9 a 36,7 meses) Observação: SLD de 17,6 meses (IC de 95%; 12,8 a 27,6 meses)	Capecitabina: SG de 51,1 meses (IC de 95%; 34,6 a 59,1 meses) Observação: SG de 36,4 meses (IC de 95%; 29,7 a 44,5 meses) HR: 0,81 (IC de 95%; 0,63 a 1,04; p = 0,097)
		Observação	ITT: 224 PP: 210	Intra-hepático: 18 Hilar: 28 Vesícula biliar: 18 Distal: 36	N0: 48% N1: 46% NX: 6%	R0: 63% R1: 38%	HR: 0,76; IC de 95%; 0,58 a 0,99; p = 0,039)	Análise pré-planejada (linfonodos, grau, sexo): HR: 0,71 (IC de 95%; 0,55 a 0,92; p = 0,01)

Edeline <i>et al</i> ; 2017 PRODIGE 12, ACCORD 18, UNICANCER GI França	Fase III	Gencitabina 1.000mg/m ² em D1 e oxaliplatina 85mg/m ² em D2 por 12 ciclos	95	Intra-hepático: 43 Hilar: 11 Vesícula biliar: 18 Distal: 28	Invasão linfonodal: 37,2	R0: 86,2% R1: 13,8%	GEMOX: 30,4 meses (IC de 95%; 15,4 a 43 meses) Observação: 18,5 meses (IC de 95%; 12,6 a 38,2 meses)	GEMOX <i>versus</i> observação: SG em dois anos: 69% <i>versus</i> 76% SG em quatro anos: 51% <i>versus</i> 52%
		Observação	99	Intra-hepático: 46 Hilar: 5 Vesícula biliar: 21 Distal: 28	Invasão linfonodal: 36,4	R0: 87,9% R1: 12,1%	HR: 0,88 (IC de 95%; 0,62 a 1,25; p = 0,48)	
Ebata <i>et al</i> ; 2018 Japão	Fase III	Gencitabina 1.000mg/m ² em D1, D8 e D15 a cada 28 dias por seis ciclos	117	Peri-hilar: 44 Distal: 56	pN0: 64 pN1: 36	R0: 91% R1: 9%	Gencitabina: 36 meses Observação: 39,9 meses	Gencitabina: 62,3 meses Observação: 63,8 meses
		Observação	108	Peri-hilar: 47 Distal: 53	pN0: 67 pN1: 33	R0: 87% R1: 13%	HR: 0,93 (IC de 95%; 0,66 a 1,32; p = 0,693)	HR: 1,01 (IC de 95%; 0,7 a 1,45; p = 0,964)
Ben-Josef <i>et al</i> ; 2015 SWOG0809 Estados Unidos	Fase II (braço único)	Gencitabina 1.000mg/m ² em D1 e D8 e capecitabina 1.500mg/m ² , divididas em duas tomadas ao dia entre D1 e D14 a cada 21 dias por quatro ciclos, seguidas de capecitabina 1.330mg/m ² dividida em duas tomadas ao dia por sete dias, associada à radioterapia (45Gy em linfonodos regionais e 54Gy-59,-4Gy em leito tumoral)	79	Hilar: 50 Vesícula biliar: 33 Distal: 17	Não reportado	R0: 68% R1: 32%	SLD em dois anos: 54% (IC de 95%; 40% a 66%)	SG em dois anos: 65% (IC de 95%; 53% a 74%) R0: 67% (IC de 95%; 52% a 78%) R1: 60% (IC de 95%; 38% a 76%)

O ABC-2, um estudo de fase III multicêntrico e randomizado, confirmou benefício da associação de gencitabina e cisplatina. Incluindo 410 pacientes com colangiocarcinoma e tumores de vesícula biliar, o uso de gencitabina isolada foi comparado ao uso de gencitabina com cisplatina. A associação aumentou a sobrevida livre de progressão (SLP) dos pacientes (5 meses *versus* 8 meses) e houve aumento na mediana de sobrevida global (8 meses *versus* 12 meses)⁴⁸. Um segundo estudo, conduzido no Japão com 84 pacientes, demonstrou ganhos semelhantes da associação de gencitabina e cisplatina, com mediana de sobrevida global de 11 meses e taxa de resposta de 19%⁴⁹.

Em pacientes com contraindicação ao uso da cisplatina (por exemplo, pacientes com insuficiência renal), a oxaliplatina é uma opção de associação à gencitabina⁵⁰. No caso de pacientes com estado geral comprometido em PS 2 ou portadores de comorbidades que definam fragilidade, o uso da gencitabina isolada é aceitável.

Na última década, a imunoterapia vem demonstrando bons resultados no tratamento de inúmeros tumores sólidos. Os anticorpos contra ligante de morte celular programada 1 (PDL-1) atuam restaurando a função dos linfócitos T e bloqueando os mecanismos imunossupressores dos linfócitos T regulatórios, otimizando, assim, o processo imunológico contra as células tumorais⁵¹.

Recentemente, o acréscimo de imunoterapia no tratamento de pacientes com tumores de vias biliares avançados ou metastáticos se tornou uma opção embasada nos dados do estudo de fase III TOPAZ-1. Nesse estudo, o durvalumabe, um anticorpo monoclonal contra o PDL-1, foi acrescido ao esquema padrão de gencitabina e cisplatina, resultando em ganho de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão, além de maior taxa de resposta. Cerca de 27% dos pacientes responderam ao protocolo de tratamento com três drogas e estima-se que 25% dos pacientes usando durvalumabe estarão vivos em dois anos, contra apenas 10% no grupo controle. A toxicidade do acréscimo foi aceitável, com descontinuidade por evento adverso sendo similar nos dois grupos estudados⁵².

Nesse momento, não dispomos de biomarcadores que selecionem o uso de durvalumabe para um subgrupo mais responsivo, tendo sido a medicação aprovada no Brasil para todos os pacientes, independentemente do resultado de PD-L1.

7. Tratamento da doença metastática em segunda ou mais linhas

Existem poucos estudos prospectivos comparando regimes quimioterápicos específicos no cenário de segunda ou mais linhas para colangiocarcinoma avançado. Nenhum regime parece superior a qualquer outro e a escolha do regime de segunda linha é empírica⁵³. Sempre que possível, o paciente deve ser conduzido para estudo clínico.

O estudo fase III ABC-06 selecionou pacientes que apresentaram progressão da doença após gencitabina + cisplatina para o uso de FOLFOX em segunda linha (comparado com melhor suporte clínico). Os resultados mostraram ganho de sobrevida global (6,2 meses *versus* 5,3 meses; HR: 0,69; p = 0,031). A sobrevida em seis meses dos pacientes tratados com FOLFOX foi de 50%, em comparação a cerca de 35% no grupo de melhor suporte clínico.

Outros regimes quimioterápicos convencionais que podem ser considerados incluem gencitabina + oxaliplatina (GEMOX), CAPOX, FOLFIRI e fluoropirimidina isoladamente.

Terapia-alvo molecular

Os carcinomas do trato biliar (particularmente os colangiocarcinomas intra-hepáticos) frequentemente apresentam alterações moleculares. Algumas são alvo para inibidores específicos disponíveis⁵⁴⁻⁵⁶.

Tumores positivos para fusão de FGFR

As alterações do gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) estão envolvidas na patogênese do colangiocarcinoma. Aproximadamente 9% a 16% dos pacientes com colangiocarcinoma (15% a 20% dos tumores intra-hepáticos) apresentam alterações de FGFR2⁵⁷.

Pemigatinibe

O pemigatinibe é um inibidor oral seletivo de FGFR1, FGFR2 e FGFR3. O estudo FIGHT-202 (braço único) selecionou pacientes para três coortes: pacientes com fusões ou rearranjos de FGFR2 (n = 107), pacientes com outras alterações de FGF/FGFR (n = 20) ou pacientes sem alterações de FGF ou FGFR (n = 18). O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva.

Em um acompanhamento médio de 17,8 meses, 38 (36%) dos pacientes com fusões ou rearranjos FGFR2 tiveram uma resposta objetiva, incluindo três respostas completas. O controle da doença (resposta objetiva ou doença estável) foi alcançado por 88 (80%). A duração média da resposta foi de 7,5 meses (IC de 95%; 5,7-14,5). Nenhum paciente com outras alterações de FGF ou FGFR ou sem alterações de FGF ou FGFR obteve resposta, embora doença estável tenha sido observada em oito dos 20 pacientes com outras alterações de FGF ou FGFR e em quatro (22%) daqueles sem alterações identificáveis.

Com base nesses resultados, um estudo de fase III está em andamento comparando pemigatinibe com quimioterapia com gencitabina + cisplatina

como terapia de primeira linha para colangiocarcinoma irressecável ou metastático com rearranjos de FGFR2 (FIGHT-302).

Infigratinibe

O infigratinibe é um inibidor oral seletivo da tirosina quinase FGFR1-3. O estudo de fase II que demonstrou benefício no uso de infigratinibe selecionou 108 pacientes, sendo 83 (77%) com fusões do gene FGFR2 e o restante tinha rearranjos. Em um acompanhamento médio de 10,6 meses, houve 25 respostas objetivas (23%), sendo uma completa, e a duração média da resposta foi de cinco meses (intervalo de 0,9 a 19,1 meses). As respostas foram mais prováveis em pacientes tratados na segunda linha *versus* a configuração de terceira ou última linha (34% *versus* 13%).

Há dados muito interessantes com RLY-4008, um inibidor superseletivo de FGFR2, que, em doses adequadas, mostrou taxas de resposta acima de 80%.

Tumores com mutação no gene IDH1 ou IDH2

Mutações nos genes da isocitrato desidrogenase (IDH) estão presentes em até 25% (IDH1) e aproximadamente 3% (IDH2) dos colangiocarcinomas, sendo mais frequentes em tumores intra-hepáticos (até 20%)^{54,58}.

O ensaio clínico ClarIDHy, randomizado de fase III (placebo controlado), incluiu 187 pacientes com colangiocarcinoma avançado (93% metastáticos) previamente tratados. Na análise mais recente, os indivíduos que receberam ivosidenibe tiveram uma sobrevida livre de progressão mediana modesta, mas significativamente melhor e uma tendência a uma melhor sobrevida geral (10,3 meses *versus* 7,5 meses; HR: 0,79; IC de 95%; 0,56-1,12)⁵⁹.

Esse resultado provavelmente foi influenciado pelo *crossover* do placebo para o grupo de tratamento com ivosidenibe. A sobrevida global ajustada ao *crossover* no grupo placebo foi de 5,1 meses (HR para morte com ivosidenibe: 0,49; IC de 95%; 0,34-0,7). Em uma análise anterior, 32% dos pacientes que receberam ivosidenibe não progrediram em seis meses e 22% ainda estavam livres de progressão em 12 meses. Nenhum paciente no braço do placebo apresentou progressão da doença no ponto de seis meses⁶⁰.

Tumores com fusão de NTRK

Pacientes com rearranjos do gene neurotrófico do receptor de tirosina quinase (NTRK) são raros (3,6% dos colangiocarcinoma intra-hepáticos). As duas drogas que atuam nesse alvo molecular são larotrectinibe ou entrectinibe, com indicação

de tratamento agnóstico. A eficácia do larotrectinibe foi demonstrada em uma análise combinada de 55 pacientes com tumores de sítios diferentes positivos para fusão de TRK inscritos em três ensaios⁶¹. Em toda a coorte, a taxa de resposta geral foi de 75% e as respostas pareceram duradouras, com 86% dos respondedores ainda em tratamento ou submetidos à cirurgia (com intenção curativa), em um acompanhamento médio de 9,4 meses.

Tumores com mutação de BRAF V600E

Mutações específicas no gene BRAF (BRAF V600E) são relatadas em aproximadamente 5% dos cânceres do trato biliar, especialmente colangiocarcinomas intra-hepáticos⁶². O estudo ROAR (fase II) demonstrou o benefício da combinação do inibidor de BRAF dabrafenibe com o inibidor de MEK trametinibe (a taxa de resposta objetiva de 47% entre 43 pacientes avaliáveis e 14% adicionais tinham doença estável)⁶³. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 9 meses. A maioria desses pacientes recebeu duas ou mais linhas de terapia anterior.

Tumores com hiperexpressão ou amplificação de HER-2

A amplificação ou hiperexpressão de HER-2 (oncogene do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) é encontrada em até 20% dos colangiocarcinomas (especialmente nos tumores extra-hepáticos distais)^{54,64}. O estudo MyPathway HER-2 *basket* mostrou com a terapia combinada com pertuzumabe + trastuzumabe uma resposta objetiva em nove de 39 cânceres do trato biliar do tipo selvagem RAS amplificado ou hiperexpresso por HER-2 (23%). A duração mediana da resposta foi 10,8 meses⁶⁴.

Imunoterapia

Alguns achados podem ser usados como preditores de resposta à imunoterapia em outros tumores: deficiência de enzima de reparo de DNA ou alta instabilidade de microssatélite (dMMR ou altos níveis de MSI – MSI-H), hiperexpressão do ligante 1 da morte celular programada 1 (PD-L1) ou altos níveis de carga mutacional do tumor (TMB alto).

O estudo KEYNOTE 158 (fase II) demonstrou a eficácia da imunoterapia nos pacientes com colangiocarcinoma com dMMR. Foram selecionados 22 pacientes, entre os quais, houve nove respostas objetivas (41%), sendo duas completas. A duração média da resposta variou de 4,1 meses a 24,9 meses⁶⁵. Não existem dados robustos ainda para afirmar que TMB alto ou hiperexpressão de PD-L1 são preditores de resposta à imunoterapia em tumores do trato biliar.

Para pacientes que receberam durvalumabe na primeira linha, ainda não existe resposta na literatura se poderão se beneficiar de imunoterapia na segunda ou na terceira linha.

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
2. 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;122(9):1312-37.
3. Instituto Nacional do Câncer (Inca); Ministério da Saúde. Câncer de fígado. 6 out 2023. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/figado>.
4. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683-91.
5. 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.
6. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(1):33-42.
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;98(7):485-9.
8. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995;75(suppl.1):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;11(3):310-5.
10. Bergquist JR, Ivanics T, Storlie CB et al. Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment sequencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: a national cohort analysis. *J Surg Oncol*. 2016;114(4):475-82.
11. Zhou SL, Xin HY, Sun RQ et al. Association of KRAS variant subtypes with survival and recurrence in patients with surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma. *JAMA Surg*. 2022;157(1):59-65.
12. Boerner T, Drill E, Pak LM et al. Genetic determinants of outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2021;74(3):1429-44.
13. Sia D, Tovar V, Moeini A et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene*. 2013;32(41):4861-70.
14. Borgers 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):72-9.
15. 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.
16. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
17. Su CH, Tsay SH, Wu CC et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1996;223(4):384-94.
18. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463-73.
19. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*. 1998;228(3):385-94.
20. Tsao JL, Nimura Y, Kamiya J et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg*. 2000;232(2):166-74.
21. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: a comprehensive update, part 1. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(7):889-96.
22. Ebata T, Nagino M, Kamiya J et al. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg*. 2003;238(5):720-7.
23. Hemming AW, Reed AI, Fujita S et al. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;241(5):693-9.
24. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies. *J Am Coll Surg*. 2013;217(4):736-50.
25. DeOliveira 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.
26. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S et al. Is Hepatic resection for large or multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma justified? Results from a multi-institutional collaboration. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2218-25.
27. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A et al; Italian Intrahepatic Cholangiocarcinoma Study Group. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 434 patients. *Arch Surg*. 2012;147(12):1107-13.

28. Endo I, Gonen M, Yopp AC et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008;248(1):84-96.
29. Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3140-5.
30. Nimura Y, Kamiya J, Nagino M et al. Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(1):52-61.
31. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K et al. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Surgery.* 1998;123(2):131-6.
32. Lim JH, Choi GH, Choi SH et al. Liver resection for Bismuth type I and type II hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2013;37(4):829-37.
33. Tan JW, Hu BS, Chu YJ et al. One-stage resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma with high hilar resection and parenchyma-preserving strategies: a cohort study. *World J Surg.* 2013;37(3):614-21.
34. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K et al. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg.* 1999;230(5):663-71.
35. Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M et al. What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer.* 1997;79(1):26-34.
36. Johnson SR, Kelly BS, Pennington LJ et al. A single center experience with extrahepatic cholangiocarcinomas. *Surgery.* 2001;130(4):584-90.
37. Matsumoto N, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T et al. Role of anatomical right hepatic trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2014;101(3):261-8.
38. Esaki M, Shimada K, Nara S et al. Left hepatic trisectionectomy for advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2013;100(6):801-7.
39. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches. *JAMA Surg.* 2020;155(9):823-31.
40. 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;30(16):1934-40.
41. Ebata T, Hirano S, Konishi M et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):192-202.
42. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2019;37(8):658-67.
43. 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;20(5):663-73.
44. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH et al; BILCAP study group. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized phase III BILCAP study. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2048-57.
45. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2617-22.
46. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J et al; ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-40.
47. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer.* 2007;96:896-902.
48. Valle JW, Wasan HS, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med.* 2010;362:1273-81.
49. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer.* 2010;103:469-74.
50. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2019;123:162-70.
51. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1069-86.
52. Oh DY, Ruth He A, Qin S et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVID0a2200015.
53. Briau B, Dahan L, De Rycke Y et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: a large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer.* 2015;121(18):3290-7.

54. Valle JW, Lamarca A, Goyal L et al. New horizons for precision Medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(9):943-62.
55. Dumbrava EEI, Balaji K, Raghav K et al. Targeting ERBB2 (HER2) amplification identified by next-generation sequencing in patients with advanced or metastatic solid tumors beyond conventional indications. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:PO.18.00345.
56. Mody K, Jain P, El-Refaï SM et al. Clinical, genomic, and transcriptomic data profiling of biliary tract cancer reveals subtype-specific immune signatures. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100510.
57. 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;21(5):671-84.
58. Makawita S, Borad MJ, Carapeto F et al. IDH1 and IDH2 driven intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC): a comprehensive genomic and immune profiling study. *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl.15):4009.
59. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1669-77.
60. Abou-Alfa GK, Macarulla M, Javle M et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl.5):V872-V873.
61. 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;378(8):731-9.
62. Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(5):797-803.
63. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234.
64. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1290-300.
65. 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 6

Tumor do estroma gastrointestinal (GIST)

Anne Caroline Teixeira Cavalcanti Furtado
Emílio Carlos de Arruda Lacerda
Glauco Costa Silveira
Igor Lemos Duarte

1. Introdução

O tumor do estroma gastrointestinal (GIST) constitui uma neoplasia rara do trato gastrointestinal quando comparada às neoplasias epiteliais. São tumores malignos de origem mesenquimal, derivados de precursores das células intersticiais de Cajal do complexo mioentérico, responsáveis pela motilidade intestinal¹.

Os GISTs pertencem à família dos sarcomas de partes moles, compondo um grupo heterogêneo de tumores que inclui uma variedade de entidades moleculares com mutações oncogênicas diversas, principalmente no receptor de tirosina-quinase KIT ou PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*), presentes no tecido normal e naqueles mutados no GIST, resultando em ganho de função necessária para desenvolver o fenótipo tumoral. Cada subtipo tem comportamento clínico e tratamento distintos entre si².

2. Epidemiologia

O GIST foi considerado como neoplasia maligna pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, independentemente do tamanho, da localização e do índice mitótico. É um câncer raro que corresponde a 1% dos tumores gastrointestinais, com uma incidência levemente maior no sexo masculino e entre 60 a 65 anos de idade, sem fatores de risco ambientais identificados até o momento¹. A incidência de GIST apresentou aumento significativo ao longo da última década, provavelmente em decorrência da evolução nos métodos diagnósticos³.

3. Patologia

O passo essencial para o entendimento dessa doença foi o reconhecimento da semelhança das células do GIST com as células intersticiais de Cajal. Estas formam uma rede celular na parede do trato gastrointestinal com função de marcapasso regulador do peristaltismo da musculatura lisa das alças intestinais e do estômago, integrando o sistema de nervos autonômicos com o músculo liso. A expressão do proto-oncogene KIT é fundamental no desenvolvimento e na ativação desse sistema de marcapasso, sendo responsável pela presença do receptor transmembrana KIT (CD117). O CD117 é um receptor de tirosina-quinase ativado pelo ligante *stem cell factor*⁴.

Em 1998, Hirota *et al* demonstraram que o GIST possui mutação no proto-oncogene do receptor de tirosina-quinase KIT, levando à ativação permanente do receptor, independentemente da presença do ligante. Na maioria dos casos em que não se identificam mutações no KIT, encontram-se mutações no PDGFRA. Assim como o KIT, o PDGFRA é um receptor tirosina-quinase, sendo que a sua mutação também confere atividade constitutiva do receptor capaz de desenvolver o fenótipo de GIST⁵.

O diagnóstico histopatológico de GIST é realizado com base na morfologia e na imuno-histoquímica. Quanto à morfologia, existem três principais subtipos: o mais comum, responsável por 70%, é o de células fusiformes, seguido pelo epitelióide (20%-25%) e, por fim, o subtipo misto. A análise imuno-histoquímica demonstra positividade no CD117 (95%), DOG1 (97%), CD34 (60%-70%), actina do músculo liso (30%-40%), proteína S-100 (5%), desmina ou queratina (1%-2%). Vale salientar que cerca de 5% dos casos de GIST são negativos para CD117. Nesses casos, deve ser considerada análise da mutação do KIT e do PDGFRA⁶.

4. Subtipos moleculares

O GIST apresenta mutações primárias e constitutivas localizadas no cromossomo 4q12, exclusivamente no proto-oncogene KIT (~80%) ou no PDGFRA (5%)^{5,7}. Aproximadamente 15% a 20% dos casos que não apresentam mutações em nenhum desses genes são chamados de *wild type* (selvagem). Esse é um grupo heterogêneo que pode ter mutações na succinato desidrogenase (SDHs), no NF-1, no BRAF ou MEK e até fusões acionáveis, como NTRK3 e FGFR1^{8,9}. A avaliação do estado mutacional é feita usando técnicas de sequenciamento de DNA e deve ser solicitada em todos os pacientes recém-diagnosticados, pois a resposta clínica à terapia sistêmica se correlaciona com o genótipo tumoral.

As mutações mais frequentes no KIT são observadas nos éxons 11 e 9 que, juntos, correspondem a 70%. A segunda mutação mais comum é no PDGFRA, mais comumente no éxon 18, principalmente a mutação do D842V⁹. O tipo de mutação está associado à sobrevida global (SG) dos pacientes, independentemente do tamanho e do índice mitótico. A mutação do éxon 11 está associada a pior prognóstico quando comparada à mutação no éxon 9 e PDGFRA. Em compensação, a resposta terapêutica aos inibidores tirosina-quinase também está associada ao tipo de mutação observada no GIST, alterando, portanto, a história natural da doença. Todas as mutações associadas ao KIT apresentam sensibilidade, em graus diferentes, ao mesilato de imatinibe, principal droga utilizada no tratamento do GIST. Já a mutação do PDGFRA, mais especificamente do D842V, é substancialmente resistente ao imatinibe¹⁰.

5. Manifestações clínicas

Tradicionalmente, o GIST apresenta uma velocidade lenta de crescimento e, por conseguinte, um longo intervalo entre o desenvolvimento inicial da doença e o aparecimento de sintomas. Como ocorre em todo o trato gastrointestinal, do esôfago ao ânus, os sintomas também dependem da localização. Por exemplo: GISTs envolvendo o trato gastrointestinal superior (estômago, intestino delgado ou esôfago) podem apresentar sangramento, disfagia ou icterícia obstrutiva, enquanto aqueles envolvendo o cólon ou o reto podem apresentar constipação, obstrução ou retenção urinária em homens (devido a um tumor retal adjacente à próstata)¹¹.

Quanto à localização, o mais comum é o acometimento gástrico (40%-70%) seguido pelo intestino delgado (20%-40%)¹². Metástases, em especial para fígado ou peritônio, estão presentes no diagnóstico em 10% a 20% dos casos. Metástases linfonodais são extremamente raras¹².

6. Diagnóstico

Biópsia pré-operatória não é necessária para lesões ressecáveis, mas deve ser realizada em pacientes com doença metastática ou naqueles candidatos a tratamento neoadjuvante. Alguns dados sugerem que pequenas lesões da cápsula tumoral têm pouco impacto, ao contrário de grandes rupturas tumorais².

Estadiamento e classificação de risco

O índice mitótico, o tamanho do tumor e a localização são fatores prognósticos importantes (tumores gástricos têm prognóstico melhor do que os intestinais e retais). Ruptura tumoral é um fator prognóstico adicional e deve ser lembrado, independentemente se aconteceu antes ou durante a cirurgia. O status mutacional não foi incorporado em nenhuma classificação de risco até o momento, apesar de alguns genótipos apresentarem uma evolução distinta e, sobretudo, GISTs sem as mutações típicas têm apresentação clínica peculiar. Entre os GISTs mutados, aqueles com mutação do PDGFRA correspondente a D842V geralmente estão associados a melhor prognóstico, ao contrário das deleções no éxon 11 do KIT, que se associam a maior risco de recidiva¹¹.

O estadiamento pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela Union for International Cancer Control (UICC) são raramente utilizados. Vários esquemas de estratificação validados para estimar o risco de recorrência após cirurgia estão disponíveis e exemplificados na tabela 1. Esses métodos são equivalentes, podendo ser possível consultar outro esquema quando o diâmetro do tumor ou a contagem mitótica estiver próxima do valor de corte¹¹.

Tabela 1. Características do tumor primário¹³

Características do tumor primário		Sítio do tumor primário e % de sobrevida livre de progressão em longo prazo			
Tamanho (cm)	Atividade mitótica (mitoses por 50CGA, equivalente a 5mm ²)	Estômago	Jejuno/íleo	Duodeno	Reto
< 2	≤ 5	100	100	100	100
> 2 e ≤ 5	≤ 5	98,1	95,7	91,7	91,5
> 5 e ≤ 10	≤ 5	96,4	76	66	43
> 10	≤ 5	88	48	66	43
< 2	> 5	100	50	-	46
> 2 e ≤ 5	> 5	84	27	50	48
> 5 e ≤ 10	> 5	45	15	14	29
> 10	> 5	14	10	14	29

Os exames de estadiamento devem se basear no maior risco de acometimento do fígado e do peritônio. Tomografia computadorizada com triplo contraste (oral, venoso e por enema) é o método de escolha para estadiamento e seguimento. A ressonância magnética de abdômen e pelve pode ser uma alternativa. Exames do tórax e laboratoriais devem ser realizados em pacientes ao diagnóstico. Deve-se ponderar o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com FDG apenas naqueles com doença localmente avançada e/ou irresssecável. O PET-CT com FDG também pode ser útil para avaliação precoce de resposta terapêutica, por meio da redução da captação ou quando a cirurgia da doença metastática é considerada^{2,11,14}.

7. Tratamento cirúrgico

Aproximadamente 60% dos pacientes com GIST localizados são curados com cirurgia. O objetivo é ressecar completamente o GIST macroscópica e microscopicamente, sem romper a cápsula tumoral¹⁵. A SG em cinco anos dos pacientes submetidos à ressecção completa de GIST localizado varia de 50% a 65%. Nos pacientes com doença localmente avançada, a sobrevida em cinco anos pode chegar a 35% após ressecção completa. A despeito disso, 40% a 90% de todos os GISTs operados sofrem recorrência local ou à distância¹⁶.

Tumores menores que 2cm

Não há consenso sobre o manejo de GISTs menores que 2cm; as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), da European Society for Medical Oncology (ESMO) e do Canadian Advisory Committee on GIST diferem. A história natural dos GISTs pequenos, incluindo sua taxa de crescimento e potencial metastático, permanece desconhecida. Embora possam ser acompanhados endoscopicamente até que cresçam ou se tornem sintomáticos, a rotina ideal de acompanhamento e os riscos dessa estratégia são incertos. A ressecção endoscópica é relatada, mas permanece controversa devido ao risco de margens comprometidas, extravasamento tumoral e perfuração.

Como os GISTs são submucosos, a técnica padrão de ressecção endoscópica não necessariamente se estende profundamente o suficiente no tecido submucoso para garantir a remoção de todo o tecido profundo. Uma abordagem algorítmica para o gerenciamento de GISTs gástricos com base no tamanho e na aparência da ultrassonografia endoscópica foi proposta e adotada pelo NCCN, mas não é utilizada para aqueles em outros locais. Quando a avaliação endoscópica não é possível, a excisão é a abordagem padrão.

Se a morbidade cirúrgica for inaceitável, a vigilância clínica pode ser aceitável. Quando esse é o método de escolha, faltam evidências científicas que definam um protocolo ideal de acompanhamento. A abordagem recomendada pela ESMO é realizar uma avaliação em curto prazo (por exemplo, em três meses) e, se houver ausência de crescimento, o intervalo pode ser aumentado. No caso de lesões retais, a ESMO contraindica a vigilância e recomenda a ressecção cirúrgica, pois o risco de progressão é maior e o prognóstico é significativamente pior^{2,14,17}.

Tumores maiores de 2cm

Na presença de GISTs ressecáveis, a única opção de tratamento com intuito curativo é a cirurgia. Nesses casos, não é recomendada a realização de biópsia pré-operatória pelo risco de hemorragia e disseminação peritoneal da doença ao romper a cápsula tumoral. A biópsia é realizada em pacientes com doença inicialmente ir-ressecável ou metastática por meio da ressecção de um pequeno fragmento (*core biopsy*). A amostra tumoral deve ser fixada em solução de formalina tamponada a 4% (não deve ser utilizado fixador de Bouin, pois impede a análise molecular)¹⁸.

A ressecção cirúrgica do GIST deve englobar a cápsula, sendo ressecado em bloco, com objetivo de atingir margem microscópica negativa. A linfadenectomia locorregional é dispensável, já que a disseminação linfonodal é rara. Caso a cirurgia seja microscopicamente positiva, não há indicação de ampliação cirúrgica de rotina. Além disso, a margem microscopicamente comprometida não deve ser fator determinante para terapia adjuvante¹⁵.

Em pacientes sujeitos à morbidade excessiva ou perda de função orgânica como consequência de cirurgia ampla, pode-se considerar o tratamento neoadjuvante com o inibidor de KIT e PDGFRA, chamado imatinibe. A duração ideal do imatinibe neoadjuvante é desconhecida, mas geralmente é administrado por seis a 12 meses para permitir a redução máxima, definida como ausência de redução em duas tomografias consecutivas, realizadas a cada três meses. O imatinibe é continuado até a cirurgia e deve ser retomado no pós-operatório visando a completar três anos de tratamento quando o risco de recorrência é substancial².

Doença metastática

Os locais mais comuns de metástases no GIST são o fígado e o peritônio e aproximadamente 25% a 30% dos pacientes apresentam doença metastática potencialmente ressecável. Mesmo assim, a cirurgia raramente é a primeira opção terapêutica em um paciente com GIST metastático, a não ser na presença de sangramento incontrolável, dor intensa e/ou obstrução intestinal. Todos os outros pacientes são tratados inicialmente com um inibidor de tirosina-quinase (TKI) caso tenham mutação no KIT ou no PDGFRA. Embora os TKIs controlem o

crescimento tumoral em mais de 80% dos pacientes, respostas completas são raramente alcançadas. Além disso, a maioria dos pacientes que inicialmente responde ao imatinibe acaba adquirindo resistência por meio de mutações adicionais no gene KIT. O tempo médio de progressão é de aproximadamente dois anos¹⁹⁻²¹.

As taxas de resposta ao sunitinibe na segunda linha e ao regorafenibe na terceira linha são baixas e menos duradouras. Por esses motivos, há um racional para a cirurgia na doença metastática. Os objetivos da metastasectomia são remover a doença antes que a resistência secundária se desenvolva e interromper a progressão, eliminando os clones resistentes¹⁹⁻²¹.

A eficácia da metastasectomia em prolongar a sobrevida global é incerta. Na ausência de estudos randomizados, estudos retrospectivos documentam o controle da doença em longo prazo e maior SG para pacientes selecionados com doença metastática limitada que se submetem à metastasectomia. Em geral, a ressecção parece beneficiar os pacientes responsivos (ou seja, aqueles que têm uma resposta parcial, doença estável ou progressão focal e, possivelmente, aqueles com locais isolados de progressão), mas tem pouco a oferecer aos que apresentam progressão generalizada ou multifocal da doença enquanto recebem um TKI¹⁹⁻²¹.

Os resultados da ressecção cirúrgica em pacientes metastáticos são influenciados pela resposta à terapia sistêmica. Aqueles que apresentam doença estável ou resposta objetiva ao imatinibe apresentam SLP mais longa (mediana de 30 a 36 meses). Para os pacientes que apresentam progressão unifocal da doença, a cirurgia alcançou SLP mediana de 11 meses, em comparação àqueles que receberam tratamento de segunda linha com sunitinibe, com SLP mediana de 6,8 meses^{18,22,23}. Por fim, vale salientar que a ressecção, mesmo que completa, não elimina a necessidade de tratamento continuado com TKI. A SLP é significativamente menor em pacientes que descontinuam o tratamento em comparação com aqueles que continuam a droga após a ressecção.

8. Tratamento farmacológico

Adjuvante

Antes do advento do imatinibe, a SG dos pacientes portadores de GIST submetidos à ressecção cirúrgica era de 54% em cinco anos²⁴. No entanto, agora sabemos que 70% dos pacientes com GIST maior ou igual a 3cm serão curados apenas com cirurgia, com base no estudo de fase III ACOSOG Z9001. Esse estudo estabeleceu que um ano de imatinibe adjuvante aumenta a sobrevida livre de recorrência, levando à aprovação para uso. No entanto, a taxa de recorrência do tumor aumentou significativamente após a interrupção da droga no primeiro ano²⁵.

O estudo de fase III SSG XVIII demonstrou que a sobrevida livre de recorrência foi maior após três anos de imatinibe adjuvante em comparação a um ano. Além disso, esse estudo mostrou ganho de SG, estabelecendo o padrão de tratamento adjuvante atual²⁶. O estudo PERSIST-5, de fase II, avaliou o uso de imatinibe adjuvante por cinco anos e evidenciou que nenhum paciente com mutação sensível ao imatinibe desenvolveu recorrência do tumor enquanto estavam usando o medicamento. No entanto, a terapia foi descontinuada em metade dos pacientes por toxicidades em comparação a 26% que receberam três anos de imatinibe²⁷.

É improvável que GISTs com mutação PDGFRA D842V ou sem mutação KIT se beneficiem do imatinibe adjuvante. Pacientes com mutação do éxon 9 do KIT são geralmente tratados com doses mais altas de imatinibe (800mg ao dia) com base nos dados de GIST metastático, mas sem dados prospectivos no cenário adjuvante².

Neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante é geralmente indicado na presença de tumores posicionados em localizações de difícil ressecção, tais como junção esofagogástrica ou reto, e de tumores volumosos (acima de 10cm) que necessitariam de cirurgia extensa e mórbida. Após início da terapia, a ASCO recomenda avaliação de resposta por meio de tomografia em três semanas. Caso tenha obtido resposta, exames de imagem deverão ser repetidos em quatro meses e encaminhados à cirurgia entre seis e nove meses. Se a resposta não for obtida satisfatoriamente, deve ser realizada avaliação de outras mutações que não conferem sensibilidade ao imatinibe. Apesar de existirem alguns estudos demonstrando a segurança do tratamento neoadjuvante, o benefício em aumento de ressecções R0 não foi demonstrado. No entanto, é sabido que a redução da vascularização e do tamanho tumoral facilita a ressecção cirúrgica e a preservação do tecido normal¹⁸.

Seguimento

As diretrizes do NCCN recomendam anamnese, exame físico e tomografia computadorizada do abdômen total a cada três a seis meses por cinco anos e depois anualmente¹⁴.

Doença metastática

Os GISTs são geralmente resistentes à quimioterapia convencional. A sobrevida ao GIST metastático melhorou muito desde 2002, quando o US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o mesilato de imatinibe²⁸. Esse é o tratamento padrão para pacientes com doença localmente avançada, inoperável e metastática, incluindo aqueles submetidos à terapia adjuvante e que não apresentaram progressão de doença em vigência do uso da droga. A dose inicial é de 400mg ao dia,

exceto para pacientes com mutação no éxon 9 do KIT que apresentam melhor taxa de resposta e SLP com doses mais altas (800mg ao dia)^{29,30}.

Pacientes portadores de GIST com mutação D842V do éxon 18 do PDGFRA são, em geral, resistentes ao imatinibe. Foram demonstradas sensibilidade e resposta com o uso de avapritinibe, que é uma medicação-alvo para essa mutação. O avapritinibe demonstrou taxa de resposta superior a 90%, com duração de resposta de 70% em um ano. *Mutações de PDGFRA* diferentes do éxon 18 D842V são sensíveis ao imatinibe e, portanto, são mais bem tratadas com esse agente. GISTs com KIT e PDGFRA do tipo selvagem não têm alternativa terapêutica padrão eficaz. Portanto, as opções de ensaios clínicos devem sempre ser consideradas³⁰.

Para os casos refratários ao imatinibe na primeira linha, existe a aprovação de três drogas, também inibidores de tirosina-quinase, que podem ser usadas nos cenários de doença em progressão: sunitinibe, regorafenibe e ripretinibe¹⁸. O conhecimento do perfil molecular no GIST é importante porque fornece informações prognósticas, mas também orienta a seleção terapêutica.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Soft tissue and bone tumours: WHO classification of tumours. 5ª ed. 2020.
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021;32(11):1348-65.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003;54(1):3-24.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 1998;152(5):1259-69.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-80.
6. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813-25.
7. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708-10.
8. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):922-8.
9. Schaefer IM, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is new in gastrointestinal stromal tumor? *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):259-67.
10. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4342-9.
11. Mehren M von, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):136-43.
12. Blay JY, Kang YK, Nishida T et al. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):22.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
14. von Mehren M, Kane JM, Agulnik M et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):815-33.
15. Lee SY, Goh BKP, Sadot E et al. Surgical strategy and outcomes in duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):202-10.
16. Karakousis GC, Singer S, Zheng J et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1599-605.
17. Blackstein ME, Blay JY, Corless C et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):157-63.

18. Schaefer I-M, DeMatteo RP, Serrano C. The GIST of advances in treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2022;42(42):1-15.
19. Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ et al. Cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors treated with tyrosine kinase inhibitors: a 2-institutional analysis. *Ann Surg.* 2018;268(2):296-302.
20. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007;245(3):347-52.
21. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2325-31.
22. Joensuu H, Dematteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annu Rev Med.* 2012;63:247-58.
23. Etherington MS, DeMatteo RP. Tailored management of primary gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 2019;125(13):2164-71.
24. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-8.
25. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1563-70.
26. 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.
27. 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-e184060.
28. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472-80.
29. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):626-32.
30. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364(9440):1127-34.



CAPÍTULO 7

Neoplasias neuroendócrinas

*Aline Chaves Andrade
Fernanda Cesar Oliveira
Claudia Ottaiano Rodrigues Frota*

1. Introdução

Neoplasias neuroendócrinas (NNEs) são um grupo de tumores raros e heterogêneos que possuem diferenciação neuroendócrina. Podem se originar em qualquer órgão com manifestações e prognósticos diversos. As NNEs descritas neste capítulo são as gastroenteropancreáticas (NNEs GEP)^{1,2}.

As taxas de incidência de NNEs GEP estão aumentando constantemente na América do Norte, na Ásia e na Europa, embora esse aumento pareça ser maior na América do Norte. No Brasil, não é diferente, porém, as estatísticas brasileiras não separam os tumores por subtipo histológico e, sim, pelo órgão de origem, não havendo estimativas epidemiológicas para NNEs em nosso país. Por esse motivo, existe a necessidade de melhorar constantemente o conhecimento dessa doença^{1,2}.

Como classificar as NNEs:

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

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2019, é semelhante à antiga. Porém, uma nova categoria foi gerada: a de tumores neuroendócrinos (TNEs) bem diferenciados grau 3 (antes chamados de tumores carcinoides). Os pouco diferenciados são chamados hoje de carcinomas neuroendócrinos (CNEs). A distinção entre TNEs e CNEs com grandes células (CNEGC) e pequenas células (CNEPC) consiste em diferentes características morfológicas^{1,3}.

TNEs bem diferenciados de grau 3 (G3) possuem em um único tumor componentes de baixo e de alto graus. Tumores mistos, nos quais cada componente (neuroendócrino e não neuroendócrino) representa mais de 30% das células tumorais, são denominados MiNENs (*mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm*). Antes, todos os TNEs G3 faziam parte de um mesmo grupo. Porém, como os TNEs G3 costumam ter Ki-67 abaixo de 55%, eles têm comportamento mais parecido com TNEs de grau 2 (G2). Já os CNEs costumam ter Ki-67 acima de 70%, com comportamento e alterações genéticas distintas⁴.

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

Categorias	Diferenciação	Grau	Índice (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
CNEPC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNEGC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
MiNEM	Bem ou pobremente diferenciado	Variável	Variável	Variável

CGA = campos de grande aumento; TNE = tumor neuroendócrino; CNEPC = carcinoma neuroendócrino de pequenas células; CNEGC: carcinoma neuroendócrino de grandes células; MiNEM = *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm*

Os TNEs GEP (TNE-GEPs) são subgrupados em TNE-GI (gastrointestinal) e TNE-P (pancreático) e possuem comportamento diferente de acordo com o sítio de origem. Os primários de cólon possuem prognóstico pior, enquanto os

primários de pâncreas respondem melhor à terapia citotóxica⁵. Pouco usada, ainda há a classificação embriológica, que inclui: os tumores de *foregut* (origem nos pulmões, esôfago, estômago, pâncreas, vesícula biliar e duodeno); tumores de *midgut* (encontrados no intestino delgado, apêndice e cólon direito) e tumores de *hindgut* (origem no cólon, exceto proximal, e reto)⁵. Para NNEs, usa-se pouco a classificação de American Joint Committee on Cancer (AJCC), que estadia tumores de acordo com o sítio de origem e possui valor prognóstico.

Os TNEs funcionais são definidos com base na presença de sintomas clínicos devido à quantidade de hormônio secretado pelo tumor. A síndrome carcinoide clássica é caracterizada por *flushing* cutâneo, diarreia e broncoespasmo. Aproximadamente 30% dos TNEs de intestino delgado com metástases hepáticas são funcionantes. Os TNEs pancreáticos funcionantes (secretores de hormônios) são classificados de acordo com o hormônio predominante que secretam e a síndrome clínica resultante, como, por exemplo: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma e somatostatina. A imuno-histoquímica não é critério definidor para a classificação do tumor. Por exemplo: se um tumor tem marcação para gastrina, mas não produz sintomas da síndrome de Zollinger-Ellison, não deve ser considerado um gastrinoma^{3,4}.

2. TNEs bem diferenciados

Tratamento cirúrgico da doença localizada

A ressecção cirúrgica com intenção curativa é o tratamento de escolha para os TNEs G1 e G2 localizados. Antes da abordagem cirúrgica, deve-se definir se o TNE é funcionante ou não funcionante. Caso existam sintomas relacionados a TNE funcionante, os mesmos devem ser manejados antes da cirurgia.

Diante do risco aumentado de acometimento linfonodal nos TNE-P maiores que 2cm, a duodenopancreatectomia ou pancreatectomia distal com linfadenectomia é recomendada. No caso de TNEs-P bem diferenciados não funcionantes e menores que 2cm, particularmente os G1, pode-se realizar acompanhamento em detrimento da abordagem cirúrgica imediata⁶.

Esses pacientes devem ser atenciosamente acompanhados com imagens a cada seis meses⁷. Em todos os TNEs-P funcionantes, a abordagem cirúrgica é indicada independentemente do tamanho ou do grau de diferenciação. A enucleação é uma alternativa em casos selecionados, em especial nos casos de TNEs-P funcionantes menores que 2cm, como os insulinomas.

Nos TNEs de origem em *midgut*, que incluem jejuno, íleo, apêndice, ceco e cólon ascendente, a ressecção do tumor primário deve ser associada à dissecação

linfonodal mesentérica sistemática (ao menos de oito linfonodos é desejável)⁸. Considerando o aspecto multifocal desses tumores, todo o intestino delgado deve ser avaliado por palpação no intraoperatório.

Os TNEs apendiculares geralmente são diagnosticados acidentalmente após apendicectomia. As indicações para hemicolectomia direita são baseadas principalmente em parâmetros, como tamanho do tumor, localização, invasão mesoapendicular e infiltração linfovascular⁸⁻¹¹. Tumores menores que 1cm são tratados com apendicectomia, desde que as margens sejam negativas. Tumores maiores que 2cm devem ser encaminhados para hemicolectomia direita.

Há divergência no tratamento dos tumores entre 1cm e 2cm. As diretrizes disponíveis são baseadas em evidências escassas, inferidas por estudos pequenos, retrospectivos e de instituição única, resultando por vezes em recomendações discordantes⁸⁻¹¹. Apesar de a maioria dos casos ter menos de 2cm de tamanho, uma proporção relativamente alta de casos é diagnosticada, mesmo quando incidental, como estágio pT3, devido à frequente ocorrência de invasão além da parede muscular¹².

Segundo estudo multicêntrico italiano, tamanho do tumor maior que 15mm, de grau 2 e com presença de infiltração linfovascular são fatores independentes associados às metástases nodais nos TNEs apendiculares. A presença de uma ou mais dessas características deve ser considerada uma indicação de radicalização oncológica. Embora esses resultados representem o maior estudo atualmente disponível, a validação prospectiva ainda é necessária¹³. Estudo retrospectivo recente, com seguimento de 13 anos, avaliou TNEs de apêndice entre 1cm e 2cm e concluiu que, apesar do achado de acometimento linfonodal em 20% dos pacientes submetidos à hemicolectomia direita, a sobrevida global foi semelhante entre os grupos submetidos à apendicectomia e à hemicolectomia direita¹⁴.

Nos pacientes com TNE em reto menores que 1cm e ressecados com margens livres acidentalmente em colonoscopia, nenhum tratamento adicional é recomendado^{11,15,16}. Nos casos de margem indeterminada em TNE G1, sugere-se apenas endoscopia de controle dentro de seis a 12 meses¹¹. Caso a ecoendoscopia revele tumores T1 ou menores que 1cm, a ressecção transanal ou endoscópica deve ser realizada^{11,15,16}. Nos tumores entre 1cm e 2cm confinados à mucosa e à submucosa, o tratamento deve ser individualizado, baseado na presença de fatores de risco, como invasão linfovascular e índice mitótico^{11,16,17}. Em todos os outros casos, é sugerida abordagem cirúrgica visando à ressecção do tumor primário com margens livres.

Tratamento adjuvante

Atualmente, não há evidência na literatura de benefício de tratamento sistêmico nos pacientes com TNE após abordagem cirúrgica com ressecção completa, tanto em casos de doença localizada como metastática.

Tratamento cirúrgico do tumor primário na doença metastática

Nos pacientes com doença metastática sintomática, a abordagem cirúrgica do tumor primário pode ser considerada. Principalmente nos pacientes com TNEs originários do *midgut* que apresentem risco de obstrução, essa estratégia deve ser avaliada, apesar de ainda não ser consensual o melhor momento para tal (preventiva antes dos sintomas ou terapêutica mediante sinais de complicações e sintomas locais)¹⁸.

Abordagem de lesões hepáticas no cenário metastático

Não há estudos que orientam o sequenciamento das diferentes abordagens das lesões metastáticas. Além de metástases linfonodais locorregionais, metástases hepáticas são comuns na história natural dos TNEs e são a causa predominante de mortalidade nesses pacientes. Portanto, abordagens sistêmicas e regionais, como ressecção hepática, radiofrequência ou ablação por micro-ondas, e embolização arterial hepática ou quimioembolização são frequentemente usadas para controlar a doença. Ultrassom intraoperatório deve ser realizado para estadiamento das lesões hepáticas¹⁰.

Doença ressecável

• Critérios oncológicos de ressecabilidade

Devemos avaliar a presença e a extensão da doença intra e extra-hepática. Pacientes portadores de doença extra-hepática limitada passível de ressecção cirúrgica ou com expectativas razoáveis de controle em longo prazo com demais terapias podem ser considerados para ressecção hepática.

Pacientes com progressão significativa de doença metastática (crescimento em mais de três metástases hepáticas existentes e/ou desenvolvimento de múltiplas novas lesões) durante o tratamento pré-operatório devem, idealmente, ter a ressecção cirúrgica adiada até alcançar o controle da doença com outros tratamentos¹⁹⁻²². A presença de carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado também costuma ser uma contraindicação à ressecção¹⁹⁻²².

• Critérios técnicos de ressecabilidade

O objetivo é alcançar margens negativas. Devemos manter pelo menos dois segmentos hepáticos contíguos e seus pedículos vasculares, e drenagem biliar e venosa. A manutenção do volume hepático remanescente adequado é de pelo menos 20% a 40%, na ausência de áreas potencialmente isquêmicas, e, principalmente, com função do fígado preservada²³.

Combinar terapias adicionais ao procedimento cirúrgico, como a associação de tratamento sistêmico ou local, embolização da veia porta e ablação por

radiofrequência, promove melhores resultados. Essa combinação leva à excisão hepática em lesões anteriormente ineleáveis, ou seja, aumenta a taxa de ressecabilidade, tanto por ablação por radiofrequência como por tratamentos sistêmicos neoadjuvantes. A técnica de embolização da veia porta promove hipertrofia do fígado contralateral, podendo, com isso, prevenir insuficiência hepática²⁴⁻²⁷.

Nos pacientes com TNE-P e doença metastática hepática exclusiva, a ressecção cirúrgica das metástases associada à ressecção do tumor primário trouxe sobrevida global (SG) em cinco anos acima de 40%, conforme reportado em metanálise²⁸.

• Transplante hepático

O transplante hepático pode ter potencial curativo nos TNEs bem diferenciados G1 e G2, especialmente nos pacientes com Ki-67 inferior a 10%, com doença estável nos últimos seis meses e ausência de metástases extra-hepáticas. A ressecção do tumor primário deve ocorrer antes do transplante^{8,29}.

Doença predominantemente hepática irresssecável

• Cirurgia

A cirurgia de citorredução é indicada para TNEs funcionais. O ideal é ressecar mais de 90% da área tumoral, embora um método preciso de avaliação desses 90% de *debulking* não exista. O objetivo é reduzir sintomas não controlados com terapias prévias, como terapia sistêmica e/ou locorregional. As séries mostram baixas taxas de recorrência da doença hepática em cinco anos em caso de doença indolente^{19-22,30}. Já a citorredução da doença metastática extra-hepática não é recomendada.

Para pacientes com síndrome carcinoide, o octreotídeo de ação rápida deve estar prontamente disponível durante qualquer procedimento cirúrgico para profilaxia de crise carcinoide, o que demanda envolvimento multidisciplinar, com participação dos anestesiológicos⁷.

• Ablação

As terapias ablativas podem ser usadas isoladamente (como tratamento primário para metástases hepáticas) ou como adjuvantes da ressecção cirúrgica para atingir cirurgia R0. A técnica de ablação mais comumente usada é a ablação por radiofrequência (RFA), mas outras modalidades, incluindo crioablação e ablação por micro-ondas, podem ser utilizadas.

As ablações podem ser realizadas por via percutânea, laparoscópica ou durante laparotomia, com menor morbidade que a ressecção hepática ou a embolização da artéria hepática. No entanto, como a zona de ablação é limitada, as técnicas ablativas podem ser aplicadas apenas em lesões menores (idealmente $\leq 3\text{cm}$)²⁰⁻²². Os melhores resultados podem ser alcançados em pacientes com até cinco nódulos²⁰⁻²².

A ablação por radiofrequência está associada a resposta sintomática e/ou radiológica em 70% a 80% dos pacientes com TNE, com taxa de sobrevida em cinco anos de 50%³¹.

• Embolização e quimioembolização

Tais técnicas se baseiam no princípio de que os tumores no fígado obtêm a maior parte de seu suprimento sanguíneo por meio da artéria hepática, enquanto os hepatócitos saudáveis obtêm a maior parte de seu suprimento sanguíneo pela veia porta. Em contraste com o hepatocarcinoma, a presença de doença extra-hepática não é uma contraindicação para embolização transarterial nos TNEs, especialmente para pacientes sintomáticos³².

As técnicas que envolvem embolização são: embolização transarterial (TAE), quimioembolização transarterial (TACE), DEB-TACE com esferas farmacológicas e radioembolização (TARE). Na falta de estudos controlados que comparem essas técnicas, considera-se qualquer das abordagens transarteriais como uma alternativa para controle de sintomas de pacientes com TNEs e doença hepática predominante que não são candidatos à ressecção cirúrgica.

Embora não existam estudos controlados comparando TAE *versus* TACE, prefere-se a TACE para TNEs pancreáticos, dada a sua maior sensibilidade à quimioterapia em comparação com tumores do intestino médio. Os quimioterápicos mais usados são doxorrubicina e cisplatina. Já para tumores de intestino médio (*midgut*), dá-se preferência para a TAE.

Os eventos adversos mais comuns pós-TAE e pós-TACE são: náuseas, vômitos, aumento das enzimas hepáticas, dor abdominal, febre e mielossupressão, se combinados com quimioterapia sistêmica. A febre pode persistir por até 30 dias, dependendo da extensão da necrose tumoral, também caracterizada como uma resposta inflamatória. Vale ressaltar que é permitido repetir tais procedimentos em caso de recidiva e quando inexistem contraindicações, tais como comprometimento hepático moderado, reconstrução prévia das vias biliares ou obstrução da veia porta^{33,34}.

A TARE é uma terapia transcaterter que usa 90Yttrium (ítrio-90) como o radioisótopo emissor de radiação. O ítrio-90 libera radiação beta no tecido e oferece doses de 100Gy a 300Gy, o que não seria possível por meio de radioterapia externa, devido à toxicidade hepática²⁷.

Efeitos colaterais pós-TARE podem ocorrer em até 50% dos pacientes, sendo leves em sua maioria¹⁷. Efeitos colaterais graves, como hepatite, pancreatite, colecistite e pneumonite são raros (2% a 8% dos casos). A doença hepática induzida por radiação é ainda mais rara (< 1%)³³.

A TARE é indicada também para pacientes com recorrência de doença intra-hepática nos quais as opções cirúrgicas são limitadas devido à hepatectomia prévia. Os casos devem ser selecionados (TNEs G1 e G2) e com boa reserva

hepática^{33,35}, mas alguns estudos mostram até 50% de redução dos sintomas com essa técnica³⁶⁻⁴⁰.

Tratamento sistêmico dos TNE-GEPs

• Análogos de somatostatina

Nos pacientes com TNE bem diferenciado metastático ou avançado, a terapia sistêmica pode melhorar sintomas e ter ganho na sobrevida. No entanto, nem todos os pacientes necessitarão de imediato tratamento sistêmico ao diagnóstico. A observação vigilante é uma estratégia possível em pacientes com baixo volume de doença, G1, assintomáticos e que mantenham doença estável em exames seriados a cada três meses⁴¹.

O benefício do uso de análogos de somatostatinas (SSA) em TNE bem diferenciados com Ki-67 < 10% foi demonstrado em dois estudos de fase III. Nesses estudos, pacientes metastáticos inoperáveis portadores de TNEs funcionantes ou não funcionantes derivaram benefício do uso dessas medicações. No estudo PROMID, o uso de octreotida LAR foi comparado à observação em pacientes de TNE de *midgut* bem diferenciado, sem tratamento prévio, não ressecável, havendo redução no risco de progressão de 66%. O grupo que recebeu a medicação teve uma sobrevida livre de progressão (SLP) de 14,3 meses, comparada a apenas 6 meses no grupo sem a octreotida⁴². A atualização desse estudo não mostrou ganho em SG. Entre as justificativas aventadas para a ausência de ganho de SG, está o importante volume de pacientes que realizaram *crossover*⁴³.

Octreotida e lanreotida parecem ter eficácia similar. O estudo CLARINET avaliou o benefício de lanreotida em TNE-GEPs, demonstrando ganho em SLP (33 meses no grupo que recebeu a lanreotida)⁴⁴. A confirmação da presença de receptores de somatostatina-2 no tumor por estudo PET-CT-gálio-68 antes do início do tratamento com os SSA deve ser considerada, apesar de não ser mandatória⁷.

Os efeitos colaterais mais comuns dos SSA são náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, esteatorreia e hiperglicemia⁴²⁻⁴⁴. Colelitíase é uma importante complicação dessa classe medicamentosa, podendo ser considerada colecistectomia profilática em casos de cirurgia abdominal programada ou após ocorrência de colecistite.

• Terapia-alvo nos TNEs pancreáticos

Duas classes de terapia-alvo demonstraram benefício no tratamento dos TNE-P avançados ou metastáticos: os inibidores de tirosina quinase (TKIs) e os inibidores de mTOR. Os primeiros atuam bloqueando múltiplos receptores, como VEGFR, PDGFR e KIT, entre outros, com efeito antiangiogênico. São exemplos: sunitinibe, sorafenibe, surufatinibe, pazopanibe, cabozantinibe e lenvatinibe. Os inibidores do mTOR apresentam atividade antiproliferativa e antiangiogênica, sendo representados principalmente pelo everolimus.

Nos pacientes com TNE-P avançados, o everolimus foi avaliado no estudo RADIANT-3 e mostrou significativo ganho em SLP (11 meses *versus* 4,6 meses)⁴⁵. A SG foi maior no grupo utilizando o everolimus (44 meses *versus* 37,7 meses), quando comparado ao grupo de observação, mas não houve significância estatística, provavelmente em decorrência de *crossover*⁴⁶. O everolimus deve ser utilizado com precaução em pacientes com doença pulmonar prévia, dado o risco de doença intersticial pulmonar, e em pacientes com diabetes mal controlado, dado o risco de hiperglicemias.

Um estudo multicêntrico de fase III demonstrou ganho em SLP (11,4 meses *versus* 5,5 meses) com o uso de sunitinibe comparado ao placebo. A taxa de resposta (TR) objetiva foi de 9% no grupo de sunitinibe⁴⁷. Posteriormente, foram publicados os dados de mediana de SG (38,6 meses *versus* 29,1 meses), que não obtiveram diferença estatística, provavelmente também em decorrência do *crossover* entre os grupos. O surufatinibe também foi avaliado em estudo de fase III, mostrando ganho em SLP (10,9 meses *versus* 3,7 meses)⁴⁸. Outros TKIs demonstram benefício em estudos de fase II, como, por exemplo, o lenvatinibe, que atingiu TR de 44%⁴⁹.

Assim, ambas as classes medicamentosas são opções no tratamento dos TNE-P bem diferenciados em primeira linha ou em progressão de doença após SSA, devendo a escolha ser baseada em perfil de toxicidade. O sunitinibe tem como principais efeitos colaterais: neutropenia (12%), hipertensão arterial (10%) e síndrome mão-pé (6%); enquanto o everolimus comumente apresenta estomatite (7%), anemia (6%) e hiperglicemia (5%)^{46,47}. Em pacientes com insulinooma metastático, o everolimus deve ser utilizado preferencialmente⁴¹.

• Terapia-alvo nos TNEs não pancreáticos

Nos pacientes com TNEs não pancreáticos, o uso dos inibidores de mTOR foi estabelecido no estudo RADIANT-4. Nesse estudo, pacientes com TNEs gastrointestinais ou pulmonares não funcionantes foram randomizados para receber everolimus ou placebo. Os pacientes que receberam everolimus tiveram maior SLP (11 meses *versus* 4 meses). A segurança e a eficácia do everolimus em pacientes com síndrome carcinoide está pouco estabelecido, devendo seu uso ser associado aos SSA⁵⁰.

O uso de TKIs nos pacientes com TNEs não pancreáticos pode ser considerado. O surufatinibe foi avaliado em estudo de fase III, mostrando ganho em SLP (9,2 meses *versus* 3,8 meses), com 10% de TR⁵¹. Outros estudos de fase III, analisando o benefício de TKIs nesse cenário, estão em andamento. Essa medicação não está disponível no Brasil.

• Radioisótopos

O uso de terapia com peptídeos radiomarcados com 177-lutécio-dotatate está indicado nos pacientes com TNEs com expressão positiva do receptor de somatostatina no PET-CT-gálio-68 ou na cintilografia com análogo de somatostatina.

Uma série retrospectiva com mais de 500 pacientes incluindo TNEs pancreáticos e não pancreáticos evidenciou TR de 18%, com mediana de SLP de 33 meses⁵².

Recentemente publicado, um estudo comparou 177-lutécio-dotatate com sunitinibe em 84 pacientes com TNE-P avançado. A SLP de 12 meses foi duas vezes maior no grupo tratado com 177-lutécio-dotatate, além de ter apresentado perfil de toxicidade favorável. Apesar de não haver consenso sobre a sequência de tratamento, esse estudo favorece o uso mais precoce de 177-lutécio-dotatate quando comparado ao TKI nos pacientes com TNE-P⁵³.

O tratamento com 177-lutécio-dotatate é bem tolerado, com toxicidade aguda relacionada principalmente a sintomas gastrointestinais. Mielodisplasias, leucemias, insuficiência renal e hepática são toxicidades raras. São consideradas contraindicações a essa terapia: gestação, insuficiência renal grave ou moderada e baixa reserva de medula óssea⁵⁴.

• Quimioterapia paliativa

Os TNE-P G1 e G2 são razoavelmente responsivos à quimioterapia, apesar de seu uso não ter sido avaliado em estudos de fase III. Em especial nos pacientes que necessitam de resposta clínica, a quimioterapia é uma opção terapêutica eficaz, com TR de 40% nos protocolos baseados em capecitabina e temozolamida (CAPTEM)⁵⁵. Outras opções, como capecitabina e oxaliplatina (XELOX/CAPOX), FOLFOX, dacarbazina ou estreptozocina e suas associações com 5-fluorouracil, também são consideradas válidas⁵⁶⁻⁵⁸.

A deficiência da enzima MGMT (vista por imuno-histoquímica em metade dos TNE-P e ausentes nos TNEs não pancreáticos) parece ser preditora de resposta à quimioterapia. No entanto, sua solicitação não é recomendada de rotina^{7,8,55}.

Nos pacientes portadores de TNEs não pancreáticos, o papel da quimioterapia é mais limitado, podendo ser utilizada em linhas de tratamentos mais tardias quando os outros tratamentos disponíveis já foram usados, apesar de restrita evidência para o seu uso.

3. Carcinomas neuroendócrinos

Em geral, a maioria dos carcinomas neuroendócrinos (CNEs) gastroenteropancreáticos (GEP) são pouco diferenciados, de alto grau e têm uma história natural agressiva que é frequentemente caracterizada por metástases precoces e disseminadas. Os pacientes que apresentam doença locorregional podem ser curados por terapia agressiva. No entanto, muitos recaem, com prognóstico caracteristicamente reservado.

Os CNEs GEP são raros e têm um potencial maligno muito alto e com um prognóstico ruim. Mais comumente, os CNEs surgem no esôfago e no intestino

grosso. No entanto, eles podem ocorrer em praticamente qualquer porção do trato gastrointestinal⁵⁹. Os CNEs demonstram uma proliferação sólida “semelhante a uma folha” de células tumorais, com núcleos irregulares, altas características mitóticas e menos grânulos secretores citoplasmáticos.

Até 40% dos CNEs contêm elementos de histologia não neuroendócrina. Por definição, o componente neuroendócrino tem que exceder 30% para que o tumor seja chamado de CNE. Caso contrário, é classificado como carcinoma adenoneuroendócrino misto⁶⁰. Tumores neuroendócrinos G3 constituem uma entidade molecular e biologicamente distinta dos CNEs, sendo bem diferenciados e com um prognóstico que se assemelha mais a um TNE G2 do que a um CNE^{61,62}.

Infelizmente, mais de 50% dos pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico, o que confere um prognóstico reservado⁶³. A sobrevida global mediana estimada é de 5 meses sem intervenções terapêuticas, mas pode ser estendida para 8 a 20 meses caso modalidades de tratamento sejam introduzidas^{64,65}.

Doença ressecável

A doença ressecável deve receber tratamento com cirurgia seguida de terapia adjuvante com quimioterapia, com ganho de SG baseado em estudos retrospectivos. A quimioterapia adjuvante com cisplatina ou carboplatina associada a etoposídeo ou irinotecano por quatro a seis ciclos pode ser considerada em pacientes com bom *performance status* após ressecção cirúrgica. A doença localmente avançada ou irressecável, porém não metastática, é usualmente submetida a tratamento definitivo com quimioterapia baseada em platina combinada com radioterapia^{66,67}.

Doença metastática

O tratamento recomendado são regimes de quimioterapia baseados em platina. Tanto cisplatina quanto carboplatina podem ser usadas, uma vez que os estudos não mostram diferenças relevantes entre as drogas. Tais medicações podem ser associadas ao irinotecano ou ao etoposídeo como primeira linha de tratamento paliativo. A combinação de platina e irinotecano pode levar a uma taxa de resposta de 50%. Quanto à resposta ao tratamento, os estudos são controversos quando associam Ki-67 alta à resposta à platina^{62,64,67}.

O mFOLFIRINOX é uma outra opção para tratamento de primeira linha. O 5-FU, o irinotecano e a oxaliplatina são drogas eficazes no tratamento do CNE GEP metastático. O regime triplo tem potencial, com taxa de resposta alta, e a perda de performance do paciente em segunda linha justifica o tratamento agressivo de primeira linha⁶⁸.

Referências

1. Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences? *Curr Oncol Rep*. 2021;23(4):43.
2. 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):3063-72.
3. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S et al. Digestive system tumours. In: WHO Classification of Tumours – volume 1. 5ª ed. Lyon (França): IARC; 2019.
4. Cockburn A, Rege TA. Gastrointestinal neuroendocrine lesions. In: Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology. 4ª ed. Alphen aan den Rijn (Países Baixos): Wolters Kluwer; 2017.
5. Popa O, Taban SM, Pantea S et al. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5. *Exp Ther Med*. 2021;22(4):1179.
6. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017;104(1):34-41.
7. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecanermedicscience*. 2017;11:716.
8. Pavel M, Öberg K, Falconi M et al; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-60.
9. Pape UF, Niederle B, Costa F et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52.
10. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas*. 2010;39(6):753-66.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Neuroendocrine and adrenal tumors – version 1.2024. 20 jun 2024. [Internet] Acesso em: 15 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf>.
12. Volante M, Grillo F, Massa F et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica*. 2021;113(1):19-27.
13. Brighi N, La Rosa S, Rossi G et al. Morphological factors related to nodal metastases in neuroendocrine tumors of the appendix: a multicentric retrospective study. *Ann Surg*. 2020;271(3):527-33.
14. Nesti C, Bräutigam K, Benavent M et al. Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1-2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study. *Lancet Oncol*. 2023;24(2):187-94.
15. Caplin M, Sundin A, Nilsson O et al; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88-97.
16. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139-43.
17. Chen T, Yao LQ, Xu MD et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):575-81.
18. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O et al. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):183-9.
19. Hodul P, Malafa M, Choi J et al. The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas. *Cancer Control*. 2006;13(1):61-71.
20. D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO et al. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13893-8.
21. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery*. 2006;140(6):891-7.
22. Fairweather M, Swanson R, Wang J et al. Management of neuroendocrine tumor liver metastases: long-term outcomes and prognostic factors from a large prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2319-25.
23. Adams RB, Aloia TA, Loyer E et al; Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2013;15(2):91-103.
24. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3677-83.
25. Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(6):570-80.

26. 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):644-57.
27. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2007;142(6):526-31.
28. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):17-22.
29. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg.* 2013;257(5):807-15.
30. Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ et al. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: maintaining survival and increasing the number of eligible patients. *Surgery.* 2014;156(6):1369-76.
31. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol.* 2012;2012:973946.
32. Arrese D, McNally ME, Chokshi R et al. Extrahepatic disease should not preclude transarterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(4):1114-20.
33. Kennedy A, Bester L, Salem R et al; NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37.
34. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121(8):1172-86.
35. Devic Z, Rosenberg J, Braat AJ et al. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2014;55(9):1404-10.
36. Kennedy A, Bester L, Salem R et al; NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37.
37. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3129-36.
38. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases – a systematic review. *Surg Oncol.* 2012;21(4):299-308.
39. King J, Quinn R, Glenn DM et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2008;113(5):921-9.
40. Cao CQ, Yan TD, Bester L et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(4):537-43.
41. Zhang JY, Kunz PL. Making sense of a complex disease: a practical approach to managing neuroendocrine tumors. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(4):258-64.
42. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al; PROMID Study Group. 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.
43. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C et al; PROMID Study Group. 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 (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32.
44. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-33.
45. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23.
46. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3906-13.
47. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumours. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-13.
48. Xu J, Shen L, Bai C et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1489-99.
49. Capdevila J, Fazio N, Lopez C et al. Lenvatinib in patients with advanced grade 1/2 pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: results of the phase II TALENT trial (GETNE1509). *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2304-12.
50. Yao JC, Fazio N, Singh S et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. 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.
51. Xu J, Shen L, Zhou Z et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1500-12.

52. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of 177-lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
53. Baudin E, Walter TA, Beron A et al. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177-lutetium-octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: results of the OCLURANDOM trial. *Ann Oncol*. 2022;33(suppl.7):S410-S416.
54. 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.
55. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ et al. Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1359-69.
56. Ferrarotto R, Testa L, Riechelmann RP et al. Combination of capecitabine and oxaliplatin is an effective treatment option for advanced neuroendocrine tumors. *Rare Tumors*. 2013;5(3):e35.
57. Faure M, Niccoli P, Autret A et al. Systemic chemotherapy with FOLFOX in metastatic grade 1/2 neuroendocrine cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(1):44-8.
58. Müller C, Kreissl MC, Klose S et al. Long-term treatment with streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: Case series. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(4):e28610.
59. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS et al. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2730-9.
60. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D et al. Nothing But NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
61. Tang LH, Basturk O, Sue JJ et al. A practical approach to the classification of WHO grade 3 (g3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1192-202.
62. Walter T, Tougeron D, Baudin E et al. Characteristics, prognosis and treatments of 294 patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: the FFCD-GTE national cohort. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl.15):4095.
63. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(2):163-9.
64. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120(18):2814-23.
65. Shafqat H, Ali S, Salhab M et al. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(3):294-303.
66. Bezerra JE, Riechelmann RP, Hoff PM. Poorly differentiated neuroendocrine tumors. *Neuroendocrine Tumour*. 2011. pp.157-76.
67. Ramella Munhoz R, Mendonça Rego JF, Celis Ferrari AR et al. Combination of irinotecan and a platinum agent for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Rare Tumors*. 2013;5(3):e39.
68. Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E et al. Treatment of high-grade metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma with FOLFIRINOX. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46(2):166-9.



CAPÍTULO 8

Câncer de intestino delgado

*Letícia Lima Martins
Newton Augusto Ferreira Rodrigues
Thais de Melo Passarini*

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 a 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 uma importante fração dos pacientes seja diagnosticada já com a doença avançada^{1,2}.

O duodeno é a porção mais frequentemente acometida, seguida pelo jejuno e pelo 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 subtipos 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. O perfil imuno-histoquímico varia conforme o subtipo histológico: expressão de CDX2 (86% *versus* 21%) e MUC2 (74% *versus* 23%) são mais comuns no subtipo intestinal, enquanto o MUC1 (83% *versus* 54%) é mais comumente encontrado no subtipo pancreatobiliar⁶. Do ponto de vista molecular, a avaliação genômica desses tumores demonstrou mutação de BRAF em 9% dos pacientes (destes, apenas 10% com a mutação V600E), mutações em ERBB2 ou HER-2 em aproximadamente 8%, instabilidade de microssatélites (MSI) em 8% e alta carga mutacional em 10%⁷.

A maior parte dos casos é de natureza esporádica. Entretanto, algumas síndromes genéticas, como, por exemplo, polipose adenomatosa familiar (PAF), câncer colorretal não polipoide hereditário (CCNPH), 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 de endoscopia digestiva alta, permitindo a coleta de material para confirmação histopatológica. Já lesões da porção final do íleo podem ser acessadas por colonoscopia. Há dificuldade para 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%. Suas maiores limitações são: não permitir coleta de material para confirmação patológica e ser contraindicada em lesões estenosantes pelo risco de retenção da cápsula^{1,2}.

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 localizados de duodeno, a ultrassonografia endoscópica pode auxiliar na avaliação locorregional, fornecendo mais informações sobre sua ressecabilidade e permitindo maior diferenciação

entre lesões primárias do duodeno, ampola de Vater e pâncreas, principalmente quando localmente avançadas^{1,2}.

O estadiamento à 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 sua baixa especificidade, não devem ser usados para o diagnóstico^{1,2}.

Os tumores são classificados pela 8ª edição TNM da American Joint Committee on Cancer, conforme descrito a seguir⁸.

Tabela 1. Classificação T, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição⁸

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 maior que 2cm)

Tabela 2. Classificação N, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição⁸

Linfonodos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Metástase em um ou dois linfonodos regionais
N2	Metástase em três ou mais linfonodos regionais

Tabela 3. Classificação M, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição⁸

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

Tabela 4. Classificação patológica TNM, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 8ª edição⁸

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

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 segunda porções do duodeno, a duodenopancreatectomia é a cirurgia padrão. Lesões na 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, a hemicolectomia direita é indicada. O real benefício e a extensão adequada da linfadenectomia nesses tumores permanecem incertos. As principais diretrizes sobre a patologia recomendam fortemente a linfadenectomia envolvendo no mínimo oito linfonodos para adequados estadiamento e avaliação prognóstica^{2,9}.

Tratamento adjuvante

Devido à ausência de estudos randomizados avaliando possível benefício do tratamento adjuvante para AID ressecado, 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) se encontra em andamento e busca responder qual é a melhor abordagem para pacientes submetidos à ressecção do tumor primário (fluoropirimidina associada ou não à oxaliplatina *versus* controle).

A exemplo das recomendações para tumores colorretais de estágio II de alto risco, a diretriz do NCCN para manejo de AID mais recentemente publicada favorece a quimioterapia com fluoropirimidina isolada ou em associação com a oxaliplatina

(FOLFOX, CAPOX, 5FU/LV ou capecitabina) para AID de estágio patológico II de alto risco, representado por tumores T4, margens positivas ou exúguas, tumores perforados ou amostra linfonodal insuficiente, desde que apresentem proficiência para as enzimas de reparo do DNA (pMMR) ou estabilidade de microssatélites (MSS). Apesar disso, a mesma diretriz não exclui a possibilidade de observação exclusiva nesse cenário. Para tumores de estágio IIA sem critérios de mau prognóstico ou com deficiência das enzimas de reparo do DNA (dMMR) ou instabilidade de microssatélites (MSI), seguimento exclusivo é considerada a opção aceitável².

Tumores de estágio III devem ser preferencialmente tratados com esquemas duplos de quimioterapia, associando fluoropirimidinas e oxaliplatina. Não é recomendada extrapolação dos dados do estudo IDEA em câncer de cólon, que recomenda duração mais curta de tratamento em determinados pacientes^{2,10}.

Doença irresssecável ou metastática

O tratamento cirúrgico dos pacientes com doença metastática pode ser necessário, visto que, pela localização do tumor, muitas vezes o paciente pode se apresentar com sintomas de obstrução ou sangramento, que não serão resolvidos com medidas clínicas. A ressecção de doença oligometastática passível de ressecção R0 pode ser benéfica e deve ser considerada no manejo desses casos^{11,12}. Citorredução deve ser discutida para pacientes com acometimento peritoneal de baixo volume, sobretudo quando sincrônica. Entretanto, não há estudos prospectivos que embasem o uso de quimioterapia hipotérmica intraperitoneal (HIPEC) como tratamento padrão para doença peritoneal, devendo sua discussão ser sempre individualizada^{1,2}.

Em lesões localmente avançadas, não passíveis de ressecção, pode-se considerar tratamento neoadjuvante com intenção de conversão. Pequeno estudo retrospectivo mostrou benefício para a maior parte dos pacientes expostos à quimioterapia ou à quimioradioterapia neoadjuvante, alguns deles com manutenção do benefício por tempo prolongado¹³. De maneira geral, tumores que se tornem ressecáveis ao longo do tratamento devem ter a possibilidade de cirurgia de resgate discutida em reunião multidisciplinar.

Quanto aos esquemas de quimioterapia utilizados na doença metastática, os estudos que são usados para embasar o tratamento são retrospectivos, mas sugerem que promovam benefício quando comparados a suporte clínico exclusivo. As taxas de resposta variam entre 6% e 50%, além de provável ganho em sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) (6 meses *versus* 1 mês e 9-19 meses *versus* 2-13 meses, respectivamente)¹⁴⁻¹⁶.

As maiores evidências disponíveis envolvem tratamentos baseados em fluoropirimidinas e oxaliplatina, que são esquemas amplamente utilizados em primeira linha. Estudo de fase II que avaliou CAPOX em pacientes com AID metastático

demostrou elevadas taxas de resposta (aproximadamente 50%) e mediana de SLP e de SG de 11,8 meses 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 parecidas ao CAPOX (48,5%, 7,8 meses e 15,2 meses, 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%; IC de 95%), SLP de 8,9 meses e SG de 13,4 meses¹⁹. Baseado nos resultados desse estudo e levando em consideração a menor toxicidade, o NCCN recomenda a substituição do CAPIRINOX pelo esquema FOLFOXIRI quando houver necessidade de tratamento mais intensivo. 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 incorporação do antiangiogênico 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 AID metastático ou irresssecável, a taxa de resposta encontrada foi de 42%, com duração de resposta que variou de 4,3 meses a 13,3 meses²². Baseado neste e em outros resultados com anti-PD-1 em pacientes MSI-H/dMMR, a agência regulatória americana e a Anvisa aprovaram o uso dessa droga em tal cenário²³. Cerca de 10% dos pacientes com AID metastático podem ter alta carga mutacional (TMB $\geq$ 10), que prediz maior probabilidade de resposta à imunoterapia, porém há escassez de dados que suportem seu uso⁷.

O uso de FOLFIRI em segunda linha foi avaliado em estudo de fase II que demonstrou atividade do esquema em doença metastática, tornando-o uma opção razoável após falha a esquema baseado em platina²⁴. Um 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 AID metastático ou irresssecável refratários à platina²⁵. Até o momento, não há evidência que suporte o uso de agentes anti-EGFR para esses pacientes.

É fundamental a tentativa de inclusão desses pacientes em protocolos de pesquisa clínica quando disponíveis, a fim de que tenhamos mais dados para tratar com mais assertividade essa neoplasia.

Referências

1. Bree E, Rovers KP, Stamatou D et al. The evolving management of small bowel adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 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):719-28.
7. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1546.
8. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
9. Locher C, Batumona B, Afchain P et al; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2018;50(1):15-9.
10. Grothey A, Sobrero AF, Shields A et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1177-88.
11. 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.
12. Rompoteaux 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.
13. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(2):320-4.
14. Moon YW, Rha SY, Shin SJ et al. 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.* 2019;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):1409-12.
24. Zaanan 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 9

Câncer de cólon localizado

*Mariana Vargas Gil
Roberto Gil
Gabriel Prolla*

1. Introdução

O câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo de neoplasia mais incidente em ambos os sexos no Brasil, atrás somente do câncer de próstata entre os homens e do câncer de mama entre as mulheres¹. Sua incidência é maior a partir dos 50 anos, mas houve um aumento substancial nas últimas décadas da incidência de CCR em pacientes mais jovens, principalmente no cólon esquerdo². Os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são idade maior ou igual a 50 anos, sedentarismo, obesidade, tabagismo, alto consumo de álcool, carne vermelha e processada e baixo consumo de frutas e fibras¹. Além disso, a presença de doença intestinal inflamatória³ e síndromes genéticas, como Lynch e polipose adenomatosa familiar (PAF)⁴, estão associadas como risco elevado de desenvolvimento neoplásico secundário.

O CCR se desenvolve geralmente a partir de um pólipó colônico adenomatoso, com tempo estimado de carcinogênese de dez anos⁵. Idealmente, a polipectomia

deve ser sempre realizada para diagnóstico histológico e deve haver uma programação futura da periodicidade de novos exames, exclusão de neoplasia já em curso e prevenção primária do CCR. O rastreio é recomendado pela European Society for Medical Oncology (ESMO)⁶ para pacientes de 50 a 74 anos, com dez anos de intervalo caso o exame seja normal.

A American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁷ também indica o rastreio e a incidência de CCR, sobretudo avançado, que vem caindo nos Estados Unidos graças à realização mais frequente de colonoscopia⁸, o que está relacionado ainda à queda de mortalidade por CCR, principalmente com tumores do lado direito^{9,10}. Contudo, esse é um exame invasivo e caro, o que dificulta sua adoção como estratégia populacional. Uma alternativa seria a realização de pesquisa de sangue oculto nas fezes, preferencialmente por teste imunoquímico fecal, seguido de exame endoscópico reflexo⁶, porém ainda não há um programa organizado de rastreio de CCR no Brasil. A adoção de melhores hábitos alimentares, a redução do consumo de álcool, a atividade física regular e a cessação de tabaco são medidas de baixo custo e com grande impacto e devem ser consistentemente encorajadas por todos os profissionais da Saúde.

2. Tratamento

O tratamento do câncer de cólon inicial é cirúrgico. A avaliação e o estadiamento clínico são realizados por exames laboratoriais, incluindo o antígeno carcinoembrionário (CEA), e tomografia computadorizada de tórax e de abdômen total com contraste endovenoso. A indicação de quimioterapia adjuvante é avaliada de acordo com critérios de risco e estadiamento (tabela 1).

Tabela 1. Estadiamento patológico do câncer de cólon – TNM, 8ª edição

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma envolvendo lâmina própria sem extensão para muscular da mucosa
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade o tecido pericólico
T4	Tumor invade o peritônio visceral ou órgão adjacente
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis
N0	Linfonodos regionais não acometidos
N1	Um a três linfonodos acometidos

N2	Quatro ou mais linfonodos acometidos
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástase em um ou mais órgãos à distância

T	N	M	Estádio
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1a	IVA
Qualquer T	Qualquer N	M1b	IVB
Qualquer T	Qualquer N	M1c	IVC

Estádios 0 e I: pTis; pT1-2pN0

A ressecção endoscópica pode ser considerada no caso de carcinoma *in situ*, desde que com margens livres de tumor e de displasia de alto grau. Lesões de espraiamento lateral – do Inglês *laterally spreading colorectal tumors* (LST) – devem ser abordadas sempre que presentes com ressecção endoscópica incluindo a submucosa, com menor risco de recorrência, quando comparado com excisão somente da mucosa, e baixo risco de complicação¹¹. Nos casos em que um carcinoma invasivo é identificado após polipectomia, a ampliação cirúrgica é indicada na presença de fatores de mau prognóstico: histologia mal diferenciada, invasão perivascular e/ou perineural, invasão de submucosa ≥ 1 mm, margem comprometida e presença de *tumor budding*¹².

Idealmente, a avaliação de todo o cólon deve ser realizada antes da cirurgia por meio de colonoscopia, para possibilitar a retirada de pólipos e para excluir a presença de tumor sincrônico. Nos casos em que a passagem do aparelho não seja possível por conta de crescimento tumoral intraluminal, a avaliação pode ser finalizada por exame intraoperatório ou com realização pós-operatória de

colonoscopia. Há, ainda, a recomendação da realização de tatuagem nas margens proximal e distal do tumor durante o exame endoscópico¹³.

O tratamento é somente cirúrgico, sem recomendação de quimioterapia adjuvante, com colectomia parcial incluindo margem de 5cm a 7cm do tumor e avaliação da cavidade durante o ato operatório a fim de excluir possível metástase. O mesocólon correspondente deve ser retirado de forma íntegra, respeitando a anatomia dos vasos responsáveis por irrigar o segmento correspondente, com excisão de ao menos 12 linfonodos para um estadiamento nodal seguro.

Estádio II

O tratamento locorregional é sempre cirúrgico, devendo respeitar todos os cuidados anteriormente descritos e, como recomendado pela ASCO¹⁴, realizar somente observação após o ato cirúrgico na ausência de critérios de alto risco (quadro 1).

Quadro 1. Fatores de risco

- Menos de 12 linfonodos avaliados
- Infiltração perivascular ou perineural
- Obstrução ou perfuração intestinal
- Histologia pouco ou indiferenciada
- *Tumor budding* BD3
- CEA pré-operatório > 10ng/ml

O benefício da quimioterapia adjuvante não é inequívoco e sua indicação não é extensiva a todos os pacientes rotineiramente. Os critérios de risco devem ser cuidadosamente avaliados na peça cirúrgica, com papel fundamental do patologista. Quando indicada, a quimioterapia deve ser iniciada assim que o paciente se recuperar da cirurgia, idealmente em até oito semanas⁶. Tomografias de tórax, abdômen e pelve estão sempre indicadas para rastreamento de metástases à distância do estágio II em diante.

Estádio IIA: pT3pN0

Para tumores pT3pN0, sem critérios de alto risco, não há indicação de quimioterapia adjuvante. O estadiamento nodal deve ser confiável, ou seja, ao menos 12 linfonodos avaliados, sendo este, inclusive, considerado um fator de risco maior pela ESMO⁶. Além disso, devem estar ausentes: infiltração perivascular ou

perineural, obstrução ou perfuração intestinal e grau histológico 3 ou histologia indiferenciada.

Preferencialmente, a avaliação de focos de células cancerígenas deve ser realizada e ser menor que 10 (BD1 ou BD2)¹⁴. Esse último critério, chamado de *tumor budding*, ainda merece maior padronização para sua aplicação na prática clínica. Ademais, o valor pré-operatório de antígeno carcinoembrionário (CEA) elevado confere pior prognóstico e deve estar idealmente abaixo de 10ng/ml¹⁵ (quadro 1 acima).

A avaliação de instabilidade de microssatélite (MSI) deve sempre ser realizada – em geral por avaliação imuno-histoquímica da perda da expressão das enzimas de reparo de DNA – MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2⁶. Os pacientes com deficiência das enzimas de reparo (dMMR) têm melhor prognóstico e devem permanecer somente em controle após a cirurgia.

Para pacientes sem MSI, na presença de um ou mais dos critérios de alto risco acima descritos, quimioterapia adjuvante pode ser oferecida com 5-fluorouracil (5-FU) e ácido folínico – leucovorin (LV) – por seis meses pode ser oferecida. O mais comumente realizado é de aplicações semanais de 5-FU 370mg/m² e de LV 25mg intravenosos (IV) ou por esquema infusional a cada 14 dias (5-FU 2.400mg/m² em 46 horas e LV 400mg/m² intravenosos). Esse esquema pode ser substituído por oito ciclos de capecitabina oral na dose de 1.250mg/m², duas vezes ao dia, por 14 dias a cada três semanas, pois demonstrou ser uma alternativa eficaz no estudo X-ACT¹⁶ em pacientes do estágio III, mas com extrapolação razoável para estágio II, e foi endossado pela ESMO⁶. Essa dose pode ser de difícil tolerância e, na prática, a maioria dos médicos opta por usar 2.000mg/m² por dia, divididos em duas doses.

Idealmente, os pacientes devem ser testados para deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) – enzima responsável pela metabolização das fluoropirimidinas –, o que está relacionado a toxicidade severa e potencialmente fatal à exposição dessa classe de quimioterápicos. No entanto, essa deficiência é rara e sua pesquisa nem sempre é acessível. Embora seja altamente aconselhável a testagem antes da exposição às fluoropirimidinas⁶, ainda não há recomendação de teste de rotina¹⁷.

Muitos trabalhos foram realizados para avaliar o impacto da adjuvância no tratamento do câncer de cólon. Houve cinco estudos conduzidos pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) reunindo pacientes com doença ressecada, de estádios II e III e diferentes esquemas terapêuticos contendo 5-FU. A avaliação conjunta somente dos pacientes com estágio II incluídos nesses trabalhos comprovou benefício estatisticamente significativo de sobrevida global com tratamento adjuvante, com risco relativo (RR) de 0,58% (IC de 95%; 0,48%-0,71%)¹⁸. Esses pacientes também foram incluídos no estudo ACCENT, que compilou dados de diversos estudos, totalizando uma análise de quase 6.900 pacientes com câncer de cólon de estágio II. Após oito anos de seguimento, a diferença de sobrevida global

entre tratamento cirúrgico isolado ou seguido de quimioterapia foi de 66,8% (IC de 95%; 63,7%-70%) para 72,2% (69,3%-75,2%; $p = 0,026$)¹⁹.

O maior trabalho com pacientes especificamente com câncer de cólon de estágio II é o estudo QUASAR, que reuniu 3.239 pacientes com CCR ressecado, sendo 91% de estágio II e 71% com tumor primário em cólon, randomizados na proporção 1:1 para receber quimioterapia adjuvante com 5-FU e LV ou observação. Inicialmente, parte dos pacientes recebeu ainda levamisol associado, mas este foi suspenso por ausência de benefício da associação. Após seguimento médio de cinco anos e meio, foi demonstrada a redução do risco de recorrência e de morte, com RR de 0,78 (IC de 95%; 0,67-0,91; $p = 0,001$) e 0,82 (IC de 95% 0,7-0,95; $p = 0,008$). O ganho absoluto de sobrevida foi pequeno – 3,6% (IC de 95%; 1%-6%), mas, como esse esquema é bem tolerado, a recomendação de tratamento adjuvante nos pacientes de alto risco é justificada²⁰. Entretanto, há críticas metodológicas ao estudo, pela inclusão de pacientes com tumor de reto e um pequeno percentual de pacientes com estágio III.

Estádios IIB e IIC: pT4pN0

Embora ainda incluídos no estágio II, os pacientes com tumor primário localmente avançado têm sabidamente pior prognóstico, sendo esse o principal fator de risco para recorrência de doença nesse estágio, que também é enquadrado como maior pela ESMO⁶. A quimioterapia adjuvante nesse cenário está indicada, com a ressalva, porém, da avaliação da proficiência das enzimas de reparo do DNA.

Pacientes com MSI têm melhor prognóstico e a não há indicação rotineira de adjuvância nesse cenário. Ademais, é observada resistência à quimioterapia com 5-FU, mantendo, porém, a sensibilidade à oxaliplatina. Para pacientes com dMMR, estádios IIB e IIC, principalmente se associado a outro fator de risco – exceto grau histológico, que deve ser desconsiderado na estratificação de risco de pacientes com MSI – o tratamento adjuvante pode ser cautelosamente considerado e necessariamente em esquema duplo de 5-FU, LV e oxaliplatina (FOLFOX) ou capecitabina com oxaliplatina (CAPOX)¹⁴. As doses desses esquemas serão descritas no tópico sobre tratamento adjuvante no estágio III.

Embora não haja a recomendação do uso de oxaliplatina rotineiramente em pacientes com CCR de estágio II, essa possibilidade de discussão com pacientes selecionados é fundamentada principalmente pelo estudo MOSAIC, que comparou 5-FU e LV com FOLFOX na adjuvância de CCR. Não houve ganho de sobrevida nos pacientes de estágio II (40%). Na avaliação em longo prazo, após dez anos de seguimento, houve um benefício não estatisticamente significativo em sobrevida livre de doença e em sobrevida global com uso de oxaliplatina em pacientes com estágio II de alto risco: T4, obstrução ou perfuração, invasão venosa, alto grau histológico e/ou menos de dez linfonodos avaliados²¹.

A duração da quimioterapia nos pacientes que receberem tratamento com oxaliplatina pode ser de três ou seis meses de CAPOX ou seis meses de FOLFOX, discutindo-se riscos e benefícios, segundo recomendação da ESMO¹⁷. A avaliação dos pacientes com CCR de estágio II de alto risco comparando três com seis meses de tratamento adjuvante revelou sobrevida livre de doença em cinco anos de 81,7% *versus* 82%, respectivamente, com CAPOX (RR: 1,02; IC de 80%; 0,88-1,17; $p = 0,09$), com não inferioridade não comprovada. Já entre os pacientes que usaram FOLFOX, foi demonstrado inferioridade de três meses comparada com seis meses de tratamento: 79,2% *versus* 86,5%, respectivamente, com FOLFOX (RR: 1,41; IC de 80%; 1,18-1,68; $p = 0,88$)²².

Novas estratégias para estratificação de risco

Muitos painéis de assinatura gênica foram desenvolvidos no intuito de tentar realizar uma estratificação de risco de recorrência do câncer de cólon. O mais bem documentado deles é o painel de 12 genes do Oncotype-Dx²³, que, embora com valor prognóstico validado, não se mostrou confiavelmente preditivo e com baixa discriminação em risco de recaída entre os grupos de menor e maior risco. Ou seja, ainda que o teste possa auxiliar na avaliação de recorrência, não há ainda comprovação de mudança do impacto da quimioterapia adjuvante com o uso dessa ferramenta. Por esse motivo, não há ainda recomendação do uso rotineiro de painel genético para estratificação de risco de pacientes com câncer de cólon⁶.

A detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) por biópsia líquida é uma estratégia promissora, que prediz com boa sensibilidade e alta especificidade o risco de recidiva tumoral. O estudo DYNAMIC avaliou 455 pacientes com câncer de cólon de estágio II randomizados para receber tratamento adjuvante guiado somente por fatores clínico e patológicos ou guiados pela biópsia líquida. Um percentual menor de pacientes no grupo que teve seu tratamento guiado pela pesquisa de ctDNA recebeu quimioterapia – 15% *versus* 28% (RR: 1,82; IC de 95%; 1,25-2,65), mesmo entre aqueles com mais fatores de risco. No entanto, entre os pacientes sem ctDNA detectável, a recorrência de doença foi maior nos pacientes de alto risco clínico. A sobrevida livre de doença em dois anos foi semelhante nos dois grupos²⁴. Todavia, ainda que a estratégia tenha se mostrado eficaz em poupar quimioterapia para alguns pacientes, não há segurança para a incorporação desse exame na prática clínica atualmente¹⁴. Ademais, ainda não é clara a operacionalidade da realização da pesquisa do DNA tumoral.

A coleta do exame deve ser feita de quatro a oito semanas após a cirurgia, para evitar resultado falso-positivo pelo trauma cirúrgico. Isso acaba por atrasar o início do tratamento adjuvante, conforme ocorrido no próprio estudo DYNAMIC, com início de tratamento cerca de um mês após o grupo controle. Essa é mais uma das diversas questões a serem elucidadas antes da sua aplicabilidade em maior

escala, pois o atraso no início da quimioterapia adjuvante sabidamente compromete sua eficácia²⁵. Mais estudos estão em andamento e são aguardados para elucidar a melhor forma de incorporação de novas tecnologias e como traduzir os avanços de refinamento diagnóstico em benefício real para os pacientes.

Estádio III – N+

A quimioterapia adjuvante está sempre indicada após o tratamento cirúrgico e deve ser iniciada assim que o paciente se recuperar da cirurgia, idealmente em até oito semanas⁸. Inclusive, a laparoscopia está associada a início mais precoce do tratamento quando comparada à cirurgia aberta, pelo menor tempo de recuperação pós-operatório²⁶. Nesse estágio, deve ser incluída a oxaliplatina. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados são o CAPOX (850mg/m² a 1.000mg/m², duas vezes ao dia por 14 dias) com oxaliplatina (130mg/m² no D1, a cada 21 dias) e o mFOLFOX6 (5FU 400mg/m² em *bolus*, leucovorin 400mg/m², 5FU 2.400mg/m² em bomba infusora de 46 horas e oxaliplatina 85mg/m², todos no D1, a cada 14 dias). A escolha terapêutica deve levar em conta o tempo de tratamento e a idade do paciente, como será descrito a seguir.

O benefício da adição da oxaliplatina em pacientes com linfonodo positivo foi observado em trabalhos prospectivos. O estudo MOSAIC randomizou 2.246 pacientes com CCR, sendo 60% com estágio III, para receber seis meses de tratamento adjuvante somente com 5FU ou com 5FU e oxaliplatina. Foi observado benefício estatístico e clinicamente significativo com a adição de oxaliplatina entre os pacientes com estágio III, com ganho de sobrevida global em dez anos de 59% para 67% (RR: 0,80; p = 0,016)²⁰. O esquema utilizado nesse estudo foi o mFOLFOX4, que foi amplamente substituído pelo mFOLFOX6, anteriormente descrito. O estudo NSABP C-07, que reuniu pacientes com câncer de cólon ressecado de estágio II e III, também demonstrou benefício com a adição de oxaliplatina, com sobrevida livre de doença de 69% *versus* 64% (RR: 0,82)²⁷. Nesse estudo, foi utilizado o esquema FLOX, mais tóxico e possivelmente menos eficaz.

Há uma sugestão de que o esquema FLOX (5FU 500mg/m² e leucovorin 500mg/m², uma vez por semana por seis semanas, seguidos de duas semanas de descanso, com oxaliplatina 85mg/m² incluída nas semanas 1, 3 e 5) possa ser uma boa escolha em caso de cardiotoxicidade induzida por 5FU²⁸, mas, na prática, ele é utilizado em cenários restritos, sem disponibilidade de cateter venoso, bomba infusora e capecitabina. Outro esquema alternativo é o Nordic FLOX (oxaliplatina 85mg/m² no D1, 5FU 500mg/m² e leucovorin 60mg/m² no D1 e D2 a cada 14 dias)²⁹.

Uma análise não planejada de subgrupo do estudo NSABP C-07 revelou detrimento em sobrevida global com adição de oxaliplatina em pacientes com mais de 70 anos³⁰. A avaliação de subgrupo do estudo MOSAIC e do banco de dados ACCENT também revelou benefício em sobrevida livre de doença somente em

pacientes abaixo dos 70 anos^{31,32}. Contudo, não há contraindicação do uso de oxaliplatina em idosos, com recomendação somente de cautela pelas diretrizes da ESMO¹⁷. Um estudo retrospectivo canadense demonstrou benefício com tratamento adjuvante em pacientes de todas as idades³³, com o cuidado de avaliar os mais velhos com a escala de Charlson. Portanto, cabe a individualização da conduta, observando a fragilidade e as comorbidades de cada paciente.

3. Duração do tratamento

Nos últimos anos, a duração do tratamento adjuvante passou a ser revista, muito por conta da neurotoxicidade associada à oxaliplatina, que traz prejuízo à qualidade de vida do paciente e pode ser prolongada³⁴. Embora haja outros mecanismos envolvidos, o mais comum é a neuropatia sensitiva cumulativa e o principal fator de risco para seu desenvolvimento é a duração do tratamento e não a intensidade da dose de oxaliplatina^{35,36}. Ademais, sedentarismo, obesidade e diabetes *mellitus* também aumentam a chance de neurotoxicidade³⁷.

O estudo IDEA reuniu resultados de 12.834 pacientes em estágio III, compilando vários trabalhos e com o objetivo de avaliar a não inferioridade de seis meses *versus* três meses de CAPOX ou FOLFOX. O resultado final com todos os pacientes não atingiu o limite pré-estabelecido de não inferioridade, com limite superior do intervalo de confiança excedendo 1,12 (RR: 1,07; IC de 95%; 1-1,15)³⁸. Porém, houve incorporação por sua relevância clínica, levando em consideração subanálises realizadas de acordo com o esquema quimioterápico e a estratificação de risco. Esse trabalho é a base fundamental para as recomendações a seguir, endossadas pela ASCO e pela ESMO (tabela 2)^{14,17}.

Tabela 2. Recomendações ASCO/ESMO para tratamento adjuvante em estágio III

T4 e/ou N2	Seis meses de CAPOX ou FOLFOX. Com mais de 50% do tratamento, avaliar suspensão somente da oxaliplatina se houver neurotoxicidade significativa
T1-T3 N1	Três meses de CAPOX ou seis meses de FOLFOX
Idoso frágil	Avaliar somente seis meses de fluoropirimidina

Pacientes de alto risco: T4 ou N2

Pacientes com tumores T4 e/ou estadiamento nodal N2 devem receber seis meses de CAPOX ou FOLFOX. Contudo, a magnitude do benefício é pequena e deve ser feita uma avaliação de risco-benefício em função do maior risco de neuropatia. Na última atualização do IDEA, a diferença absoluta de sobrevida global em cinco anos foi de apenas 2,1% (74% *versus* 72% para seis e três meses, respectivamente)³⁹.

Felizmente, um outro estudo, utilizando a base de dados do IDEA e do ACCENT, demonstrou que a oxaliplatina pode ser descontinuada em pacientes com neurotoxicidade que já tiverem recebido mais da metade do tratamento, com continuidade somente da fluoropirimidina, sem prejuízo na sobrevida global⁴⁰.

Pacientes de baixo risco: T1-T3N1

Pacientes tumores T1 a T3 e/ou estadiamento nodal N1 podem receber tratamento com CAPOX por três meses, já que foi demonstrada não inferioridade nesse cenário, com sobrevida livre de doença em três anos de 85% *versus* 83,1% para três e seis meses, respectivamente (RR: 0,85; IC de 95%; 0,71-1,01). Contudo, mesmo entre os pacientes de menor risco, o tratamento com FOLFOX por três meses se mostrou inferior a seis meses. Portanto, caso o esquema quimioterápico escolhido for este, possivelmente por receio de maior toxicidade com uso de capecitabina, o tempo de tratamento – sobretudo da fluoropirimidina – deverá ser de seis meses.

Tratamento somente com fluoropirimidina

Em pacientes em que a oxaliplatina for omitida (idosos frágeis, por exemplo), o tempo de tratamento deve ser sempre de seis meses de fluoropirimidina.

4. Tratamento neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante ainda é considerado uma estratégia de exceção. O estudo FOXTROT randomizou 1.052 pacientes com tumores de cólon T3-4/N0-2 na proporção 2:1 para receber seis semanas de FOLFOX neoadjuvante, seguido de cirurgia e adjuvância. Não houve elevação da morbidade perioperatória e a taxa de ressecção RO aumentou de 89% para 94% ($p < 0,001$). Além disso, o número de pacientes com doença residual ou recorrente em dois anos foi significativamente menor no grupo estudado – 16,9% *versus* 21,5% (RR: 0,72%; IC de 95%; 0,54-0,98). Caso clinicamente o tumor primário seja considerado inoperável ou com risco de cirurgia com margem comprometida, a quimioterapia neoadjuvante pode ser considerada⁴¹.

Referências

1. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
2. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020;158(2):341-53.
3. 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.
4. Syngal S, Brand RE, Church JM et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62.

5. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112(2):594-642.
6. Argilés G, Tabernero J, Labianca R et al; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305.
7. Lopes G, Stern MC, Temin S et al. Early detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-22.
8. Yang DX, Gross CP, Soulos PR et al. Estimating the magnitude of colorectal cancers prevented during the era of screening: 1976 to 2009. *Cancer*. 2014;120(18):2893-901.
9. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R et al. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1627-32.
10. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2664-9.
11. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(2):148-77.
12. Russo P, Barbeiro S, Awadie H et al. Management of colorectal laterally spreading tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7(2):E239-E259.
13. Shaikat A, Kaltenbach T, Dominitz JA et al. Endoscopic recognition and management strategies for malignant colorectal polyps: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1916-34.
14. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):892-910.
15. 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.
16. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-704.
17. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-516.
18. Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S et al. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05: a baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):959-66.
19. 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.
20. Quasar Collaborative Group; Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-9.
21. André T, 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.
22. 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.
23. Gray RG, Quirke P, Handley K et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4611-9.
24. Tie J, Cohen JD, Lahouel K et al; DYNAMIC Investigators. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2261-72.
25. Zhu N, Hu H, Yuan Y. Circulating tumor DNA analysis: potential to revise adjuvant therapy for stage II colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):308.
26. Malietzis G, Mughal A, Currie AC et al. Factors implicated for delay of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3793-802.
27. 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):2198-204.
28. Chakrabarti S, Sara J, Lobo R et al. Bolus 5-fluorouracil (5-FU) in combination with oxaliplatin is safe and well tolerated in patients who experienced coronary vasospasm with infusional 5-FU or capecitabine. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):52-7.
29. Demir L, Somali I, Oktay Tarhan M et al. The toxicity and efficacy of Nordic-FLOX regimen as adjuvant treatment of stage III colon cancer. *J BUON*. 2011;16(4):682-8.
30. 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.

31. 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.
32. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2600-6.
33. Booth CM, Nanji S, Wei X et al. Use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population-based study. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):47-56.
34. Pachman DR, Qin R, Seisler DK et al. clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3416-22.
35. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5080-9.
36. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C et al; Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2000;11(11):1477-83.
37. Lee S, Ma C, Shi Q et al. Potential mediators of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy from adjuvant therapy in stage III colon cancer: findings from CALGB (Alliance)/SWOG 80702. *J Clin Oncol.* 2023;41(5):1079-91.
38. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1177-88.
39. André T, Meyerhardt J, Iveson T et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1620-9.
40. 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.
41. Morton D, Seymour M, Magill L et al; FOxTROT Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1541-52.



CAPÍTULO 10

Câncer colorretal metastático

Artur Ferreira

Frederico Muller

Maria Cecília Mathias-Machado

Renata D'Alpino Peixoto

1. Doença metastática ressecável

Sabemos que uma pequena parcela dos pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático pode ser curada com ressecção da doença metastática, especialmente pacientes com doença de pouco volume hepático e/ou pulmonar. No entanto, tais pacientes correspondem a menos de 20% dos pacientes com estágio IV¹. Indivíduos submetidos à ressecção de metástases hepáticas em combinação com tratamento sistêmico apresentam sobrevida em cinco anos de aproximadamente 30% a 40%, algo superior a tratamento sistêmico exclusivo¹. Os objetivos de se oferecer quimioterapia perioperatória para os pacientes com doença passível de ressecção são o tratamento precoce da doença micrometastática e a avaliação *in vivo* da sensibilidade ao tratamento sistêmico.

A definição de irresssecabilidade vem sofrendo alterações ao longo do tempo. Atualmente, define-se ressecabilidade como a capacidade de remover por

completo o tumor, deixando um remanescente hepático compatível com a vida. Obviamente, quanto maior o número e o tamanho das lesões, menor a chance de cura. Porém, devemos sempre levar em consideração a possibilidade cirúrgica quando é possível deixar o paciente R0, mesmo que para isso seja necessário incorporar técnicas ablativas. Idealmente, todo caso deveria ser discutido em reunião multidisciplinar e recomendamos realizar PET-CT *scan* para descartar outros sítios de doença antes de considerar a hipótese cirúrgica².

Pacientes com doença metastática metacrônica, ou seja, que desenvolveram metástase depois do tratamento do tumor primário, costumam ter um prognóstico melhor do que pacientes com doença sincrônica. Para pacientes que no passado não necessitaram receber quimioterapia adjuvante, a maioria dos oncologistas concorda em ofertar um máximo de seis meses de quimioterapia perioperatória com uma fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina) e oxaliplatina, ou seja, CAPOX por oito ciclos ou FOLFOX por 12 ciclos³.

Usualmente, ofertamos dois ou três meses de quimioterapia seguida de reestadiamento e, em caso de resposta ou doença estável, prosseguimos com a cirurgia. Nesses casos, assim que o paciente se recupera do procedimento, retomamos a quimioterapia com o intuito de completar um total de seis meses, embora nem sempre a toxicidade imposta pela quimioterapia nos permita concluir os seis meses planejados. Uma outra válida opção, principalmente em pacientes com pequeno volume de doença metastática e cujo tempo entre a cirurgia do tumor primário e o desenvolvimento das metástases seja relativamente longo (dois anos ou mais), é ressecar as metástases e, só então, ofertar seis meses de quimioterapia com FOLFOX ou XELOX, embora as evidências sejam fracas^{1,4}. Essa estratégia é especialmente interessante para pacientes com metástases com diâmetro menor que 2cm, pelo risco de se tornarem indetectáveis após curta exposição à quimioterapia sistêmica, o que pode impedir o tratamento cirúrgico, reduzindo as chances de cura¹. Uma alternativa, nesses casos, é realizar a marcação da lesão ou das lesões previamente à realização da quimioterapia.

No entanto, é comum que pacientes com doença metastática hepática candidatos à ressecção já tenham recebido quimioterapia adjuvante no passado quando submetidos à ressecção do tumor primário (exemplo: estágio II de alto risco ou estágio III). Caso o paciente já tenha recebido FOLFOX ou CAPOX, não costumamos ofertar quimioterapia perioperatória, uma vez que as eventuais células neoplásicas micrometastáticas são naturalmente resistentes à combinação de quimioterapia, ou seja, tais pacientes são tratados apenas com ressecção da doença metastática. Já os pacientes que no passado receberam apenas uma fluoropirimidina na adjuvância (5-FU ou capecitabina) podem ser candidatos à combinação de uma fluoropirimidina e oxaliplatina também com o intuito de receber um total de seis meses de tratamento sistêmico.

Por outro lado, pacientes com doença sincrônica precisam de um planejamento mais rigoroso. Nesses casos, a ressecção do tumor primário se faz necessária junto, antes ou depois da ressecção das metástases. Para esse grupo de pacientes sem sintomas graves relacionados ao tumor primário (obstrução, sangramento de grande monta ou sinais de perfuração), o ideal é começar com quimioterapia com FOLFOX ou XELOX, seguida de reestadiamento. Em caso de não progressão, procede-se com a cirurgia em um único tempo ou em tempos separados, a depender da *expertise* das equipes e do volume de lesão metastática a ser ressecada.

Vale ressaltar que, nos casos com doença metastática passível de ressecção, não devemos ofertar drogas alvo-molecular, tais como antiangiogênicos (bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe) ou anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe), uma vez que tais drogas não conferem benefício, podendo inclusive trazer malefício ao paciente⁵. Por outro lado, caso haja instabilidade de microssatélites (MSI-H), apesar de não haver estudos de imunoterapia perioperatória, trataríamos tais pacientes com pembrolizumabe aos moldes do estudo KEYNOTE-177 (conduzido em um cenário de doença irresssecável⁶. Tal recomendação é baseada no fato de tumores MSI-H serem menos responsivos à quimioterapia, quando a imunoterapia tem maiores chances de resposta.

2. Doença metastática irresssecável, porém potencialmente ressecável com tratamento (terapia de conversão)

A maioria dos pacientes com CCR avançado ao diagnóstico apresenta doença irresssecável e incurável. Com o desenvolvimento de regimes mais modernos e potentes de terapia sistêmica, entretanto, parte desses pacientes pode se tornar ressecável após tratamento de indução (terapia de conversão) e essa estratégia pode fornecer ganhos de sobrevida em longo prazo, especialmente para portadores de metástases hepáticas e/ou pulmonares limitadas. Pacientes que conseguem se tornar ressecáveis após terapia de conversão apresentam uma sobrevida em cinco anos de aproximadamente 30% a 40%⁷, resultados claramente superiores aos observados em pacientes tratados com quimioterapia somente⁸.

A abordagem desse subgrupo de pacientes é desafiadora e deve ser realizada idealmente por meio de discussão multidisciplinar de cada caso e adequado estadiamento. Nesse contexto, apesar de o PET-CT não estar rotineiramente indicado na avaliação inicial dos pacientes com CCR, ele deve ser considerado para descartar outros sítios de doença à distância não identificados nos exames de imagem habituais⁹.

A quimioterapia pré-operatória empregada na terapia de conversão tem por objetivo reduzir as dimensões das metástases, as tornando passíveis de ressecção.

Portanto, devem ser considerados os regimes com a maior taxa de resposta objetiva possível entre os existentes. São importantes também na escolha do protocolo de tratamento a análise do índice de desempenho do paciente, a presença de comorbidades, a localização do tumor primário e seu perfil molecular. Deve-se destacar que não há, até o momento, baseado em estudos prospectivos desenhados para definir a melhor opção, um regime de tratamento preferencial para a terapia de conversão e os dados que respaldam essa escolha são provenientes de ensaios clínicos em pacientes com doença avançada irresssecável.

Em indivíduos com tumores RAS/BRAF mutados ou primários localizados em cólon direito, são regimes favorecidos: FOLFOXIRI ± anti-VEGF (bevacizumabe); mFOLFOX6 ± anti-VEGF (bevacizumabe); ou FOLFIRI ± anti-VEGF (bevacizumabe)¹. Já para os pacientes RAS/BRAF selvagem e tumor primário em cólon esquerdo, são opções disponíveis: mFOLFOX6 ± anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) ou anti-VEGF (bevacizumabe); FOLFIRI ± anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) ou anti-VEGF (bevacizumabe); e FOLFOXIRI ± anti-VEGF (bevacizumabe)¹. O tratamento sistêmico baseado em *triplet* (FOLFOXIRI) + anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) não está recomendado^{9,10}.

As taxas de resposta obtidas e a possibilidade de ressecção completa de metástases variam amplamente de estudo para estudo e de acordo com o regime utilizado (tabela 1).

Tabela 1. Regimes de terapia sistêmica e potencial para ressecção completa (R0) de metástases¹¹⁻¹⁶

Estudo	n	Tratamento	TR (%)	R0 (%)
Falcone <i>et al</i> ; 2007 ¹¹	244	FOLFOXIRI <i>versus</i> FOLFIRI	66% <i>versus</i> 41% p = 0,0002	15% <i>versus</i> 6% p = 0,033
Souglakos <i>et al</i> ; 2006 ¹²	283	FOLFOXIRI <i>versus</i> FOLFIRI	43% <i>versus</i> 33,6% p = 0,168	10% <i>versus</i> 4% p = 0,08
Folprecht <i>et al</i> ; 2010 ¹³	114	FOLFOX + cetuximabe <i>versus</i> FOLFIRI + cetuximabe	68% <i>versus</i> 57% p = 0,23	38% <i>versus</i> 30%
Ye <i>et al</i> ; 2013 ¹⁴	138	QT* + cetuximabe <i>versus</i> QT* isolada * mFOLFOX6 ou FOLFIRI	57,1% <i>versus</i> 29,4% p < 0,01	25,7% <i>versus</i> 7,4% p < 0,01
Loupakis <i>et al</i> ; 2014 ¹⁵	508	FOLFOXIRI + bevacizumabe <i>versus</i> FOLFIRI + bevacizumabe	65% <i>versus</i> 53% p = 0,006	15% <i>versus</i> 12% p = 0,33
Modest <i>et al</i> ; 2019 ¹⁶	96	mFOLFOXIRI + panitumumabe <i>versus</i> FOLFOXIRI	87,3% <i>versus</i> 60,6% p = 0,004	33,3% <i>versus</i> 12,1% p = 0,02

n = número de pacientes; TR = taxa de resposta; R0 = taxa de ressecção completa de metástases

Recomenda-se realizar a avaliação de resposta à terapia de conversão após dois meses do início da quimioterapia e, a cada dois meses, caso não tenha sido obtida a resposta desejada inicialmente⁹. Considera-se critério para conversão quando todos os sítios de doença macroscópicos alcancem parâmetros de ressecabilidade¹⁷.

A ressecção das metástases deve ser realizada entre três e quatro semanas após o último ciclo de tratamento pré-operatório ou entre quatro e seis semanas caso o bevacizumabe tenha sido utilizado em associação à quimioterapia¹. Não se deve postergar a cirurgia nesse cenário e o momento ideal corresponde àquele em que se considera tecnicamente possível ressecar todas as metástases macroscópicas, uma vez que a exposição prolongada à quimioterapia leva ao aumento da morbidade pós-operatória¹⁸.

A abordagem cirúrgica dos pacientes que alcançam critérios de ressecabilidade pode ser desafiadora e incluir também tratamentos locais, tais como ablação, hepatectomias em dois estágios, embolização portal visando a ganho de volumetria hepática, entre outros¹⁹.

Após a cirurgia, a conduta habitualmente realizada é manter a terapia sistêmica com uma fluoropirimidina (5-fluorouracil ou capecitabina) associada à oxaliplatina até completar seis meses de tratamento, incluindo os períodos pré e pós-cirúrgico. Entretanto, caso o paciente já tenha recebido tais medicamentos previamente, recomenda-se observação apenas, sem tratamento adicional²⁰.

3. Potenciais problemas em relação à cirurgia no paciente em tratamento com quimioterapia e/ou terapia-alvo

As taxas de mortalidade por CCR encontram-se em declínio constante ao longo das últimas décadas²¹ em grande parte pelo desenvolvimento de novas drogas utilizadas no tratamento sistêmico dos pacientes, tais como agentes antiangiogênicos e novos quimioterápicos. A maior disponibilidade de drogas trouxe, entretanto, novos desafios em relação aos potenciais riscos e toxicidades relacionadas aos procedimentos cirúrgicos²². Por esse motivo, os pacientes necessitam de planejamento e monitoramento cuidadoso antes e durante o tratamento sistêmico.

A maioria das reações hepatotóxicas causadas por drogas é idiossincrática e determinada por mecanismos imunológicos ou inflamatórios, colestase, por dano ao endotélio vascular ou secundária ao comprometimento metabólico hepatocelular^{23,24}. Quanto aos quimioterápicos, a principal preocupação é a hepatotoxicidade que pode aumentar a morbimortalidade das ressecções hepáticas²⁵. De forma geral, todos os quimioterápicos podem levar à esteatose.

A oxaliplatina pode causar danos aos sinusoides hepáticos, levando a uma condição similar à síndrome veno-oclusiva, caracterizada por edema, dilatação e

hipertensão sinusoidais, além de esplenomegalia secundária em até 45% dos pacientes tratados por seis meses com regimes contendo oxaliplatina²⁶. Devido ao aspecto azulado que pode conferir ao fígado, é conhecida como *blue liver*. Essa condição pode aumentar o potencial de sangramento intraoperatório e a formação de fístulas biliares e reduzir a reserva hepática. Em estágios avançados, pode levar à hipertensão portal, ascite, hiperbilirrubinemia e insuficiência hepática em até 11% dos pacientes tratados por longos períodos²⁷.

O irinotecano é eliminado predominantemente pela via hepática e pode causar esteato-hepatite em até 20% dos pacientes tratados com regimes de quimioterapia baseados nessa droga. A esteato-hepatite está associada a maior mortalidade pós-operatória de indivíduos submetidos à ressecção de metástases hepáticas²⁸. O 5-fluorouracil também pode causar esteatose e apresenta menor risco hepatotóxico em relação à oxaliplatina e ao irinotecano. Porém, habitualmente, é utilizado em associação a esses agentes no tratamento do CCR. A capecitabina (fluoropirimidina oral) pode causar hiperbilirrubinemia, normalmente por hemólise²⁹.

Em resumo, quanto maior o número de ciclos de quimioterapia que o paciente receber antes de ressecções hepáticas, independentemente da(s) droga(s), maior a chance de se observar eventos adversos. Recomenda-se, portanto, que os pacientes em terapia sistêmica perioperatória sejam avaliados para resposta a cada oito semanas e que a ressecção das metástases hepáticas ocorra assim que as lesões se tornem claramente ressecáveis, bem como seja respeitado um intervalo de pelo menos quatro semanas entre o último ciclo de quimioterapia e a cirurgia, fato que também reduz a morbimortalidade cirúrgica.

Cuidado adicional também deve ser dispensado aos antiangiogênicos. Essa classe de drogas é ampla e inclui, entre outros, bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe. De forma geral, essas medicações interferem na cascata da angiogênese tumoral dependente da ativação do VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e de seu receptor³⁰, elevam o risco de sangramento pós-operatório e interferem no processo de cicatrização de feridas, devendo ser suspensos antes de cirurgias eletivas e apenas introduzidos quando a cicatrização estiver completa. Devido à meia-vida prolongada dessas drogas, recomenda-se que os antiangiogênicos sejam suspensos pelo menos quatro semanas antes de cirurgias de grande porte e reiniciados pelo menos quatro semanas (idealmente seis semanas) após o procedimento cirúrgico ou até que a ferida operatória esteja completamente cicatrizada^{31,32}.

Para procedimentos mais simples, como, por exemplo, extração dentária e passagem de Port-A-Cath, não é necessária interrupção prévia do antiangiogênico e este pode ser reiniciado quando a cicatrização da ferida estiver completa. Os agentes anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe), por sua vez, não parecem estar associados à hepatotoxicidade ou interferir na cicatrização pós-operatória³³.

4. Tratamento sistêmico de doença metastática irresssecável

Nas últimas duas décadas, houve um avanço significativo referente ao tratamento do CCR metastático, com ganho de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Na era do tratamento com 5-FU isolado, a SG mediana era de aproximadamente 11 a 12 meses³⁴ contra 37 meses, observados no grupo RAS e BRAF selvagem do estudo TRIBE³⁵. A escolha da estratégia terapêutica mais adequada deve ser individualizada e levar em consideração algumas variáveis relacionadas ao paciente, ao tumor, aos efeitos adversos das drogas e à intenção do tratamento, tais como:

Paciente: idade, ECOG, comorbidades, sintomas relacionados à neoplasia primária e à doença metastática, topografia das metástases e expectativas relacionadas ao objetivo do tratamento;

Tumor: perfil molecular (principalmente RAS, BRAF, HER-2 e instabilidade de microssatélites) e lateralidade (cólon esquerdo ou direito);

Drogas: a escolha da combinação (FOLFOX, FOLFIRI, entre outros) e da sequência de tratamento deve levar em consideração o risco e as características dos potenciais efeitos adversos das drogas e o uso de quimioterapia adjuvante prévia (por exemplo: FOLFOX), assim como o acesso às drogas e dispositivos (por exemplo: bomba infusora).

Tratamento de primeira linha

De maneira prática, para definirmos a estratégia terapêutica de primeira linha mais adequada, devemos:

(1) Solicitar análise molecular (pesquisa de RAS, BRAF e instabilidade de microssatélites)

Cerca de metade dos pacientes apresenta tumores com mutação do RAS (KRAS em sua maioria e NRAS), o que leva à resistência à terapia com drogas anti-EGFR, sendo assim contraindicadas nesse contexto³⁶. Os pacientes só devem receber tratamento com drogas anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) se apresentarem ALL-RAS (KRAS nos éxons 2, 3 e 4 + NRAS nos éxons 2, 3 e 4) selvagem³⁷. A mutação do BRAF V600E é encontrada em torno de 8% a 10% dos pacientes e determina um pior prognóstico, assim como resistência à terapia anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe)³⁸.

A incidência da presença de instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou da deficiência das enzimas do reparo (dMMR) na doença metastática é encontrada em torno de 5% dos casos e indica a possibilidade de resposta a tratamento com imunoterapia (anti-PD-1)⁶.

(2) Avaliar lateralidade

O cetuximabe e o panitumumabe só devem ser utilizados na neoplasia do cólon esquerdo (flexura esplênica até o reto). Evidências sugerem que não há benefício da utilização de anti-EGFR no tratamento de primeira linha nos pacientes com neoplasia do cólon direito (flexura hepática até o ceco) metastático. Ainda não existem dados concretos em relação ao benefício no cólon transversal (flexura hepática até flexura esplênica)³⁹.

De maneira geral, o tratamento de primeira linha é baseado em uma fluoropirimidina (venosa ou oral) isoladamente (monoterapia – geralmente pacientes idosos e/ou frágeis), associada a oxaliplatina ou irinotecano (*doublet*: FOLFOX/CAPOX ou FOLFIRI, respectivamente), ou na associação das três drogas (*triplet*: 5FU + oxaliplatina + irinotecano = FOLFOXIRI), geralmente utilizado em pacientes jovens com bom *performance status* e que precisam de maior taxa de resposta³⁵, associado ou não a um anticorpo monoclonal (anti-VEGF: bevacizumabe ou anti-EGFR: cetuximabe ou panitumumabe), a depender das características moleculares e da lateralidade do tumor.

Os esquemas FOLFOX e FOLFIRI são igualmente eficazes em relação à taxa de resposta, à SLP e à SG no tratamento de primeira linha do CCR metastático. Sendo assim, geralmente definimos a escolha do *doublet* a ser utilizado na primeira linha de acordo com o perfil de toxicidade do esquema e as comorbidades do paciente⁴⁰. Os pacientes idosos, frágeis e não candidatos a receber oxaliplatina e/ou irinotecano podem ser tratados com fluoropirimidina isolada associada a bevacizumabe, esquema eficaz e bem tolerado⁴¹.

O tempo de duração do tratamento deve ser individualizado e dependerá de alguns fatores, como: tolerância, taxa de resposta, volume ou localização da doença e sintomatologia. No caso de resposta satisfatória ao tratamento (resposta parcial, completa ou doença estável) após alguns meses (em média, três a quatro), podemos avaliar a desintensificação do mesmo e manter o paciente em manutenção com uma fluoropirimidina isolada ou em combinação a um anticorpo monoclonal (anti-VEGF ou anti-EGFR), especialmente quando o tratamento inicial envolver oxaliplatina⁴². Quando houver progressão de doença na fase de manutenção, caso o paciente não apresente toxicidade cumulativa limitante, podemos reintroduzir a oxaliplatina e/ou o irinotecano (exemplos: paciente jovem com bom PS, neoplasia em cólon direito, RAS ou BRAF mutado e alto volume de doença).

Tratamento inicial com FOLFOXIRI até máxima resposta, seguido de manutenção com 5FU + anti-VEGF (bevacizumabe) na primeira linha

Caso haja progressão de doença em vigência do tratamento de manutenção, temos a opção de reintroduzir a oxaliplatina e/ou irinotecano (FOLFOXIRI ou FOLFIRI), a depender da toxicidade + anti-VEGF⁴³. Nos pacientes que apresentam instabilidade de microssatélite (MSI-H ou dMMR), é recomendado o tratamento baseado em imunoterapia com pembrolizumabe (preferencialmente) ou ipilimumabe associado a nivolumabe, baseado nos estudos KEYNOTE-177 e CheckMate-142, respectivamente. Nesse contexto, o tratamento com imunoterapia, quando comparado à quimioterapia, oferece benefício em taxa de resposta objetiva (taxa de resposta de 71%, com 20% de resposta completa no CheckMate-142), SLP e redução significativa da toxicidade de graus 3 e 4^{6,44}.

Segunda linha

Para definição do esquema terapêutico de segunda linha mais adequado, devemos levar em consideração alguns fatores, como: tratamento anterior, *performance status*, comorbidades, perfil molecular e lateralidade, entre outros.

Pacientes com progressão de doença após a primeira linha de tratamento devem receber esquema de quimioterapia ainda não utilizado, baseado em oxaliplatina ou irinotecano, mantendo-se o 5-FU (exemplo: se utilizou FOLFOX na primeira linha, troca-se para FOLFIRI e vice-versa). Idealmente, os pacientes devem ser expostos às três drogas ao longo da evolução de sua doença, fato que traz benefício em sobrevida global⁴⁵.

Em relação à utilização do anticorpo monoclonal, levamos em consideração alguns fatores, como demonstrado nos exemplos a seguir:

Cólon esquerdo, RAS ou BRAF selvagem

- **FOLFOX + anti-EGFR** (cetuximabe ou panitumumabe) na primeira linha → **FOLFIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe, aflibercepte* ou ramucirumabe*) na segunda linha^{46,47}.
- **FOLFOX + anti-VEGF** (bevacizumabe) na primeira linha → **FOLFIRI + anti-EGFR** (cetuximabe ou panitumumabe) ou **FOLFIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe, aflibercepte* ou ramucirumabe*) na segunda linha⁴⁸.
- **FOLFOXIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe) na primeira linha → **Anti-EGFR** (cetuximabe ou panitumumabe) ± **irinotecano** na segunda linha.

* Apenas se estiver em combinação com irinotecano na segunda linha

RAS mutado ou cólon direito independente do RAS

- **FOLFOX + anti-VEGF** (bevacizumabe) na primeira linha → **FOLFIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe, aflibercepte* ou ramucirumabe*) na segunda linha. Geralmente, deixamos o anti-EGFR isolado ou em combinação com o irinotecano para a terceira linha⁴⁸.

** Apenas se estiver em combinação com irinotecano na segunda linha*

BRAF V600E mutado

- **Encorafenibe + cetuximabe (esquema preferencial)**, baseado no estudo de fase III BEACON, ou, se a primeira opção não estiver disponível, podemos oferecer **vemurafenibe + cetuximabe + irinotecano**, baseado em estudo de fase II^{49,50}.

MSI-H ou dMMR não expostos à imunoterapia na primeira linha

- Podemos considerar três opções: ipilimumabe + nivolumabe, pembrolizumabe isolado e nivolumabe isolado, com benefício em taxa de resposta, SLP e menor incidência de efeitos colaterais, quando comparado à quimioterapia⁴⁴.

Terceira ou mais linhas

O uso de biomarcadores pode auxiliar na decisão da escolha do tratamento mais adequado após a segunda linha. Terapias-alvo baseadas no status RAS ou BRAF, MSI e HER-2 têm sido avaliadas em estudos clínicos recentes. Apesar de não haver estudos randomizados que avaliem o benefício da reexposição à quimioterapia contendo fluoropirimidinas, oxaliplatina ou irinotecano após a segunda linha de tratamento, essa estratégia é comumente utilizada na prática clínica.

Pacientes politratados (expostos a oxaliplatina, irinotecano, anti-VEGF e anti-EGFR, quando indicado) e PS ≤ 2

Podemos utilizar o regorafenibe, baseado nos estudos de fase III CORRECT e CONCUR^{51,52}, que demonstraram discreto benefício em SG e na taxa de controle da doença, quando comparado ao placebo. Dado à toxicidade de graus 3 e 4 da droga, principalmente com síndrome mão-pé, fadiga, diarreia e hipertensão, foi desenhado o estudo de fase II REDOS, que demonstrou melhor tolerância ao tratamento, com benefício em SG quando iniciamos a medicação com dose reduzida (80mg ao dia) com escalonamento semanal até a dose convencional (160mg ao dia)⁵³.

Outra opção nesse contexto é a utilização da trifluridina ou tipiracila (TAS-102), baseado-se no estudo de fase III RECURSE, que demonstrou benefício em SG e controle de doença, quando comparado ao placebo⁵⁴. Posteriormente, em análise exploratória, foi evidenciado o subgrupo com maior benefício ao tratamento: pacientes com até dois sítios metastáticos e período entre o diagnóstico da

doença metastática e início do tratamento com regorafenibe maior ou igual a 18 meses. Atualmente, podemos considerar a associação de trifluridina ou tipiracila com bevacizumabe, baseando-se no estudo de fase III SUNLIGHT, que demonstrou benefício em SLP e em SG a favor do esquema combinado⁵⁵.

Amplificação do HER-2 (5% dos pacientes dos pacientes com CCR)

- **Trastuzumabe + lapatinibe** (HERACLES: fase II, pacientes politratados e refratários) → resposta objetiva (RO) de 28%, SLP e SG de 4,7 e 10 meses, respectivamente^{56,57}.
- **Trastuzumabe + pertuzumabe** (MyPATHWAY: fase IIa) → resposta parcial de 30,9% nos KRAS selvagens⁵⁸.
- **Trastuzumabe-deruxtecane** (fase II, 30% dos pacientes expostos anteriormente à terapia anti-HER-2) → RO de 45,3%, SLP de 6,9 meses e SG de 15,5 meses⁵⁹.

RAS e BRAF selvagem sem uso prévio de anti-EGFR

- **Cetuximabe** ou **panitumumabe** em monoterapia (preferencialmente)⁶⁰.
- **Irinotecano + cetuximabe** ou **panitumumabe**^{61,62}.

RAS e BRAF selvagem – reexposição a anti-EGFR nos pacientes que demonstraram resposta objetiva a essas medicações em linhas iniciais

- **Cetuximabe** (estudo de fase II CRICKET) – ambos os estudos (CRICKET e CHRONUS) com ganho de SLP e resposta objetiva^{63,64}.
- **Panitumumabe** (estudo de fase II CHRONUS) – biópsia líquida (ctDNA) para melhor seleção dos pacientes antes da reexposição ao anti-EGFR. Detecção de mutação do RAS ou BRAF em 31% dos pacientes, os poupando da reexposição ao anti-EGFR⁶⁴.

Fusão de NTRK (genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3), em torno de 1% dos tumores sólidos

- **Larotrectinibe** (estudo de fase I com resposta objetiva de 75% e resposta completa – RC de 13%)⁶⁵
- **Entrectinibe**⁶⁶

Mutação KRAS G12C, 3% a 4% dos tumores RAS mutados

- **Adagrasibe** (inibidor seletivo do KRAS G12C)⁶⁷
- **Sotorasibe**⁶⁸

Inibição seletiva de VEGFR1, VEGFR 2 e VEGFR3

- **Fruquintinibe**⁶⁹

Referências

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
2. Bijlstra OD, Boreel MME, van Mossel S et al. The value of 18F-FDG-PET-CT imaging in treatment evaluation of colorectal liver metastases: a systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):715.
3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 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):1208-15.
4. 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(suppl.15):4005.
5. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T et al; New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):398-411.
6. André T, Shiu KK, Kim TW et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-18.
7. Adam R, Wicherts DA, Haas RJ et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1829-35.
8. Jawed I, Wilkerson J, Prasad V et al. Colorectal cancer survival gains and novel treatment regimens: a systematic review and analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):787-95.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and esophagogastric junction cancers – version 4.2024. 3 jul 2024. [Internet] Acesso em: 16 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf>.
10. Rossini D, Antonioti C, Lonardi S et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLET study by GONO. *J Clin Oncol.* 2022;40(25):2878-88.
11. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1670-6.
12. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer.* 2006;94(6):798-805.
13. 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.
14. Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1931-8.
15. Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1609-18.
16. 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):3401-11.
17. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3939-45.
18. Adam R, de Gramont A, Figueras J et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729-41.
19. Zalinski S, Mariette C, Farges O. Management of patients with synchronous liver metastases of colorectal cancer: clinical practice guidelines. Guidelines of the French Society of Gastrointestinal Surgery (SFGD) and of the Association of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation (ACHBT) – short version. *J Visc Surg.* 2011;148(3):e171-e182.
20. 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):1208-15.
21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012.

22. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9073-8.
23. Thatishetty AV, Agresti N, O'Brien CB. Chemotherapy-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):671-86.
24. Bahirwani R, Reddy KR. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):162-71.
25. Zhao J, van Mierlo KMC, Gómez-Ramírez J et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2017;104(8):990-1002.
26. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2549-55.
27. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):2870-6.
28. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065-72.
29. Nikolic-Tomasevic Z, Jelic S, Cassidy J et al. Fluoropyrimidine therapy: hyperbilirubinemia as a consequence of hemolysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(6):594-602.
30. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011-27.
31. Avastin (bevacizumab) label information. [Internet] Acceso em: 16 jul 2024. Disponível em: <www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf>.
32. Zaltrap – summary of product characteristics. [Internet] Acceso em: 16 jul 2024. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_en.pdf>.
33. Mellor JD, Cassumbhoy M, Jefford M. Clinical guidance on the perioperative use of targeted agents in solid tumor oncology. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2011;7(2):106-13.
34. Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. *World Gastroenterol.* 2007;13(28):3806-15.
35. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306-15.
36. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
37. Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al; FIRE-3 investigators. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1426-34.
38. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiro A et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(5):587-94.
39. 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.
40. 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):229-37.
41. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al; AVEX study investigators. 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):1077-85.
42. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):394-400.
43. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D et al; GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):497-507.
44. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773-9.
45. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1209-14.
46. 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.

47. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al; RAISE Study Investigators. 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.
48. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
49. 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.
50. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021;39(4):285-94.
51. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
52. 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.
53. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, 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):1070-82.
54. 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.
55. Tabernero J, Taieb J, Prager GW et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncol.* 2021;17(16):1977-85.
56. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:738-46.
57. Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S et al. Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(4):256-62.
58. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):518-30.
59. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):779-89.
60. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
61. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(4):337-45.
62. Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer.* 2008;99:455-8.
63. 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):343-50.
64. Bianchi AS, Pietrantonio F, Lonardi S et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med.* 2022;28(8):1612-8.
65. 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;378(8):731-9.
66. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-82.
67. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023;388(1):44-54.
68. Fakih MG I, Kopetz S, Kuboki Y et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):115-24.
69. Dasari A, Sobrero A, Yao J et al. FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol.* 2021;17(24):3151-62.



CAPÍTULO 11

Câncer de reto

*Isabella Rocha França Longo Staino
Maria Helena Cruz Rangel da Silva
Ricardo Cembranelli Teixeira*

1. Introdução

Estima-se que no Brasil, a cada ano, sejam diagnosticados 44 mil novos casos de câncer colorretal (CCR), segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca). O CCR é o terceiro tipo de câncer mais prevalente no país, quando excluído o câncer de pele não melanoma, sendo a região Sudeste a de maior incidência. A grande maioria dos tumores de reto são adenocarcinomas¹ e serão discutidos neste capítulo. Já o carcinoma escamocelular (CEC) primário de reto é raro e deve ser tratado como câncer de canal anal².

2. Diagnóstico e estadiamento

O reto é a continuação do sigmoide e se estende até o canal anal, apresentando 15cm de comprimento. O reto é dividido em: reto inferior (4cm a 8cm da margem anal), médio (8cm a 12cm da margem anal) e superior (12cm a 15cm da margem anal). Grande parte do reto se encontra localizado abaixo da reflexão peritoneal. O reto superior é revestido pelo peritônio anteriormente e lateralmente; o reto médio é revestido apenas anteriormente; e o reto inferior se encontra extraperitoneal³.

O diagnóstico do câncer de reto é realizado por meio da retossigmoidoscopia ou colonoscopia, preferencialmente com biópsia. Todo paciente com diagnóstico de câncer de reto deve ser submetido a exames de estadiamento com tomografias de tórax e de abdômen superior para avaliação de doença sistêmica e, preferencialmente, ressonância nuclear magnética (RNM) com protocolo específico para reto e/ou ultrassom endorretal, para avaliação local.

O tratamento do câncer de reto deve ser realizado em âmbito multidisciplinar e algumas características, tais como localização do tumor (acima ou abaixo da reflexão peritoneal), extensão local (invasão de fáscia mesorretal, invasão vascular extramural e acometimento linfonodal) e presença ou não de doença sistêmica, são imprescindíveis para o seu planejamento.

Cabe ressaltar que neste capítulo abordaremos tumores localizados abaixo da reflexão peritoneal, visto que aqueles acima da reflexão peritoneal são tratados de forma semelhante ao câncer de cólon. Além disso, a doença metastática é tratada de maneira semelhante aos adenocarcinomas de cólon e serão abordados em outro capítulo.

3. Avaliação molecular

Em todo paciente com diagnóstico de CCR, deve ser realizada a pesquisa de instabilidade de microsatélite por meio da imuno-histoquímica. Tal avaliação é importante tanto em termos de prognóstico quanto para definição de tratamento, conforme será discutido mais adiante.

4. Tratamento

Cirurgia *upfront*

A cirurgia padrão do câncer de reto é a excisão total do mesorreto (ETM)⁴. A preservação esfinteriana poderá ser realizada se houver ausência de invasão do espaço interesfinteriano na RNM e se a margem distal estiver livre de neoplasia.

A excisão local do tumor de reto pode ser realizada em casos muito bem selecionados e que preencham todos os seguintes requisitos^{5,6}:

1. Tumores iniciais superficiais (cT1 com invasão de até 1.000μ a partir da muscular da mucosa – sm1);
2. Diâmetro menor que 3cm;

3. Envolvimento menor que 30% da circunferência do lúmen intestinal;
4. Móvel;
5. Margens livres maiores que 3mm;
6. Bem ou moderadamente diferenciados;
7. Ausência de invasão vascular ou perineural.

A ETM *upfront* deve ser realizada em pacientes com tumores iniciais (cT1 ou cT2), que não apresentem: acometimento linfonodal à RNM, invasão da fáscia mesorretal, invasão vascular extramural ou margem circunferencial acometida⁷. Em tumores cT3a/b (invasão de até 5mm além da muscular própria), pode-se discutir ETM como tratamento isolado⁷.

Pacientes com tumores de reto baixo (até 5cm da margem anal), ainda que preencham os critérios citados acima, devem ser avaliados para tratamento neoadjuvante, principalmente quando não for possível a preservação do esfíncter anal, levando à realização de colostomia definitiva⁸. Bons respondedores (tumor residual menor que 2cm), após discussão multidisciplinar, podem ser poupados da ETM e serem submetidos apenas à ressecção local. A análise de cinco anos do estudo GRECCAR 2 não mostrou diferença nos desfechos oncológicos entre aqueles submetidos à ETM e os que foram submetidos à ressecção local⁹.

Quimiorradioterapia (QTRT) neoadjuvante

A indicação do tratamento neoadjuvante combinado com quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) no câncer de reto foi baseada principalmente em dois estudos: CAO/ARO/AIO-94 e NSABP R03, os quais avaliaram pacientes com doença localmente avançada, em estágio clínico T3-4 ou N+, comparando o tratamento combinado de RT (50,4Gy) e QT com 5-FU realizado no cenário neoadjuvante *versus* adjuvante¹⁰.

No estudo CAO/ARO/AIO-94, o tratamento neoadjuvante demonstrou menor taxa de recidiva local (7,1% *versus* 10,1% em dez anos), porém não houve diferença de sobrevida entre os grupos (59,6% *versus* 59,9% em dez anos). Já no estudo NSABP R03, houve benefício em sobrevida livre de doença (64,7% *versus* 53,7%) e um ganho de sobrevida global (74,5% *versus* 65,6%), favoráveis aos indivíduos submetidos à terapia neoadjuvante. O estudo demonstrou, ainda, 15% de resposta patológica completa, sem casos de recorrência nessa população¹¹.

Desde a publicação desses estudos na década de 1990, o tratamento do câncer de reto localmente avançado, na maioria das vezes, envolve a combinação de QT e RT (com 5-FU ou capecitabina) neoadjuvantes (ver tópico sobre cirurgia *upfront*),

podendo ser o tratamento definitivo em alguns casos (protocolo de preservação – discutido posteriormente) ou seguido de cirurgia, com ou sem QT adjuvante.

A extensão da resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante combinado é um significativo fator prognóstico, sendo determinante na indicação de terapia adjuvante¹² (ver tópico a seguir: **Quimioterapia adjuvante**). Análises dos estudos CAO/ARO/AIO-94 e CAO/ARO/AIO-04 demonstraram que uma resposta tumoral pobre (sobrevida livre de doença – SLD – em cinco anos: 86% em TRG 4 *versus* 63% em TRG 0 ou 1), assim como a presença de linfonodos positivos residuais após o tratamento de QTRT (SLD em cinco anos: 85% em ypN0 *versus* 18% em ypN2) aumentam o risco de recorrência local e de metástase à distância¹³.

Com o término da terapia neoadjuvante, a abordagem cirúrgica é normalmente realizada entre seis a 12 semanas após a conclusão da RT, havendo controvérsias entre estudos com relação a esse intervalo, com alguns demonstrando maior resposta patológica completa após oito semanas¹⁴, porém outros estudos demonstram maior morbidade operatória quando o intervalo é maior que dez semanas¹⁵.

Terapia neoadjuvante total (TNT)

Esse protocolo de tratamento vem ganhando adeptos e se tornando cada vez mais comum em nossa rotina desde o ASCO de 2020, quando vários estudos dessa modalidade foram apresentados e demonstraram diversos benefícios ao se antecipar o uso da QT, do cenário adjuvante para o neoadjuvante, nos tumores localmente avançados (T3-4, N+, envolvimento da fásia mesorretal) ou também quando se pensa na possibilidade de preservação do órgão.

Ainda não existe um consenso do melhor protocolo de TNT, podendo haver variações na duração da RT (longa duração *versus* short course), fase da QT (indução *versus* consolidação) ou mesmo o melhor esquema de QT (FOLFOXIRI *versus* CAPOX + FOLFOX *versus* 5-FU + capecitabina), normalmente optando-se por avaliar a individualidade de cada caso para a escolha da melhor forma de tratamento.

A TNT é mais comumente realizada de três formas:

1. RT short course seguida de QT de consolidação: baseada no estudo RAPIDO, que demonstrou redução da chance de falha terapêutica após três anos, favorável ao braço experimental (23,7% *versus* 30,4%)¹⁶.

2. QT de indução seguida de QTRT: baseada no estudo PRODIGE, que demonstrou melhora das taxas de SLD em três anos, favorável ao braço do TNT (76% *versus* 69%)¹².

3. QTRT seguida de QT de consolidação com preservação de órgão: baseada no estudo OPRA, que demonstrou essa estratégia obtendo maior taxa de sobrevida livre de ETM em três anos (53% *versus* 41%)¹⁷.

Aparentemente, as maiores vantagens do protocolo de TNT são: iniciar precocemente o tratamento sistêmico para doença micrometastática, reduzindo o risco de doença à distância; induzir a uma maior taxa de resposta patológica completa, aumentando a possibilidade de preservação de órgão, o que se torna mais importante nas lesões de reto baixo; e menor toxicidade para o paciente na fase da QT^{12,16,17}.

Imunoterapia neoadjuvante

Até o momento, não há evidências suficientes que suportem a utilização de imunoterapia no contexto de neoadjuvância para tumores de reto. Há, entretanto, dados extremamente promissores no contexto de pacientes com tumores MSI-H (pacientes com instabilidade de microssatélites).

Um estudo de fase II demonstrou que a utilização do anti-PD-1 dostarlimabe nos pacientes portadores de tumores MSI-H trouxe 100% de resposta clínica completa, porém em um número extremamente reduzido de pacientes (n = 12), poupando essa população da exposição à radioterapia e à quimioterapia¹⁸.

Em outro estudo, também de fase II, chamado AVANA, a adição do anti-PD-L1 avelumabe à combinação de RT e QT neoadjuvante resultou em elevada taxa de resposta patológica completa (23%) ou de resposta importante (61,5%), sugerindo atividade da droga no contexto também da população geral, porém não houve braço controle nesse estudo¹⁹.

Quimioterapia adjuvante

Com a utilização do protocolo de TNT cada vez mais frequente em nossa prática clínica, a tendência é a indicação de QT adjuvante se tornar cada vez menos utilizada. Para aqueles que receberam tratamento neoadjuvante convencional com QTRT, a indicação de tratamento adjuvante objetiva uma redução do risco de recidiva tumoral.

Uma indicação clara e inequívoca é quando há linfonodos acometidos por metástases na peça cirúrgica, pós-QTRT, como o estudo ADORE demonstrou com um significativo ganho de SLD em seis anos, favorecendo o braço com a inclusão de oxaliplatina, em comparação ao grupo que fez uso de fluoropirimidina isolada (68,2% *versus* 56,8%), devendo, portanto, ser indicado o tratamento de QT com oxaliplatina nesses casos²⁰.

Quando não há presença de linfonodos metastáticos na peça cirúrgica pós-QTRT, tal indicação de terapia complementar se baseia principalmente nas

características do tumor inicial e no índice de regressão tumoral durante o tratamento neoadjuvante, como também demonstrado no estudo ADORE acima mencionado, que, além do acometimento linfonodal, também concluiu ser benéfica a adição de oxaliplatina para tumores com histologia de alto grau, baixo índice de regressão tumoral e invasão linfovascular ou perineural²¹.

Entretanto, esse último contexto não possui protocolo de consenso, havendo discordâncias em quando deve ser indicada a quimioterapia e também em qual o melhor esquema a ser realizado (fluoropirimidina isolada ou associada à oxaliplatina). Nesses casos, a decisão costuma ser guiada por protocolo específico de cada instituição ou por preferências individuais de cada médico ou paciente.

Preservação de órgão (*watch-and-wait*)

O tratamento padrão para os pacientes com tumores de reto que apresentaram resposta clínica completa (cCR) após oito a 12 semanas ainda é a ETM. A cCR deve ser avaliada por toque retal, retossigmoidoscopia ou colonoscopia e RNM de pelve. No entanto, a preservação de órgão, estratégia conhecida como *watch-and-wait* (WW), apresenta-se como uma alternativa, principalmente para pacientes com tumores de reto baixo. Tal estratégia poupa o paciente das sequelas associadas ao tratamento cirúrgico, principalmente a síndrome de ressecção anterior do reto e ostomias definitivas, porém se faz necessário um seguimento extremamente rigoroso e com equipe experiente. A seleção de pacientes para essa estratégia deve ser extremamente rigorosa para que não haja impacto nas taxas de cura.

Uma metanálise com 23 estudos mostrou que a estratégia parece ser segura²². Quando comparados com os pacientes que realizaram a cirurgia, os pacientes submetidos a WW apresentaram maior recorrência local, de aproximadamente 15%, porém com índice de sucesso na cirurgia de resgate de aproximadamente 95%. Os estudos, de forma geral, não mostraram diferenças em termos de sobrevida global, no entanto mostraram que pacientes com maior recidiva locorregional apresentaram maior taxa de disseminação sistêmica²².

Em pacientes submetidos a WW, não há consenso sobre os exames de *follow-up* a serem realizados, mas o mais comumente aceito é a realização de toque retal, retossigmoidoscopia com biópsias e RNM, de forma intensiva principalmente nos primeiros dois anos devido a um maior índice de recidiva, mas com redução progressiva até os cinco anos^{23,24}.

Referências

1. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2001;33(4):372-88.
2. Sundriyal D, Shirsi N, Kotwal S et al. Squamous cell carcinoma of rectum: how to treat? *Indian J Surg Oncol*. 2015;6(3):300-2.
3. Kenig J, Richter P. Definition of the rectum and level of the peritoneal reflection – still a matter of debate? *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2013;8(3):183-6.

4. Liang YC, Qing SH, Ding WX et al. Total mesorectal excision versus conventional radical surgery for rectal cancer: a meta analysis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2007;10(1):43-8.
5. Monson JR, Weiser MR, Buie WD et al; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):535-50.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Rectal cancer – version 3.2024. 3 jul 2024. [Internet] Acesso em: 9 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf>.
7. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl.4):iv22-iv40.
8. Rengan R, Paty P, Wong WD et al. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4905-12.
9. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):465-74.
10. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
11. 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.
12. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al; Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702-15.
13. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688-96.
14. Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloiri G et al. Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials. *Radiother Oncol*. 2021;154:154-60.
15. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773-80.
16. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al; RAPIDO collaborative investigators. 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.
17. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957-66.
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):2363-76.
19. Salvatore L, Bensi M, Corallo S et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): the AVANA study. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl.15):3511.
20. 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.
21. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1177-88.
22. 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.
23. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R et al. Watch and wait approach in rectal cancer: current controversies and future directions. *World J Gastroenterol*. 2020;26(29):4218-39.
24. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633-40.



CAPÍTULO 12

Câncer de canal anal

Isabella Rocha França Longo Staino

Maria Helena Cruz Rangel da Silva

Mirela Souto Brito

Ricardo Cembranelli Teixeira

1. Introdução

O câncer de canal anal é uma neoplasia associada à infecção pelo HPV, de incidência rara, correspondendo a menos de 3% dos tumores do trato digestivo nos Estados Unidos¹. O Instituto Nacional do Câncer (Inca) não divulga a estimativa de novos casos e, conseqüentemente, os dados demográficos de câncer de ânus no Brasil são escassos. A incidência mundial nos últimos anos tem aumentado, o que pode estar associado ao aumento no número de infectados pelo HPV, por HIV e por outras condições imunossupressoras².

Do ponto de vista epidemiológico, o câncer anal se assemelha mais aos tumores genitais do que aos tumores do trato digestivo^{3,4}. Além de fatores ligados à exposição sexual, o tabagismo também é considerado fator de risco. Com o número de casos em ascensão, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda o rastreamento para câncer de canal anal em pacientes de alto risco para o desenvolvimento da doença, com destaque para homens maiores que 35 anos HIV-positivos⁵. É interessante destacar que homens que fazem sexo com homens, mesmo que HIV-negativos, têm maior risco de desenvolver câncer de canal anal⁶.

O tipo mais comum de neoplasia do canal anal é o carcinoma de células escamosas, objeto de discussão deste capítulo⁴. Adenocarcinomas de canal anal são entidades muito raras e devem ser encarados como oriundos das porções distais do reto⁷. A diferenciação dos tumores de pele na transição da pele com a margem anal pode ser um grande desafio.

A apresentação clínica mais comum é o sangramento anal, ocorrendo em quase metade dos pacientes, mas dor anal e tenesmo também são sintomas frequentes⁸.

2. Estadiamento

O estadiamento deve ser realizado por exame físico, com ênfase na palpação de linfonodos inguinais, toque retal e exame vaginal para mulheres, além de tomografias de tórax e de abdômen superior e ressonância de pelve. Não há consenso sobre o papel do PET no estadiamento inicial, porém há trabalhos mostrando que o PET pode mudar a proposta de tratamento em mais da metade dos casos⁹.

3. Tratamento

Apesar de não haver estudos randomizados comparando cirurgia com quimiorradioterapia (QTRT), 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, desde que não haja comprometimento funcional.

No passado, o padrão-ouro no tratamento desses tumores era a ressecção abdominoperineal. Posteriormente, a terapia cirúrgica exclusiva cedeu lugar ao tratamento concomitante com QTRT, baseando-se no estudo clássico de Nigro *et al*¹⁰. Alguns estudos randomizados, como o EORTC e o The Anal Cancer Trial Working Party of the United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research, 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 (SLP)^{11,12}.

O benefício da adição da mitomicina (MMC) ao esquema de 5-FU e RT 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 menor 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 (SG) em quatro anos¹³.

O regime Nigro consiste em 5-FU infusional de 1.000mg/m² no D1 a D4 e no D29 a D32 associado a MMC 10mg/m²-15mg/m² no D1 concomitante à RT¹⁴. Diversas séries já mostraram que a estratégia do tratamento combinado, mesmo que com esquemas diferentes do Nigro, garantem um satisfatório controle da doença, com SG em cinco anos de 72% a 89%, recorrência local de 14 a 37% e sobrevida livre de colostomia em cinco anos de 70% a 86%¹⁵⁻²¹. Na prática, em virtude da indisponibilidade recente da MMC no mercado brasileiro, muitos pacientes acabam recebendo 5-FU ou capecitabina com cisplatina associada à RT. Portanto, caso não seja viável a utilização de MMC, uma opção válida é a substituição pela cisplatina no D1 e no D29, apesar de os estudos mostrarem que não houve superioridade nem melhor perfil de toxicidade, exceto maior número de eventos adversos graus 3 e 4 para o grupo da mitomicina²².

Alguns estudos de fase II mostraram que é viável substituir 5-FU pela capecitabina, com pouca toxicidade e resultados favoráveis e com resposta clínica completa (RC) de 77% com quatro semanas após o término da radioterapia²³. Uma metanálise mostrou 88% de RC em seis meses²⁴. A estratégia de QTRT vem sendo recomendada mesmo para pacientes com doença inicial T1-2, apesar de o tratamento cirúrgico ser uma opção em casos selecionados para tumores T1.

Pacientes com tumores iniciais T1 podem ser candidatos a excisão local em casos selecionados. Lesões superficiais totalmente ressecadas, com invasão de membrana basal menor ou igual que 3mm e comprometimento superficial menor ou igual a 7mm, podem ser acompanhadas de forma vigilante²⁵. 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%²⁶. A análise de uma coorte de 2.243 pacientes com tumores T1, dos quais 503 foram tratados apenas com excisão local e 1.710 com QTRT, também mostrou que não houve diferença em sobrevida global em cinco anos entre os dois grupos¹⁴.

4. Avaliação de resposta e seguimento

O melhor momento para avaliação de resposta ao tratamento não cirúrgico ainda não é consensual. No entanto, o estudo ACT-II mostra que a taxa de RC aumentou ao longo do tempo: 52%, 71% e 78% com 11, 18 e 26 semanas após o término da radioterapia, respectivamente. De forma interessante, 72% dos pacientes que não haviam atingido RC com 11 semanas a apresentaram com 26 semanas, o que sugere que esta pode ser uma data limite para avaliação de resposta e decisões de resgate cirúrgico²⁷. A avaliação deve ser realizada com exame físico completo com toque retal e avaliação ginecológica, além dos exames de imagem, como no início do tratamento.

Doença persistente ou recorrência local

Pacientes que não apresentam RC, mas mantêm regressão contínua, podem seguir com conduta expectante. Pacientes com doença persistente ou recidiva local devem ser submetidos ao resgate cirúrgico com intuito curativo, cenário associado à SG em cinco anos de 45%²⁸.

5. Tratamento da doença metastática

A quimioterapia continua sendo a primeira opção em casos de recidiva à distância²⁹. A escolha do regime terapêutico deve levar em consideração a condição clínica do paciente e a toxicidade do esquema escolhido. A primeira escolha, na maior parte das vezes, fica com a combinação de carboplatina e paclitaxel, em concordância com o estudo InterAACT Trial, no qual esse esquema mostrou taxa de resposta semelhante à combinação de cisplatina e fluorouracil, mas com melhor perfil de toxicidade e com melhor sobrevida global média. No entanto, vale destacar que a sobrevida global não era desfecho primário do estudo³⁰. O esquema tríplice DCF, validado em estudos de fase II, sendo o maior com 66 pacientes, deve ser reservado para pacientes com bom *performance status* e mais jovens, devido ao pior perfil de toxicidade³¹.

Seguindo os demais tumores, a imunoterapia vem sendo alvo de grande interesse. No entanto, no câncer de ânus, ainda precisamos de mais estudos para definir o papel da imunoterapia. O cenário atual traz dois agentes (nivolumabe e pembrolizumabe) como possibilidades na segunda linha de tratamento. O estudo mais robusto com nivolumabe, por exemplo, ainda é um estudo de fase II, com 37 pacientes que receberam pelo menos uma dose da medicação. Nestes 37 pacientes, dois tiveram resposta completa e sete, resposta parcial³².

Outro estudo mais recente avaliou o papel da combinação de quimioterapia (DCF) com imunoterapia (no caso, atezolizumabe), mas dessa vez em primeira linha de tratamento. Sem impacto clínico comprovado até o momento, aguardamos a publicação de dados mais maduros³³. *Driver mutations* e instabilidade de microssatélites são muito raras no câncer de canal anal²⁹.

6. Seguimento

As recomendações de seguimento para os pacientes que mantêm RC não foram baseadas em estudos randomizados, mas se recomenda exame clínico completo a cada três a seis meses nos primeiros cinco anos, acompanhado de exames de imagem anuais nos primeiros três anos^{34,35}.

O uso da vacina contra HPV não foi avaliado em pacientes que já desenvolveram a doença. Seu uso está recomendado em crianças e adultos jovens. Estudo com 602 homens saudáveis com idade de 16 a 26 anos, que têm atividades sexuais com outros homens, demonstrou eficácia de 77,5% contra o desenvolvimento de neoplasias anais³⁶. No Brasil, a vacinação contra o HPV está disponível na rede pública para meninas de 9 a 14 anos, meninos de 11 a 14 anos e imunossuprimidos até 45 anos.

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
2. Damgacioglu H, Lin YY, Ortiz AP et al. State variation in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality, and association with HIV/AIDS and smoking in the United States. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2201390.
3. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1350-8.
4. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-80.
5. Eng C, Ciombar KK, Cho M et al. Anal cancer: emerging standards in a rare disease. *J Clin Oncol*. 2022;40(24):2774-88.
6. Clifford GM, Georges D, Shiels MS et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47.
7. Tarazi R, Nelson RL. Anal adenocarcinoma: a comprehensive review. *Semin Surg Oncol*. 1994;10(3):235-40.
8. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer*. 1981;48(2):411-5.
9. Mahmud A, Poon R, Jonker D. Pet imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017;90:20170370
10. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report, 1974. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(7):709-11.
11. 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.
12. 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.
13. 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. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2527-39.
14. Chai CY, Tran Cao HS, Awad S et al. Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *JAMA Surg*. 2018;153(3):209-15.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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 n°. 8314. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(11):850-6.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Oliveira SC, Moniz CM, 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;47(1):75-81.
25. 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.
26. 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.
27. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM et al; ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):347-56.
28. 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.
29. Farias JPF, Rangel da Silva MHC, Jácome AA. Emerging and experimental agents for anal cancer: what is new? *J Exp Pharmacol.* 2021;13:433-40.
30. 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: InterAAct. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2510-8.
31. 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):1094-106.
32. 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.
33. Kim S, Buecher B, André T et al. Atezolizumab plus modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil (mDCF) regimen versus mDCF in patients with metastatic or unresectable locally advanced recurrent anal squamous cell carcinoma: a randomized, non-comparative phase II SCARCE GERCOR trial. *BMC Cancer.* 2020;20(1):352.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Anal carcinoma – version 1.2024. 20 dez 2023. [Internet] Acesso em: 9 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf>.
35. Rao S, Guren MG, Khan K; ESMO Guidelines Committee. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1087-100.
36. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011;364(5):401-11.



CAPÍTULO 13

Câncer do aparelho digestivo na gestação

*Carlos Frederico Benevides
Fernanda Cesar Oliveira*

1. Introdução

Felizmente, os tumores gastrointestinais são manifestações oncológicas raras durante a gravidez. Contudo, a escassez de casos impõe desafios no manejo dessas pacientes, demandando da equipe um planejamento terapêutico, que por natureza é multidisciplinar. Cirurgiões, oncologistas e obstetras necessitam manter condutas alinhadas, buscando sempre o melhor desfecho possível para a mãe e para o feto. Em analogia aos tumores mamários, define-se câncer digestivo aquele diagnosticado durante a gestação ou dentro do primeiro ano pós-parto.

Há importante escassez de dados na literatura acerca de recomendações terapêuticas de tumores gastrointestinais diferentes das de cânceres colorretais e gástricos, que serão mais detalhadamente abordados neste capítulo. Para a condução terapêutica dos demais tumores gastrointestinais, recomenda-se aplicar os princípios utilizados nos cânceres colorretais e gástricos.

2. Câncer colorretal (CCR)

O CCR na gravidez é raro, com uma incidência de 0,8 por 100 mil gestações¹.

Apresentação clínica e manejo

As pacientes grávidas geralmente apresentam câncer de cólon mais avançado que a população em geral. Isso ocorre devido a²:

- (1) Dificuldade de diferenciação dos sintomas da neoplasia com os da própria gestação, como náuseas, vômitos e constipação intestinal;
- (2) Testes diagnósticos com riscos ao feto;
- (3) Negligência quanto aos sintomas, pautada pela raridade do CCR nessa população em idade fértil.

De modo geral, a tomografia computadorizada (TC) abdominal é contraindicada durante a gravidez, particularmente no primeiro trimestre, devido à teratogenicidade da radiação. Há estudos que mostram que o procedimento endoscópico para o diagnóstico é mais seguro nesse cenário².

O tratamento deve envolver o obstetra, o cirurgião oncológico e o oncologista clínico, devendo-se ajustar os protocolos, principalmente se evitando estratégias de radioterapia, pelo alto risco de teratogenicidade. Do mesmo modo, cirurgia e quimioterapia durante o primeiro trimestre, embora indicadas para o tratamento da patologia materna, podem causar danos ao feto. Assim, terapias citotóxicas estão contraindicadas nesse período e as mães devem ser sempre alertadas do potencial risco de abortamento em decorrência da abordagem cirúrgica oncológica. Isto posto, firmar uma rede de apoio à parturiente, para que ela tenha condições de decidir sobre a necessidade potencial de interrupção de sua gestação, é fundamental para prosseguimento do tratamento.

Quando o estadiamento do CCR é realizado durante a gravidez, o benefício materno deve ser ponderado em relação ao risco fetal e os métodos não ionizantes devem ser priorizados sempre que possível. A ultrassonografia (USG) abdominal pode detectar metástases hepáticas maiores que 1cm, entretanto com sensibilidade moderada³. Já a USG retal endoscópica pode ser usada para o estadiamento locorregional do câncer retal, pois detecta lesões T1 com maior precisão que a TC ou que a ressonância magnética (RM). Estes podem potencialmente ser ressecados com cirurgia endoscópica transanal⁴. Na gravidez, a RM é preferida, pois não expõe o feto à radiação ionizante e tem uma precisão semelhante à TC no

diagnóstico de CCR. É necessário evitar o gadolínio^{5,6}. Para avaliação de metástases pulmonares, a TC de tórax é segura⁷. A cirurgia deve ser preferencialmente realizada antes da 20ª semana de gestação e discutida em equipe multidisciplinar para otimizar os resultados maternos e fetais⁸.

A taxa de aborto espontâneo para pacientes submetidas a cirurgia nas primeiras 20 semanas de gravidez é semelhante à taxa de aborto espontâneo da população em geral (15%), indicando que operar antes da 20ª semana é relativamente seguro^{9,10}. Após a 20ª semana de gestação, a abordagem cirúrgica se torna desafiadora no câncer de cólon e quase impossível no câncer retal devido ao aumento do útero. Assim, a cirurgia pós-parto é preferida.

Após o parto vaginal, a cirurgia oncológica geralmente é realizada após algumas semanas, pois permite que o útero involua, melhorando o acesso ao reto e evitando histerectomia desnecessária. Além disso, permite a redução da estase nos vasos pélvicos, reduzindo o risco de sangramento. Por outro lado, os cânceres de cólon geralmente podem ser ressecados durante um parto cesáreo, ao passo que os cânceres retais geralmente demandam abordagem cirúrgica mais complexa. O útero aumentado pode bloquear o acesso ao reto, necessitando de uma histerectomia^{8,10,11}.

Terapia citotóxica

A quimioterapia no primeiro trimestre é altamente teratogênica, com uma taxa de aborto e malformação de 15% a 25%. No segundo e no terceiro trimestres, a quimioterapia é mais segura, embora esteja associada a um aumento da incidência de crianças PIG (pequenas para idade gestacional), especialmente com quimioterapia à base de platina. Já no primeiro trimestre, a terapia sistêmica é altamente teratogênica, com altas taxas de aborto e malformações. Dessa forma, o uso de quimioterapia no primeiro trimestre se restringe à doença metastática com alta carga tumoral, impossibilitando que a mãe prossiga com a gestação.

Regimes baseados em 5-fluorouracil (5-FU) são os mais estudados em grávidas. Diante da apresentação pouco usual, há poucos relatos de casos descrevendo a associação de 5-FU e oxaliplatina em pacientes grávidas. Entretanto, essas drogas parecem ser relativamente seguras nos dois últimos trimestres. Contudo, as platinas, como dito, são drogas com maiores riscos ao feto, especialmente associadas com crianças PIG¹²⁻¹⁵.

3. Câncer gástrico

À semelhança dos tumores colorretais, as neoplasias gástricas na gravidez são infrequentes, compreendendo de 0,025% a 0,1% dos diagnósticos dessas malignidades¹⁶.

Apresentação clínica

Devido à frequente ocorrência de sintomas gastrointestinais durante a gravidez, como quadros dispépticos e náuseas, a maioria dos casos de câncer gástrico nessa população são diagnosticados em fases avançadas, com apenas 45% a 56% das pacientes se submetendo a procedimentos cirúrgicos oncológicos¹⁷.

Uma série publicada por Pacheco *et al*¹⁸ descreveu três pacientes com malignidade gástrica durante a gestação. As idades variaram de 27 a 33 anos, tendo perda ponderal e dor epigástrica como sintomas predominantes. Nessas mulheres, o diagnóstico da gravidez se deu no período gestacional, de seis a 15 semanas. A totalidade das pacientes era portadora de doença avançada, com estadiamento IIIB em duas delas e a terceira com doença metastática. Exceto pela última, que apresentou abortamento com 26 semanas, as crianças sobreviveram ao tratamento oncológico, o qual foi baseado em quimioterapia com fluoropirimidinas, seguida por cirurgia.

Em outra série¹⁹, levantada a partir de dados do *International cancer in pregnancy registration study*, foram diagnosticadas 13 gestantes com carcinoma gástrico entre 2002 e 2018. Essas mulheres apresentaram idade gestacional mediana de 22 semanas, sendo 12 (92%) com diagnóstico de câncer gástrico avançado, em linha com os demais relatos dessa condição. Todas acabaram por falecer pela doença dentro de dois anos da gestação (a maioria em até seis meses), confirmando-se o prognóstico bastante desfavorável. Em relação ao tratamento realizado, 46% realizaram quimioterapia e apenas uma foi operada com intuito curativo. Surpreendentemente ou não, três gestantes declinaram qualquer tratamento até o parto, apontando quão importante é a abordagem multidisciplinar dessas mulheres, principalmente no provimento de amplo apoio psicossocial.

Características clínico-patológicas

O câncer gástrico é discretamente mais frequente em mulheres jovens (15 anos a 39 anos) quando comparadas aos homens de mesma idade. Segundo dados do SEER (2000-2019)²⁰, a incidência anual é de uma em 100 mil mulheres entre 15 anos e 39 anos, mas com tendência de crescimento durante o período de 2,2%, ao passo que em homens na mesma faixa etária a incidência foi de 0,8 em 100 mil, mantendo tendência estável (0,2%).

Do ponto de vista patológico, nas mulheres em geral, as variantes predominantes são o adenocarcinoma pouco diferenciado e o carcinoma de células de anel de sinete. Em gestantes, os aspectos patológicos são semelhantes e, dessa maneira, a sobrevida é significativamente pior, com 23% de sobrevida em cinco anos²¹. Ainda não está claro se a gestação é fator prognóstico independente para a neoplasia gástrica. Receptores estrogênicos são encontrados em 20% a 30% dos tumores gástricos, principalmente nas histologias pouco diferenciadas. Uma metanálise

publicada por Ge *et al* sugeriu que a expressão de receptor de estrogênio-alfa (ERα) é indicativa de pior sobrevida e a ausência de receptores de estrogênio-beta (ERβ) foi associada com metástase linfonodal²².

Abordagem terapêutica

Agentes citotóxicos, em geral, são contraindicados durante a gravidez. Contudo, alguns agentes, fluoropirimidinas em especial, podem ser empregados a partir do segundo e do terceiro trimestres, com exceção dos agentes antimetabólitos (como o metotrexato). As taxas de malformação fetal são inversamente relacionadas à idade gestacional, com cerca de 10% a 20% delas reportadas no primeiro trimestre, 8% no segundo e cerca de 6% no terceiro trimestre^{23,24}.

Até o presente, pouca informação se dispõe acerca da segurança e da farmacologia dos inibidores de *checkpoint* imunológico (anti-PD-1 e anti-PD-L1) na gravidez. Sabe-se que a via PD-1 e PD-L1 tem papel importante na tolerância imune materno-fetal, sendo o tecido trofoblástico rico na expressão dos ligantes PD-L1, a fim de impedir a rejeição uterina aos antígenos fetais. Em modelos murinos, a administração de anticorpos anti-PD1 e anti-PD-L1 foi relacionada à maior incidência de abortamentos, sendo tais drogas caracterizadas como risco D²⁵. Até o presente, não encontramos estudos com aplicação dessa classe de drogas em gestantes com câncer gástrico.

Embora não corriqueiramente utilizados no tratamento do câncer gástrico, o panitumumabe e o cetuximabe, assim como outros inibidores de EGFR (*epidermal growth factor receptor*) não devem ser utilizados em gestantes, posto que tal via é fundamental para o desenvolvimento fetal e para a manutenção da gravidez²⁶. A tabela 1 apresenta os principais agentes citotóxicos empregados no tratamento das malignidades do trato gastrointestinal com as atualizações de recomendação de segurança.

Tabela 1. Riscos na gestação dos principais agentes terapêuticos dos tumores gastrointestinais²⁵

Agente	Risco na gestação	Informação atual
Fluorouracil	D	Casos mostram baixo percentual de malformações congênitas no segundo e no terceiro trimestres. Em cobaias: letal e teratogênico
Capecitabina	D	Um caso descrevendo combinação com oxaliplatina com criança normal ao parto.
Oxaliplatina	D	Cinco casos em combinação com 5-FU no segundo e no terceiro trimestres com malformações congênitas menores (um caso de hipotireoidismo). Correlação com baixo peso ao nascer.

Irinotecano	D	Dois casos em combinação com 5-FU no segundo e no terceiro trimestres sem malformações congênicas. Em cobaias: teratogênica, baixo peso ao nascer.
Trastuzumabe	D	Levantamento com 28 gestantes e 32 fetos, todos apresentando oligoâmnio ou anidrâmnio.
Bevacizumabe	C	Sem informação disponível em administração endovenosa. Em cobaias: teratogênica, baixo peso ao nascer.
Ramucirumabe	C	Sem informação disponível em administração endovenosa. Em cobaias: teratogênica, baixo peso ao nascer.

Risco C: estudos animais mostram risco adverso fetal e não há estudos controlados em humanos, mas potencial benefício justifica uso em gestantes.

Risco D: evidência real de eventos adversos fetais, mas benefício pode justificar uso em gestantes.

Levantando-se o corpo de evidência e recomendações atuais, firma-se que o manejo terapêutico do câncer gástrico ainda se pauta por relatos e séries de casos. Isto posto, na ausência de protocolos mais robustos e recomendações com melhor nível de evidência, sugere-se que tais casos sejam manejados em centros de referência oncológicos e acompanhados de perto pelos obstetras e neonatologistas.

Apesar dos esforços em preservar a saúde do feto, o foco da assistência deve se voltar para a gestante, levando-se em consideração idade gestacional e estadiamento da doença, com a doença localizada impondo maiores esforços em busca da abordagem cirúrgica curativa. A depender da *expertise* da equipe, a cirurgia laparoscópica é a modalidade preferencial, por ser menos invasiva e permitir menor manipulação uterina. Nos casos de diagnóstico em período gestacional mais avançado, o maior volume uterino com restrição de mobilidade e capacidade respiratória materna majoram a complexidade da abordagem cirúrgica laparoscópica e até mesmo por laparotomia. Nesses casos, deve-se discutir a possibilidade de antecipação do parto com ou sem maturação fetal^{16,27}.

Referências

1. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG*. 2012;119(13):1572-82.
2. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci*. 1996;41(12):2353-61.
3. Glover C, Douse P, Kane P et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(4):476-84.
4. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:36.
5. Hosch WP, Schmidt SM, Plaza S et al. Comparison of CT during arterial portography and MR during arterial portography in the detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(6):1502-11.
6. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C et al; Expert Panel on MR Safety. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(3):501-30.
7. de Haan J, Vandecaveye V, Han SN et al. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:19-32.
8. Nesbitt JC, Moise KJ, Sawyers JL. Colorectal carcinoma in pregnancy. *Arch Surg*. 1985;120(5):636-40.

9. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):839-54.
10. Kocián P, de Haan J, Cardonick EH et al; Writing Committee of the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Management and outcome of colorectal cancer during pregnancy: report of 41 cases. *Acta Chir Belg*. 2019;119(3):166-75.
11. Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(2):172-8.
12. Jeppesen JB, Østerlind K. Successful twin pregnancy outcome after in utero exposure to FOLFOX for metastatic colon cancer: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(4):348-52.
13. Makoshi Z, Perrott C, Al-Khatani K et al. Chemotherapeutic treatment of colorectal cancer in pregnancy: case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:140.
14. Penteroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(suppl.5):v266-73.
15. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K et al; International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):337-46.
16. Sakamoto K, Kanda T, Ohashi M et al. Management of patients with pregnancy-associated gastric cancer in Japan: a mini-review. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(5):392-6.
17. Chong VH, Lim CC. Advanced disseminated gastric carcinoma in pregnancy. *Singapore Med J*. 2003;44(9):471-2.
18. Pacheco S, Norero E, Canales C et al. The rare and challenging presentation of gastric cancer during pregnancy: a report of three cases. *J Gastric Cancer*. 2016;16(4):271-6.
19. Maggen C, Lok CA, Cardonick E et al; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Gastric cancer during pregnancy: a report on 13 cases and review of the literature with focus on chemotherapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(1):79-88.
20. SEER. Recent trends in SEER age-adjusted incidence rates, 2000-2019. [Internet] Acesso em: 9 jul 2024. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0>.
21. Kim HW, Kim JH, Lim BJ et al. Sex disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4344-51.
22. Ge H, Yan Y, Tian F et al. Prognostic value of estrogen receptor α and estrogen receptor β in gastric cancer based on a meta-analysis and The Cancer Genome Atlas (TCGA) datasets. *Int J Surg*. 2018;53:24-31.
23. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(4):301-9.
24. van Gerwen M, Maggen C, Cardonick E et al; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy with Congenital Malformation. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2113180.
25. Rogers JE, Dasari A, Eng C. The treatment of colorectal cancer during pregnancy: cytotoxic chemotherapy and targeted therapy challenges. *Oncologist*. 2016;21(5):563-70.
26. Large MJ, Wetendorf M, Lanz RB et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy. *PLoS Genet*. 2014;10(6):e1004451.
27. Lee HJ, Lee IK, Kim JW et al. Clinical characteristics of gastric cancer associated with pregnancy. *Dig Surg*. 2009;26(1):31-6.



CAPÍTULO 14

Câncer hereditário do trato digestivo

*Bernardo Garicochea
Isabela Elias
João Paulo Faria
Rayana Maia
Renata Velame*

1. Introdução

A fração de casos de câncer do trato digestivo que se associa a variantes patogênicas (ou mutações) germinativas é bastante variável, dependendo da topografia, da idade do diagnóstico do câncer, do tipo histológico, da associação com outros cânceres e, especialmente, da história familiar. Mas chama a atenção o número de casos encontrados em diversas séries de pacientes, apontando muitas situações em que esses fatores não são encontrados, e o paciente com câncer se apresenta como um caso isolado na família.

Esse capítulo descreve as alterações germinativas mais comuns nos cânceres do trato gastrointestinal. Inicialmente, é importante lembrar quais são os critérios que devem alertar o médico para a possibilidade da associação com uma variante

patogênica germinativa e enfatizar a importância de investigar esses pacientes e suas famílias, a fim de prevenir novas neoplasias no paciente e nos familiares que porventura herdaram a variante.

Mais recentemente, a disponibilidade de drogas com alta eficácia em tumores que apresentam essas variantes abriu uma nova avenida de possibilidades de estratégias individualizadas de tratamento, o que aumenta ainda mais a importância de se descobrir quem são esses indivíduos por meio da testagem de DNA germinativo mais ampla.

Crítérios mais comuns para alertar sobre a possibilidade de uma síndrome germinativa

- Idade jovem ao diagnóstico do câncer;
- Múltiplos tumores sincrônicos ou metacrônicos em um mesmo indivíduo;
- Vários diagnósticos de cânceres diferentes em uma mesma pessoa durante a vida;
- História importante do mesmo tipo de câncer ou de cânceres diferentes em um dos lados da família;
- Pacientes com câncer e origem Ashkenazi;
- Determinados tipos raros de câncer: sarcomas (incluindo GIST), tumores de adrenal, tumores uroteliais do trato urinário alto, neurofibromas, paragangliomas, tumores desmoides, hepatoblastomas etc.;
- Determinadas topografias, como intestino delgado ou cólon ascendente;
- Tumores com determinadas características biológicas, como, por exemplo, contendo células em anel de sinete, mucinosos, com instabilidade de microssatélites ou tumores do tubo digestivo com presença simultânea de pólipos adenomatosos, hamartomatosos, hiperplásicos ou serrilhados.

Lembrando sempre que vários desses aspectos acima, se ausentes no diagnóstico de um paciente com câncer, não invalidam a possibilidade de que o indivíduo seja portador de uma variante patogênica. Há várias razões para isso:

- História familiar muito imprecisa
- Variantes que apresentam penetrância mais baixa e, portanto, podem passar despercebidas em outros membros da família
- Famílias muito restritas ou na qual vários membros faleceram muito cedo

- Indivíduo muito jovem com câncer, considerando que seus pais, tios e irmãos não tiveram tempo ainda para apresentar a doença
- Mutações novas
- Quimerismo

Assim, a decisão de se optar por um teste germinativo é bastante individual e necessita ser discutida amplamente com o paciente, levando-se em conta que a informação, por mais útil que possa ser ao indivíduo, pode representar um desafio psicológico para o paciente e sua família. Não é incomum o aparecimento de resistência e até de hostilidade por parte de outros membros da família que podem ser afetados pelas informações.

A falta de compreensão do paciente sobre o significado de probabilidades, a extrema ansiedade causada pelo processo de testagem ou a recusa em seguir um programa de rastreamento são outros problemas muito comumente observados na prática de aconselhamento genético. O trabalho de discussão e de esclarecimento do paciente pode ser bastante longo e penosos. Esses casos devem, de preferência, ser manejados por um profissional experiente em Oncogenética.

2. Tecnologias de investigação de DNA

As amostras podem ser obtidas por sangue, saliva ou outros fluidos, mas não diretamente do tumor. Alguns tipos de situações, como na suspeita de síndrome de Lynch, podem ser investigados inicialmente com exames mais simples, como imuno-histoquímica (IHQ). Porém, o exame mais completo e padrão-ouro hoje é o sequenciamento multigene de nova geração (NGS), que é um exame relativamente rápido e um pouco mais caro (ainda) que a IHQ ou que os testes de identificação de mutações isoladas. O NGS, no entanto, é um exame cada vez mais preciso e detalhado e com grande potencial de identificação de variantes patogênicas distintas, que não seriam percebidas por testes comuns usados no passado.

Uma vez identificada a variante no indivíduo testado, pode-se estudar apenas a mesma variante por uma técnica de PCR simples nos demais membros da família, fato que reduz muito os custos. É provável que, em poucos anos, todos os pacientes com câncer terão acesso a testes germinativos como parte da investigação de seus cânceres.

3. Síndromes não polipoides

Síndrome de Lynch

A síndrome de Lynch (SL) é a causa mais comum de predisposição hereditária ao câncer, mas continua sendo subdiagnosticada apesar dos avanços significativos no seu entendimento nas últimas décadas. Tem padrão de herança autossômica dominante e corresponde a 2% a 4% de todos os tumores colorretais. É causada pela deficiência do mecanismo de reparo de erro de pareamento do DNA (MMR) devido a uma variante patogênica ou provavelmente patogênica germinativa (VP ou VPP) em um dos genes que vigiam e executam esse tipo específico de reparo: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

Deleções no gene EPCAM também se associam à SL. Nesse caso, o mecanismo não tem a ver com a perda da função da proteína EPCAM. A proximidade física entre EPCAM e o gene MSH2 produz alterações graves na cromatina do segmento que contém a área deletada. Com isso, o promotor do gene MSH2 sofre hipermetilação e, portanto, o gene é silenciado e não é transcrito. A prevalência da SL é estimada em um para cada 300 nascidos vivos.

Os portadores da SL têm risco aumentado de desenvolvimento de câncer, principalmente colorretal e de endométrio, mas também, em escala bem menor, de ovário, estômago, pâncreas, intestino delgado, trato biliar, trato urinário, cérebro e pele. Esses tumores tendem a ocorrer precocemente nos portadores de mutação e têm melhor prognóstico em comparação aos tumores esporádicos de mesmo órgão. A penetrância e a expressão da SL variam de acordo com o gene alterado e gênero do paciente. Atualmente, adotamos um cuidado personalizado com os seus portadores. O risco cumulativo de câncer órgão-específico pode ser obtido indicando a idade, o sexo e a variante genética do paciente, utilizando-se o site <www.plsd.eu>.

Os carcinomas colorretais em pacientes com SL apresentam características fenotípicas associadas à deficiência do mecanismo de reparo do DNA, tais como: padrão de crescimento medular e mucinoso, infiltrado tumoral e peritumoral linfocítico exuberante, baixa frequência de *budding*, pouco conteúdo estromal e baixas taxas de acometimento linfonodal. Essas características refletem em diferenças biológicas, mas não são específicas da síndrome.

A instabilidade de microssatélites (MSI) é a assinatura molecular da deficiência do mecanismo de reparo de erro de pareamento do DNA. Cerca de 12% dos tumores colorretais esporádicos exibem MSI devido ao silenciamento epigenético de MLH1 e, virtualmente, todos os tumores colorretais da SL exibem MSI devido a VP ou VPP em um dos genes de reparo do DNA.

Por duas décadas, o diagnóstico de SL dependeu de critérios clínicos. Esses critérios inicialmente eram as únicas ferramentas para diagnóstico e, posteriormente,

com o surgimento de testes genéticos (muito custosos e demorados na época), passaram a servir de filtro para decidir quais pacientes deveriam seguir para exames genéticos. Atualmente, critérios clínicos, como os clássicos critérios de Amsterdã e de Bethesda, seguem auxiliando na percepção de indivíduos com maior ou menor risco para SL (tabelas 1 e 2). Mas devido ao fato de serem muito restritivos (Amsterdã) ou muito amplos (Bethesda), são insuficientes para substituir o sequenciamento de mutações germinativas para SL, dada a sua baixa sensibilidade e especificidade.

Tabela 1. Critérios de Amsterdã II

Três familiares com um câncer do espectro da síndrome de Lynch, sendo um parente de primeiro grau dos outros dois
Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas
Pelo menos um câncer diagnosticado antes dos 50 anos de idade
Polipose adenomatosa familiar excluída

Tabela 2. Critérios de Bethesda

Indivíduos com câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
Indivíduos com câncer do espectro da SL sincrônico ou metacrônico independentemente da idade
Indivíduo com câncer colorretal com morfologia MSI antes dos 60 anos de idade (diferenciação mucinosa ou células em anel de sinete, infiltração linfocitária peritumoral tipo Crohn ou padrão de crescimento medular)
Indivíduo com câncer colorretal e um ou mais familiares de primeiro grau com câncer do espectro da SL, sendo um diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
Indivíduo com câncer colorretal e dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com câncer do espectro da SL independentemente da idade.

Há mais de uma década, a estratégia de rastreamento universal com IHQ, MSI e sequenciamento germinativo da SL já é amplamente utilizada e se mostrou custo-efetiva. Todos os tumores colorretais e de endométrio devem ser testados com IHQ para as proteínas de reparo do DNA ou pela pesquisa de MSI. Caso seja identificada ausência de expressão de alguma proteína de reparo do DNA ou MSI, deve-se realizar o teste genético germinativo (figura 1).

Excepcionalmente no caso de ausência de expressão IHQ de MLH1 ou MLH1/PMS2, pode-se realizar a pesquisa da mutação BRAF V600E (somente em tumores colorretais) ou pesquisa de hipermetilação do promotor de MLH1 (tumores colorretais ou de endométrio). A SL é improvável na presença de mutação em BRAF ou de hipermetilação em MLH1. Caso esses exames sejam negativos, indica-se a realização do teste genético germinativo. Como alternativa, se não houver

A identificação dos portadores de VP ou VPP em um dos genes responsáveis pela síndrome permite a realização do teste em cascata nos familiares sob risco e gera a oportunidade de identificação de portadores saudáveis e sua inserção em programas de rastreamento personalizados.

```
graph LR; A[Imuno-histoquímica] --> B[Normal]; A --> C[Alterada MLH1 + PMS2]; A --> D[Alterada MSH2, MSH6, PMS2]; B --> E[Microssatélites]; E --> F[Microssatélites]; E --> G[Alterada]; F --> H[Alterada: investigação encerrada]; G --> I[Normal]; C --> J[Mutação V600 do gene BRAF ou ausência de metilação MLH1]; J --> H; J --> I; D --> K[Sequenciamento de nova geração: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2]; G --> K; H --> K; I --> K; L[MLPA] --> K;
```

The flowchart illustrates the diagnostic algorithm for Lynch syndrome. It begins with **Imuno-histoquímica** (Immunohistochemistry). If the result is **Normal**, the next step is to check **Microssatélites** (Microsatellites). If the microsatellites are **Microssatélites** (Normal), the process continues to **Sequenciamento de nova geração: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2** (Next-generation sequencing: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). If the microsatellites are **Alterada** (Altered), the process continues to **Alterada: investigação encerrada** (Altered: investigation ended). If the result is **Alterada MLH1 + PMS2**, the next step is to check for **Mutação V600 do gene BRAF ou ausência de metilação MLH1** (V600 mutation of the BRAF gene or absence of MLH1 methylation). If the result is **Alterada: investigação encerrada**, the process continues to **Sequenciamento de nova geração: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**. If the result is **Normal**, the process continues to **Sequenciamento de nova geração: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**. If the result is **Alterada MSH2, MSH6, PMS2**, the process continues to **Sequenciamento de nova geração: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**. Finally, **MLPA** (Multiplex Ligation-dependent probe amplification) is performed, and the results are used for **Sequenciamento de nova geração: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**.

O teste por IHQ parte do princípio de que o gene com uma VP ou VPP não consegue traduzir uma proteína completa e, portanto, o anticorpo da proteína em questão não produzirá nenhum sinal visível nas células tumorais. Isso funciona bem na grande maioria dos casos, mas certas mutações *missense* não obstruem a transcrição da proteína apesar desta não ser funcional. As proteínas que reparam erros de pareamento funcionam como *doublets*: MLH1 forma um complexo com PMS2, MSH2 forma um complexo com MSH6. A perda de uma das proteínas do complexo degrada rapidamente a sua parceira, e, portanto, a vasta maioria dos casos de SL causados por mutações germinativas em MSH2 e MLH1 se refletem na perda da expressão dos seus pares, MSH6 e PMS2, respectivamente.

194

do que o inverso. A perda de expressão à IHQ dos genes de reparo de erro de pareamento pode ser devido a fatores distintos de VP ou VPP germinativas. De fato, a maioria dos casos se deve a mutações somáticas nesses genes ou à metilação de MLH1, conforme já mencionado.

VP ou VPP em MSH6 têm uma forte associação com câncer de endométrio, mais que câncer colorretal, e relação menos intensa com cânceres de outras topografias. Câncer de mama parece ser mais frequente nesses pacientes, mas a relação é muito discreta. PMS2 pode perder função por mutação germinativa sem afetar a função de MLH1. Portanto, a perda de expressão IHQ de PMS2 isolada deve ser valorizada. Esse gene tem expressão fenotípica muito menos penetrante do que os outros quatro genes. Se o risco de câncer colorretal pode ser de 60% a 80% em mutações em MLH1 e MSH2, ele é de 40% em MSH6 e de 30% em PMS2. A idade de diagnóstico de câncer também é mais tardia em mutantes PMS2 e talvez em MSH6.

Instabilidade de microssatélites (MSI)

Microssatélites são unidades de repetições de bases de DNA que se espalham no genoma humano. Essas repetições são compostas pela amplificação de um tipo único de base (monômeros) ou complexos de bases que se multiplicam regularmente por dezenas, centenas ou milhares de bases, criando figuras como AAAAAAAAAA (...) ou ACTACTACTACT (...).

Não se sabe ainda se essas regiões possuem alguma função no DNA, mas sabe-se que elas são alvos bastante comuns de erros de pareamento em câncer. A utilização de painéis moleculares que avaliam a integridade das regiões de microssatélites no tumor e no tecido normal dá uma ideia bastante precisa sobre a competência e a integridade das proteínas de reparo associadas à SL. Muitos laboratórios fazem o estudo de instabilidade com painéis muito bem padronizados contendo de cinco a sete regiões diferentes. Mais recentemente, a leitura dos microssatélites pode ser feita em centenas de regiões diferentes com a introdução de teste de sequenciamento de tumores pela técnica de NGS.

A presença de microssatélites instáveis é um achado quase universal em SL, mas não se restringe a essa síndrome. A maioria dos tumores com MSI são esporádicos, e não germinativos, e resultam de perdas somáticas de função dos genes associados ao reparo de pareamento apenas nas células tumorais.

Rastreamento do câncer colorretal

O rastreamento colonoscópico regular diminui a mortalidade do câncer colorretal em 60% a 72%. Dados mais recentes de estudos observacionais prospectivos evidenciam que cerca de metade dos portadores de VP ou VPP em MLH1 e MSH2 desenvolvem câncer colorretal durante o rastreamento colonoscópico. Os benefícios da colonoscopia são principalmente a detecção tumoral precoce e o aumento

de sobrevida. A incidência cumulativa de câncer colorretal ou estágio da doença ao diagnóstico é similar com intervalos de um, dois ou dois a três anos entre as colonoscopias.

Evidências sugerem que a carcinogênese colorretal em VP ou VPP em PMS2 é predominantemente pela via adenomatosa e o risco de câncer é bem menor que dos outros genes associados a SL, especialmente nos pacientes sob vigilância colonoscópica.

Recomendações

- A colonoscopia é recomendada a cada dois a três anos para portadores de VP ou VPP em MLH1, MSH2 e MSH6. Em pacientes com diagnóstico prévio de câncer colorretal, a colonoscopia bienal é recomendada.
- A colonoscopia é recomendada a cada cinco anos para portadores de VP ou VPP em PMS2.
- Iniciar o rastreamento com colonoscopia aos 25 anos de idade para portadores de VP ou VPP em MLH1 e MSH2 e aos 35 anos de idade para MSH6 e PMS2.
- O rastreamento deve ser o mesmo para ambos os sexos.
- Não há benefício na incidência ou sobrevida para o rastreamento de câncer de estômago, intestino delgado, pâncreas, trato urinário, próstata ou mama nos portadores de SL.

Manejo do câncer colorretal

O risco de câncer colorretal metacrônico após um primeiro tumor colorretal primário depende do gene afetado e da extensão da cirurgia realizada para tratamento do tumor primário. Sem estratificação de risco de acordo com esses fatores, estima-se que o risco de câncer colorretal metacrônico seja de 36% até os 70 anos de idade, apesar da realização do rastreamento colonoscópico regular.

Devido ao risco cumulativo significativo de desenvolvimento de um tumor metacrônico durante a vigilância, a realização da cirurgia ampliada deve ser considerada, mas deve estar de acordo com as preferências pessoais do paciente devido à morbidade associada ao procedimento.

Recomendações

- A cirurgia ampliada, seja a colectomia subtotal com anastomose íleo-sigmoide ou a colectomia total com íleo-reto anastomose para tumores de cólon primários em portadores de VP ou VPP em MLH1 e MSH2,

é recomendada para diminuir o risco de câncer de cólon subsequente, apesar de não aumentar a sobrevida. Todas as decisões devem ser personalizadas e baseadas na idade e no sexo do paciente, assim como os resultados funcionais e preferências individuais.

- Para portadores de VP ou VPP em MSH6 e PMS2 e câncer de cólon, a ressecção segmentar deve ser oferecida.
- Para portadores de SL com câncer de cólon metacrônico, independentemente do gene afetado, é recomendada a cirurgia ampliada com anastomose íleo-reto ou íleo-sigmoide.
- A decisão da extensão da cirurgia não pode se basear apenas em resultados da IHQ ou da pesquisa de MSI realizadas em tecido tumoral de biópsias endoscópicas pré-operatórias.
- O tratamento do câncer de reto que ocorre como primeiro câncer colorretal primário em pacientes com SL deve ser a ressecção segmentar (ressecção anterior ou amputação abdominoperineal de reto). Resultados muito promissores com imunoterapia para esse grupo de tumores podem mudar em breve a recomendação cirúrgica.
- Em pacientes jovens portadores de SL com câncer colorretal sincrônico ou preferência pessoal, a cirurgia ampliada pode ser considerada.
- A proctocolectomia total com bolsa ileal, quando indicada, deve ser realizada em centros de cirurgia colorretal altamente especializados.

Cirurgias redutoras de risco

- A colectomia redutora de risco não é indicada na ausência de tumor colorretal ou em lesões benignas irrissecáveis.
- Histerectomia total e salpingooforectomia bilateral devem ser oferecidas para pacientes portadoras de VP ou VPP em MLH1, MSH2 e MSH6 após os 35 a 40 anos de idade e prole constituída.
- Não há evidência suficiente para se recomendar cirurgias redutoras de risco para pacientes portadoras de VP ou VPP em PMS2.
- A cirurgia para tratamento do câncer colorretal e as cirurgias redutoras de risco devem ser preferencialmente realizadas simultaneamente, quando for indicado e possível.

Medidas preventivas

- Tabagismo, consumo de álcool e obesidade aumentam o risco de câncer colorretal em portadores de SL. Os pacientes devem ser encorajados a cessar o tabagismo, consumir bebidas alcóolicas com moderação e manter o índice de massa corpórea (IMC) adequado.
- Atividade física regular diminui o risco de câncer colorretal em portadores de SL.
- Uso diário de ácido acetilsalicílico reduz o risco de câncer em portadores de SL. Entretanto, a melhor dose e o tempo de uso ainda não estão bem estabelecidos. A dose diária inicial recomendada deve ser no mínimo 75mg a 100 mg e pode ser aumentada para pacientes com peso acima da média.

4. Síndrome polipoides

Síndromes de polipose adenomatosa

Polipose adenomatosa familiar (PAF)

É a síndrome polipoide mais bem caracterizada, com herança autossômica dominante e elevada penetrância de tumores colônicos. Em 30% dos casos, não há história familiar. Devem ser avaliados para as síndromes de polipose adenomatosas os indivíduos com:

- História pessoal de mais de dez adenomas colorretais cumulativos
- História familiar de uma das síndromes de polipose adenomatosa
- História de adenomas e manifestações extracolônicas, tais como: adenomas duodenais ou ampulares, tumores desmoides (abdominal ou periférico), pólipos gástricos, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (HCEPR), cistos epidérmicos, osteomas e dentes extranumerários

Pacientes portadores de FAP apresentam risco um pouco aumentado para outros tumores, tais como meduloblastoma, carcinoma papilar de tireoide, hepatoblastoma (praticamente só antes dos 5 a 8 anos), câncer gástrico, pancreático e duodenal. A polipose pode-se manifestar na infância ou na adolescência e virtualmente todos os casos apresentarão câncer colorretal até os 40 a 50 anos, mas podem desenvolver a doença já ao redor dos 20 anos.

Pacientes com formas clássicas de FAP apresentam geralmente variantes patogênicas no gene APC, envolvendo a região que codifica a parte central da proteína APC, geralmente na porção 5' dos éxons 14 ou 15. O achado de VP germinativa em APC em um paciente com clínica de polipose ou em algum parente assintomático deste pode auxiliar em decisões médicas capazes de reduzir dramaticamente a mortalidade por câncer.

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopia anual a partir dos 10 a 15 anos
- Colectomia ou proctocolectomia está indicada na presença de adenomas
- Vigilância pós-cirúrgica: (1) se colectomia com anastomose ileorretal: avaliação endoscópica a cada seis a 12 meses, a depender da quantidade de pólipos; (2) se proctocolectomia total com anastomose ileoanal: avaliação endoscópica anual, a depender da carga de pólipos
- Endoscopia digestiva alta com visualização da ampola de Vater a partir dos 20 a 25 anos, com frequência de acordo com escore de Spilgeman. Pode ser iniciada mais precocemente de acordo com a história familiar. O exame do estômago deve incluir amostragem aleatória de pólipos das glândulas fúndicas. A displasia de baixo grau é comum em pólipos de glândulas fúndicas e a cirurgia deve ser reservada para displasia de alto grau ou câncer
- Ultrassonografia de tireoide a partir da segunda década de vida, a cada dois a cinco anos ou menos, a depender da história familiar
- Orientação acerca de sintomas neurológicos
- Se houver história pessoal de desmoides sintomáticos, considerar ressonância ou tomografia de abdômen com ou sem contraste pelo menos anualmente
- Visualização de intestino delgado considerada (como cápsula endoscópica) se polipose duodenal importante
- Avaliação clínica, ultrassonografia abdominal e dosagem de alfa-feto proteína a cada três a seis meses nos primeiros cinco anos de vida.

O manejo pode ser individualizado de acordo com a história familiar e pessoal e com a correlação com o genótipo.

Polipose adenomatosa familiar atenuada (PAFA)

É uma síndrome polipoide também associada ao gene APC, com herança autossômica dominante. Porém, é suspeitada na presença de dez a 100 pólipos

cumulativos. O surgimento de adenomas e tumores é mais tardio que na FAP clássica, geralmente acima dos 50 anos. Pode ter achados em trato gastrointestinal, tireoide e duodeno semelhantes, mas alterações extraintestinais, como HCEPR, são incomuns.

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopia a cada um ou dois anos a partir do final da adolescência. Se houver polipose, pode ser manejada endoscopicamente
- Considerar colectomia se os adenomas não puderem ser manejados endoscopicamente, como, por exemplo, com a presença de múltiplos adenomas maiores de 6mm, aumento significativo no número de adenomas e incapacidade de examinar adequadamente o cólon pela presença de múltiplos pólipos diminutos
- Seguimento de tireoide e trato gastrointestinal superior, semelhante à PAF.

Polipose associada a MUTYH (PAM)

É uma forma de polipose colônica com herança autossômica recessiva por variantes patogênicas bialélicas no gene MUTYH. Deve ser considerada em casos de polipose menor que 100 pólipos associada a consanguinidade parental. A média de idade de adenomas e tumores costuma ser acima dos 50 anos, maior que na PAF. Também tem risco aumentado para adenomas e tumores duodenais.

Pela sobreposição dos fenótipos, o teste genético de pacientes com suspeita de síndromes de polipose adenomatosa deve idealmente incluir a análise de variante nos genes APC e MUTYH.

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopia a partir dos 25 a 30 anos, a cada um ou dois anos, se manejo endoscópico possível
- Colectomia se manejo endoscópico não for possível
- Exame físico anual
- Endoscopia digestiva alta de base com visualização da ampola de Vater a partir dos 30 a 35anos

Síndromes de polipose hamartomatosa

Síndrome de Cowden

Trata-se de espectro de fenótipos abarcados por alterações com impacto na função do gene PTEN. Até 80% das alterações podem ser detectadas por meio de sequenciamento, cerca de 3% pela análise da contagem do número de cópias do gene e 10% pelo sequenciamento da região promotora do gene. Trata-se de condição autossômica dominante, o que implica que uma cópia do gene pode manifestar o fenótipo e 50% de eventual prole poderá herdar a condição.

O espectro pode se subdividir em três:

Síndrome de Cowden: apresentação de múltiplos hamartomas com risco de desenvolvimento de neoplasia maligna na tireoide, mama, rim e endométrio. Os pacientes usualmente apresentam fenótipo sindrômico, com macrocefalia evidente, triquelemoma (tumor sólido benigno associado aos folículos sebáceos) e papilas papilomatosas. Não raro, os indivíduos também apresentam transtornos mentais, como autismo e esquizofrenia

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba: se caracteriza por macrocefalia, polipose intestinal hamartomatosa, lipomas e máculas na glândula do pênis

Síndrome de Proteus relacionada à Cowden: é somada por malformações congênitas e aumento hamartomatoso de múltiplos tecidos, doença do tecido conjuntivo, nervos e hipertricrose

Critérios patognomônicos

- Presença de gangliocitoma cerebelar
- Lesões de mucosa do tipo triquelemoma (face), ceratose, lesões papilomatosas (mais de seis), lesões ceratosas de mucosa (mais de seis)

Critérios maiores (dois ou mais)

- Câncer de mama
- Tumor de tireoide do tipo não medular
- Macrocefalia (percentil > 97)
- Carcinoma de endométrio

Critérios menores (um maior + três menores ou menos de quatro menores)

- Lesões de tireoide
- Deficiência intelectual
- Doença fibrocística da mama
- Lipomas
- Fibromas
- Câncer de células renais ou tumores do trato gastrointestinal
- Malformações do trato geniturinário

Rastreio e manejo clínico

Abaixo dos 18 anos: ultrassonografia de tireoide anual após os 7 anos

Adultos: ultrassonografia de tireoide e avaliação dermatológica anual

Mulheres: após os 30 anos, autoexame mensal das mamas e rastreamento anual por meio de mamografia ou ressonância magnética; se acima dos 35 anos, considerar ultrassom transvaginal

Ambos os sexos: colonoscopia começando aos 35 anos com ajuste da frequência dependendo do grau de polipose. Se tiver mais de 40 anos, rastreio de aparelho geniturinário por meio de tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética

História familiar positiva: iniciar rastreio cinco a dez anos antes do diagnóstico inicial

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Trata-se de uma síndrome autossômica dominante, associada a variantes patogênicas no gene *STK11*, que deve ser suspeitada na presença de:

- Dois ou mais pólipos hamartomatosos gastrointestinais, histologicamente característicos
- Pigmentação mucocutânea na boca, nos lábios, no nariz, nos olhos, na genitália ou nos dedos
- História familiar de SPJ em parentes de primeiro grau

Está associada também a risco aumentado de tumores gastrointestinais, de ovário, de endométrio, de pâncreas e de testículo.

Recomendações de manejo clínico

- Endoscopia digestiva alta, colonoscopia e visualização de intestino delgado (cápsula endoscópica, tomografia ou ressonância enterográfica) a partir dos 8 a 10 anos, podendo ser mais precoce se houver sangramento gastrointestinal, obstrução ou intuscepção. Repetir a cada dois ou três anos
- Exame físico anual a partir dos 8 anos para pesquisa de puberdade precoce nas meninas e avaliação testicular a partir dos 10 anos nos meninos
- Mamografia e ressonância mamária a partir dos 30 anos, com exame clínico semestral das mamas
- Avaliação da pelve e realização do Papanicolau anual a partir dos 18 a 20 anos
- Ultrassonografia pélvica anual a partir dos 18 a 20 anos, com biópsia endometrial se houver sangramento anormal
- Cessar tabagismo ou não fumar

Polipose juvenil

Trata-se de condição que abarca a predisposição a hamartomas no trato gastrointestinal, especificamente estômago, intestino delgado, cólon e reto. O fenótipo inicia-se por volta dos 20 anos de idade. A apresentação pode ser desde poucos pólipos até acima de 100. A não abordagem dos pólipos acarreta risco de sangramento e anemia. O risco de desenvolvimento de neoplasia varia de 11% até 86%. Trata-se de condição autossômica dominante por alteração deletéria na estrutura dos genes SMAD4 ou BMPR1A. Indivíduos com variantes no gene SMAD4 podem apresentar a síndrome de telangiectasia hemorrágica.

Diagnóstico clínico

- Mais de cinco pólipos juvenis colorretais
- Múltiplos pólipos juvenis no trato gastrointestinal
- Qualquer número de pólipos juvenis somado à história familiar positiva para síndrome de polipose juvenil

Manejo

- Colonoscopia e endoscopia digestiva alta com polipectomia
- Colectomia parcial em casos de número elevado de pólipos ou lesões ir-ressecáveis por polipectomia

Síndrome de polipose serrilhada/hiperplásica (SPS)

Uma etiologia genética clara ainda não foi definida para SPS e, portanto, o teste genético atualmente não é recomendado rotineiramente para esses pacientes. O teste para mutações de MUTYH pode ser considerado para pacientes com SPS com adenomas concomitantes e/ou história familiar de adenomas.

Deve ser suspeitada em casos de:

- Pelo menos cinco pólipos serrilhados proximais ao cólon sigmoide, sendo dois ou mais deles com mais de 10mm
- Qualquer número de pólipos serrilhados proximais ao cólon sigmoide em um indivíduo que tenha um parente de primeiro grau com polipose serrilhada
- Mais de 20 pólipos serrilhados de qualquer tamanho, distribuídos por todo o intestino grosso

Recomendações de manejo clínico

- Colonoscopias a cada um a três anos, com tentativa de remoção de todos os pólipos com menos de 5mm de diâmetro;
- As indicações para cirurgia incluem a incapacidade de controlar o crescimento de pólipos serrilhados ou o desenvolvimento de câncer. Colectomia e anastomose ileorretal são uma opção razoável dados os riscos de neoplasia metacrônica;
- Não há evidências para apoiar a vigilância do câncer extracolônico. Atualmente, as recomendações de triagem para membros da família devem ser individualizadas, com base nos resultados das avaliações iniciais.

5. Câncer gástrico hereditário

Estima-se que cerca de 5% a 10% dos casos de câncer gástrico tenham componente familiar e que 3% a 5% sejam associados a alguma síndrome de câncer hereditário. Alguns fatores como idade ao diagnóstico e história familiar estão associados a maior chance de alteração genética hereditária e os pacientes que os apresentam devem ser encaminhados para consulta de aconselhamento genético (tabela 3).

Tabela 3. Critérios para encaminhamento para aconselhamento genético em câncer gástrico

1. História pessoal de:

- Câncer gástrico diagnosticado com menos de 40 anos
- Câncer gástrico diagnosticado com menos de 50 anos + familiar de primeiro ou segundo grau com câncer gástrico
- Câncer gástrico em qualquer idade + dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com câncer gástrico
- Câncer gástrico + câncer de mama, sendo um deles diagnosticado com menos de 50 anos
- Câncer gástrico em qualquer idade + familiar de primeiro ou segundo grau com câncer de mama com menos de 50 anos
- Câncer gástrico em qualquer idade + história familiar de polipose juvenil ou polipose gastrointestinal
- Câncer gástrico em qualquer idade + história familiar de câncer associado a síndrome de Lynch*

2. OU história familiar de:

- Mutação conhecida em gene relacionado ao aumento de risco de câncer gástrico em parente próximo
- Câncer gástrico em parente de primeiro ou segundo grau com diagnóstico com menos de 40 anos
- Câncer gástrico em dois parentes de primeiro ou segundo grau com diagnóstico com menos de 50 anos
- Câncer gástrico em três parentes de primeiro ou segundo grau independentemente da idade
- Câncer gástrico + câncer de mama em um familiar sendo diagnosticado com menos de 50 anos, polipose juvenil ou polipose gastrointestinal em parente próximo

* Câncer colorretal, endometrial, de intestino delgado ou de trato urinário

As principais síndromes de câncer hereditário relacionadas com o aumento do risco de câncer gástrico, genes relacionados, risco estimado de câncer gástrico e principais medidas indicadas de rastreamento e prevenção estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4. Principais síndromes de câncer hereditário com aumento do risco de câncer gástrico

Síndrome	Genes	Risco de câncer gástrico	Screening e prevenção de câncer gástrico
Câncer gástrico difuso hereditário (CGDH)	CDH1*	Homens: 42% Mulheres: 33%	Gastrectomia total profilática (sem linfadenectomia D2) deve ser discutida entre 18 e 40 anos, geralmente entre 20 e 30 anos. Endoscopia digestiva alta (EDA) <i>baseline</i> deve ser realizada antes da cirurgia. EDA com biópsias randômicas a cada seis a 12 meses para os que não realizarem a cirurgia
	CTNNA1	Não está bem estabelecido	EDA anual. Gastrectomia se biópsia positiva ou gastrectomia profilática (decisão individualizada; papel ainda não é bem estabelecido)
Síndrome de Lynch (SL)	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EPCAM	1% a 13%	Em indivíduos ou famílias selecionadas ou com ascendência asiática, deve-se considerar EDA com duodenoscopia
Síndrome de polipose juvenil (JPS)	SMAD4 BMPR1A	21% quando há envolvimento do trato gastrointestinal superior (principalmente se mutações em SMAD4)	EDA deve ser considerada na adolescência (iniciando por volta dos 15 anos) e repetida anualmente se houver pólipos ou a cada dois a três anos se pólipos não forem encontrados
Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)	STK11	29%	EDA deve ser considerada na adolescência e repetida a cada dois a três anos com base nos achados de pólipos
Polipose adenomatosa familiar (PAF/PAFA)	APC	1% a 2%	Não há evidências que recomendem <i>screening</i> para câncer gástrico. EDA <i>baseline</i> deve ser realizada aos 25 a 30 anos e repetida com base nos pólipos encontrados

* Mais de 40% dos pacientes com CGDH não apresentam mutação de CDH1, o que sugere a existência de outros genes de suscetibilidade

6. Câncer gástrico difuso hereditário

O câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) é uma síndrome autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de câncer gástrico difuso em idade precoce associada a VP ou VPP germinativa encontrada no gene CDH1 em 30% a 50% dos casos. Critérios para pesquisa de mutação de CDH1 estão descritos na tabela 5.

Mais de 40% dos pacientes com CGDH não apresentam mutação de CDH1, o que sugere a existência de outros genes de suscetibilidade. Outros potenciais genes relacionados são CTNNA1, BRCA2, STK11, SDHB, PRSS1, ATM, MSR1 e PALB2.

O risco *lifetime* (até os 80 anos) de câncer gástrico para pacientes com mutação de CDH1 foi estimado em cerca de 70% em homens e 56% em mulheres, com idade mediana de diagnóstico de 37 anos. Porém, análise recente de 75 famílias com mutações patogênicas de CDH1 estimou essa incidência em 42% para homens e 33% para mulheres, sugerindo risco menor do que previamente relatado.

Além de câncer gástrico, é observado também aumento no risco para desenvolvimento de câncer de mama do tipo lobular em mulheres, com risco estimado em 39% a 52% ao longo da vida (*lifetime* até 80 anos de aproximadamente 42%).

O paciente com VP ou VPP em CDH1 deve manter acompanhamento regular com oncogeneticista e equipe multidisciplinar, além de realizar medidas específicas de rastreamento e prevenção. A gastrectomia total profilática (sem linfadenectomia D2) é recomendada nesses casos entre os 18 e 40 anos, geralmente entre os 20 e 30 anos. EDA *baseline* é indicada antes da cirurgia. EDA de rastreamento com biópsias randômicas a cada seis a 12 meses deve ser oferecida para portadores de mutação de CDH1 que não realizarem a cirurgia e incluir avaliação quanto a infecção por *H. pylori*. Há dados mais recentes de que pode haver segurança com essa estratégia.

Para outros genes, o risco de câncer gástrico ainda não é bem definido e o papel da gastrectomia profilática é menos bem estabelecido, devendo-se individualizar cada caso conforme a história familiar.

Tabela 5. Critérios para pesquisa de mutação de CDH1

Dois casos de câncer gástrico na família, um confirmado do tipo difuso independentemente da idade OU
Câncer gástrico difuso com menos de 50 anos sem história familiar OU
História pessoal de câncer gástrico e câncer de mama lobular, sendo um diagnosticado com menos de 70 anos OU
Dois casos de câncer lobular de mama em familiares com menos de 50 anos OU
Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos de etnia Maori ou com história pessoal ou familiar de fenda labial ou palatina OU
Câncer de mama lobular bilateral com menos de 70 anos

Outras síndromes de câncer hereditário que podem estar associadas ao aumento de risco de câncer gástrico, mas que não possuem evidências suficientes para rastreamento de neoplasia primária do órgão, estão descritas na tabela 6.

Tabela 6. Outras síndromes de câncer hereditário relacionadas ao aumento de risco de câncer gástrico

Síndrome	Genes	Risco estimado de câncer gástrico	Screening
Ataxia-telangiectasia	ATM	*	*
Síndrome de Bloom	BLM e RE-CQL3	*	*
Síndrome de câncer de mama e ovário hereditários	BRCA1 e BRCA2	3,5% até os 80 anos. Estudo japonês indicou 19% a 20% até os 85 anos	*
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53	*	EDA a cada dois a cinco anos, iniciando aos 25 anos ou cinco anos antes do caso mais precoce de câncer gástrico na família
Xeroderma pigmentoso	Sete diferentes genes relacionados	*	*
Síndrome de Cowden	PTEN	*	*

* Dados ainda insuficientes

7. Câncer de pâncreas hereditário

O adenocarcinoma de pâncreas é uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer no mundo. A maioria dos pacientes já apresenta doença avançada e incurável ao diagnóstico e o prognóstico é desfavorável. Tem componente familiar ou hereditário em aproximadamente 10% a 15% dos casos. Mutações germinativas comumente encontradas em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas incluem BRCA1, BRCA2, CDKN2A, genes de síndrome de Lynch, ATM, PALB2, STK11 e TP53, sendo BRCA2 e CDKN2A os mais prevalentes. Um resumo dos genes e riscos *lifetime* estimados de câncer de pâncreas está descrito na tabela 7.

Tabela 7. Genes e riscos *lifetime* estimados de câncer de pâncreas

Gene/Síndrome	Risco <i>lifetime</i> de câncer de pâncreas
BRCA1	≤ 5%
BRCA2	5%-10%
CDKN2A	10%-21%
STK11	11%-36%
ATM	5%-10%
PALB2	5%-10%
Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6 e EPCAM)	3,7%-10%; maior (6,2%) para MLH1 e menor (0,5%) para MSH2
Pancreatite hereditária (PRSS1, SPINK1 e outros)	25%-44%
TP53	5%-10%

Recomenda-se encaminhar para aconselhamento e realizar teste genético germinativo todos os pacientes com câncer de pâncreas exócrino. Caso haja impossibilidade de testagem do paciente, parentes de primeiro grau devem ser testados.

O rastreamento do câncer de pâncreas em indivíduos com risco elevado da neoplasia tem o potencial de detecção de lesões assintomáticas precoces e potencialmente curáveis. Dados demonstram que 75% a 90% dos casos de câncer de pâncreas diagnosticados a partir de *screening* são ressecáveis cirurgicamente ao diagnóstico. Também há dados que sugerem redução na mortalidade a partir de um estudo que reporta sobrevida global em três anos de 85% em neoplasias de pâncreas detectadas a partir de rastreamento em pacientes de alto risco. Mais estudos são necessários para avaliar o potencial impacto em sobrevida.

O rastreamento do câncer de pâncreas deve ser recomendado em situações específicas resumidas na tabela 8 e pode ser realizado por ressonância magnética (RNM) de abdômen com colangio-RNM com contraste e/ou ultrassom endoscópico. Mais detalhes quanto à idade de início estão descritos na tabela 9.

O surgimento de diabetes pode ser indicativo de neoplasia pancreática inicial em paciente de alto risco, podendo ser recomendada avaliação de imagem precoce com ultrassom endoscópico ou RNM de abdômen com colangio-RNM nesses casos. Cirurgia redutora de risco não é recomendada para indivíduos assintomáticos na ausência de lesões identificadas devido aos riscos relacionados a pancreatectomia e consequências metabólicas associadas, incluindo insuficiência exócrina permanente e diabetes, o que levam a impacto significativo na sobrevida do paciente.

Tabela 8. Indicações de rastreamento de câncer de pâncreas

VP ou VPP germinativa em outro gene de suscetibilidade ao câncer de pâncreas (ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PALB2, STK11 e TP53) + familiar de primeiro ou segundo grau do mesmo lado da família com diagnóstico de câncer de pâncreas exócrino
História familiar de câncer de pâncreas exócrino em dois ou mais familiares de primeiro grau do mesmo lado da família, mesmo na ausência de VP ou VPP conhecida (alguns centros incluem indivíduos com um parente de primeiro grau e um de segundo grau)
História familiar de câncer de pâncreas exócrino em três ou mais familiares de primeiro ou segundo grau do mesmo lado da família, mesmo na ausência de VP ou VPP conhecida

Tabela 9. Idade de início de rastreamento de câncer de pâncreas

Síndrome/Gene	Idade de início de rastreamento*
PJS/ STK11	30-35 anos
CDKN2A	40 anos
ATM	45-50 anos
BRCA1, BRCA2	45-50 anos
MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM	50 anos
PALB2	45-50 anos
TP53	50 anos
Pancreatite hereditária (PRSS1, SPINK1, outros genes)	Com fenótipo clínico consistente, considerar início aos 20 anos após início da pancreatite ou aos 40 anos, o que vier primeiro

* Ou dez anos antes do caso mais precoce na família, o que vier primeiro

Bibliografia consultada

1. Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020;21(8):e386-e397.

2. Canto MI, Almario JA, Schulick RD et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. Gastroenterology. 2018;155(3):740-51.

3. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ et al; Manchester International Consensus Group. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. Genet Med. 2019;21(10):2390-400.

4. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile polyposis syndrome. 3 fev 2022. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.

5. Patel R, Hyer W. Practical management of polyposis syndromes. Frontline Gastroenterol. 2019;10(4):379-87.

6. Seppälä TT, Latchford A, Negroi I et al; European Hereditary Tumour Group (EHTG) and European Society of Coloproctology (ESCP). European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. Br J Surg. 2021;108(5):484-98.

7. Syngal S, Brand RE, Church JM et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):223-62.

8. Yehia L, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome. 11 fev 2021. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.



CAPÍTULO 15

Principais drogas e regimes terapêuticos utilizados no tratamento sistêmico dos tumores do aparelho digestivo

*Ana Carolina Guimarães de Castro
Maria Cecília Mathias Machado
Renata D'Alpino Peixoto*

1. Introdução

As principais drogas aprovadas e empregadas no tratamento sistêmico dos pacientes com tumores do aparelho digestivo no Brasil até janeiro de 2023 são:

Classes	Drogas
Quimioterápicos	
Fluoropirimidinas	5-fluorouracil Capecitabina
Platinas	Oxaliplatina Carboplatina Cisplatina
Taxanos	Paclitaxel Nab-paclitaxel Docetaxel
Outras classes	Irinotecano Gencitabina Trifluridina-tipiracila Mitomicina Dacarbazina Temozolamida
Terapias alvo-moleculares	
Inibidores tirosina-quinase	Regorafenibe Sunitinibe Sorafenibe Lenvatinibe Cabozantinibe
Anticorpos anti-EGFR	Cetuximabe Panitumumabe
Anticorpos anti-HER-2	Trastuzumabe
Antiangiogênicos	Bevacizumabe Aflibercepte Ramucirumabe
Outras classes	Encorafenibe Larotrectinibe Everolimus Imatinibe
Imunoterapia	
Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico	Nivolumabe Pembrolizumabe Ipilimumabe Atezolizumabe Durvalumabe
Análogos de somatostatina	
Análogos de somatostatina	Lanreotida Octreotida LAR

2. Quimioterápicos

Fluoropirimidinas (5-FU e capecitabina)

A principal classe de droga para tratamento do câncer gastrointestinal é a fluoropirimidina, que engloba tanto o 5-FU, por via endovenosa, quanto a capecitabina (Xeloda[®]), por via oral.

O 5-FU é um análogo do nucleosídeo pirimidina com atividade antineoplásica. *In vivo*, o 5-FU é convertido no metabólito ativo F-UMP, que se incorpora ao RNA, substituindo o uracil e inibindo, dessa forma, o processamento do RNA, assim como o crescimento celular. O F-DUMP inibe a enzima timidilato sintase, levando à depleção de timidina, um dos quatro trifosfatos de nucleotídeos utilizados na síntese *in vivo* de DNA. O emprego do 5-FU pode-se dar tanto em *bolus* quanto em infusão contínua. Além disso, pode ser usado isoladamente ou combinado a outras drogas citotóxicas, como a oxaliplatina e/ou o irinotecano em diversos tumores primários, além dos anticorpos monoclonais antiangiogênicos ou anti-EGFR, especialmente em câncer colorretal.

Já a capecitabina é uma pró-droga, a qual é enzimaticamente convertida em 5-FU nas células tumorais por meio da enzima timidina fosforilase. Tal como o 5-FU, a capecitabina também pode ser usada isoladamente ou em combinação com outras drogas. No entanto, prefere-se não associar a capecitabina ao irinotecano devido à potencialização do risco de diarreia. Tanto o 5-FU quanto a capecitabina podem ser empregados durante a radioterapia, especialmente para o tratamento do câncer de reto, exercendo efeito radiosensibilizante. Podem também ser usados tanto na adjuvância quanto no cenário metastático.

A dose mais utilizada da capecitabina no Brasil é de 2.000mg/m² ao dia VO do D1 ao D14 a cada 21 dias. Quando utilizada em concomitância com a radioterapia no câncer de reto, sua dose habitual é de 1.650mg/m² ao dia VO nos dias de radioterapia. Já o 5-FU tem diversas doses descritas e usualmente empregadas. No clássico regime FOLFOX, o 5-FU é feito EV em *bolus* no D1 na dose de 400mg/m², seguida de infusão contínua na dose de 2.400mg/m² por 46 horas a cada duas semanas (nesses casos, o paciente vai para casa com o infusor, sendo necessária a presença de Port-A-Cath ou outro cateter central). Sempre que se emprega o *bolus* de 5-FU, faz-se também aplicação de leucovorin (ácido folínico) na dose de 400mg/m², que não é uma droga citotóxica, mas potencializa a ligação do 5-FU à enzima timidilato sintetase, aumentando sua eficácia.

Na prática clínica, é comum omitirmos o *bolus* de 5-FU (especialmente no cenário metastático), pois seu real papel na atividade antitumoral em combinação com o 5-FU infusional é desconhecido, além de aumentar o risco de eventos adversos, como diarreia, mucosite e neutropenia. Os mais frequentes eventos adversos

associados ao 5-FU infusional de 46 horas e à capecitabina são: fadiga, diarreia, mucosite, síndrome mão-pé, anemia, plaquetopenia, leucopenia e náuseas.

Platinas (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina)

A oxaliplatina, a carboplatina e a cisplatina pertencem à classe das platinas, as quais atuam sobre o DNA por meio da formação de ligações alquil. Tais ligações resultam no surgimento de pontes inter e intrafilamentos, as quais levam à inibição da síntese e à formação de novas moléculas nucleicas de DNA. As platinas são amplamente utilizadas no tratamento dos tumores do trato gastrointestinal. No entanto, a oxaliplatina é a única platina com atividade no CCR e apenas possui atividade quando combinada a uma fluoropirimidina ou a gencitabina. Pode ser usada tanto na adjuvância quanto no cenário metastático.

A dose padrão de oxaliplatina é de 85mg/m² EV a cada duas semanas, quando combinada ao 5-FU no regime FOLFOX e de 130mg/m² EV a cada três semanas quando combinada à capecitabina (Xeloda[®]) no regime conhecido como XELOX ou CAPOX. Os principais efeitos colaterais da oxaliplatina são neuropatia aguda e crônica, náusea, fadiga, diarreia, anemia, leucopenia e plaquetopenia. A toxicidade hepática associada à oxaliplatina foi abordada em capítulo específico.

A carboplatina é empregada no tratamento neoadjuvante de tumores de esôfago. O esquema de tratamento engloba a concomitância de carboplatina (AUC 2) associada ao paclitaxel (50mg/m²) semanal e radioterapia (41,4Gy) por cinco semanas. A carboplatina associada ao paclitaxel também é empregada no tratamento de primeira linha de doença metastática nos tumores gastroesofágicos e de canal anal. Os principais efeitos colaterais da carboplatina são náuseas e vômitos e toxicidade hematológica.

A cisplatina costuma ser mais usada no tratamento de tumores gastroesofágicos e nos tumores de vias biliares. No caso dos tumores de esôfago localmente avançados não candidatos à terapia perioperatória, tumores irressecáveis ou em pacientes sem performance para tratamento trimodal, a cisplatina (na dose de 75mg/m² no D1 das semanas 1 e 5) costuma ser combinada a 5-FU (1.000mg/m² no D1 a D4 nas semanas 1 e 5) e radioterapia (64Gy em 32 frações) de maneira concomitante (embora hoje em dia esse protocolo seja pouco utilizado, uma vez que carboplatina e paclitaxel são mais bem tolerados). A cisplatina (30mg/m² em D1 e D8) também pode ser usada associada ao irinotecano (60mg/m² em D1 e D8) em segunda linha de tratamento sistêmico para tumores gastroesofágicos metastáticos.

Já no tratamento dos tumores de vias biliares, a cisplatina é parte fundamental no tratamento da doença avançada. O esquema mais utilizado é a associação de cisplatina (25mg/m² em D1 e D8) com gencitabina (1.000mg/m² em D1 e D8) a cada 21 dias. Mais recentemente, essa combinação associada ao durvalumabe também mostrou benefício em sobrevida. Os principais efeitos colaterais da cisplatina

são náuseas e vômitos, nefrotoxicidade e neuropatia periférica com hipoacusia e zumbido.

Taxanos

Os taxanos têm um mecanismo de ação diferente da maioria dos agentes citotóxicos, pois não interagem diretamente com componentes nucleares (DNA e RNA). O principal local de ação dos taxanos são os microtúbulos. Porém, ao contrário dos alcaloides da vinca ou derivados da colchicina, que induzem a despolimerização dos microtúbulos, os taxanos atuam durante a fase mitótica da divisão celular e promovem a polimerização das proteínas tubulina e sua montagem, resultando na estabilização dos microtúbulos e no bloqueio do ciclo celular, com consequente morte celular. Seus principais efeitos colaterais são fadiga, alopecia, toxicidade hematológica, neuropatia periférica e reação de hipersensibilidade.

Paclitaxel

O paclitaxel pode ser utilizado na neoadjuvância nos tumores de esôfago ou de junção esofagogástrica em associação com carboplatina e radioterapia. Também está indicado no tratamento de segunda linha nos tumores avançados gástricos ou de junção esofagogástrica combinado ao ramucirumabe ou isoladamente. Também é indicado no tratamento sistêmico de primeira linha paliativa nos tumores escamosos do canal anal combinado à carboplatina.

Docetaxel

Também da classe dos antimicrotúbulos, o docetaxel hoje acaba sendo mais usado no protocolo FLOT no tratamento perioperatório dos tumores gástricos e de junção esofagogástrica. O esquema FLOT inclui 5-FU, oxaliplatina e docetaxel.

Nab-paclitaxel

Em comparação com a formulação original de paclitaxel, o nab-paclitaxel ou o paclitaxel ligado à albumina é uma formulação sem solvente que utiliza albumina para fornecer o taxano, resultando em um perfil farmacocinético vantajoso. Sua principal aplicação hoje em tumores gastrointestinais é no tratamento do adenocarcinoma pancreático metastático, na primeira linha de tratamento, em combinação com a gencitabina.

Outros quimioterápicos

Irinotecano

O irinotecano pertence à classe das camptotecinas e seu mecanismo de ação se dá pela inibição da enzima topoisomerase I. As topoisomerasas têm como função

manter a conformação tridimensional adequada do DNA por meio da remoção das superespirais durante a replicação e a transcrição do DNA. A citotoxicidade do irinotecano ocorre pelo dano ao DNA de cadeia dupla produzido durante a síntese do DNA (fase S), quando as enzimas de replicação do DNA colidem com um complexo ternário da droga, com o DNA e com a topoisomerase I. Essa colisão resulta em apoptose celular. O irinotecano pode ser usado isoladamente ou em combinação com algumas outras drogas. Em geral, como mencionado anteriormente, evita-se sua associação com a capecitabina devido ao risco de potencializar a diarreia.

O irinotecano não se mostrou ativo no cenário adjuvante do CCR, sendo, por isso, apenas utilizado na doença metastática, quando frequentemente é combinado ao 5-FU. Sua dose padrão, quando utilizada em combinação ao 5-FU (regime FOLFIRI), é de 180mg/m² EV no D1 a cada duas semanas. No entanto, o irinotecano pode ser usado no esquema FOLFIRINOX para adjuvância do câncer de pâncreas, no qual possui atividade. Outro emprego frequente do irinotecano é em linhas subsequentes dos tumores gastroesofágicos e de vias biliares metastático, podendo ser feito isoladamente ou em combinação ao 5-FU.

Os principais efeitos colaterais associados ao irinotecano são náusea, diarreia, anemia, leucopenia, plaquetopenia e alopecia. A toxicidade hepática associada ao irinotecano foi abordada em capítulo específico.

Gencitabina

A gencitabina é um análogo da pirimidina. Ela sofre metabolização intracelular e se transforma em dois metabólitos ativos (gencitabina difosfato e gencitabina trifosfato). A gencitabina trifosfato é incorporada ao DNA com ajuda da gencitabina difosfato, inibindo a síntese de DNA e induzindo a apoptose.

Durante muito tempo, a gencitabina reinou absoluta no tratamento do câncer de pâncreas e de vias biliares. Atualmente, ainda é usada em monoterapia na primeira linha de adenocarcinomas pancreatobiliares em pacientes com baixo performance ou com contraindicação à combinação com outros agentes. A dose de gencitabina usual é de 1.000mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias, embora muitos de nós utilizemos 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias.

Nos adenocarcinomas de vias biliares, o principal regime de primeira linha é a combinação de cisplatina 30mg/m² com gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias. Mais recentemente, o durvalumabe se mostrou ativo na combinação, com dose de 1.500mg no D1. Quanto ao adenocarcinoma de pâncreas, o regime de gencitabina 1.000mg/m² e nab-paclitaxel 125mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias se tornou um dos esquemas mais empregados no tratamento de primeira linha, especialmente em pacientes não tão *fit* para receber FOLFIRINOX.

Os principais efeitos colaterais da gencitabina são fadiga e toxicidade hematológica, além de poder induzir sintomas gripais e, mais raramente, pneumonite.

Trifluridina-tipiracila

A trifluridina-tipiracila (TAS-102 ou Lonsurf) é uma composição de duas drogas orais com função de análogo de nucleosídeo. A trifluridina é o componente ativo, enquanto a tipiracila previne a degradação enzimática da trifluridina. Seu principal emprego, na prática, é para pacientes com câncer colorretal metastático que já falharam a fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, antiangiogênicos e, se RAS selvagem, a inibidores de EGFR. Também pode ser usada em câncer gástrico metastático em terceira ou mais linhas. A dose habitual é de 35mg/m² por dose, duas vezes ao dia do D1 ao D5 e do D8 ao D12 a cada 28 dias. Sua principal toxicidade é hematológica.

Mitomicina

A mitomicina é uma droga alquilante com propriedades antimetabólicas que inibe a síntese de DNA. Atualmente, tem apenas duas indicações em tumores do aparelho digestivo: concomitante a uma fluoropirimidina e à radio-terapia no tratamento do câncer de canal anal localizado e intraperitoneal após cirurgia citorrredutora do pseudomixoma peritoneal. A dose de mitomicina pode variar de 10mg/m² a 12mg/m² nos D1 e D29 (muitas vezes, o D29 é omitido) no câncer de canal anal, associado a 5-FU ou capecitabina. Atualmente, para obter a mitomicina, é necessário importá-la. Por conta disso, ela tem sido substituída pela cisplatina no tratamento do câncer de canal anal. Sua principal toxicidade é hematológica.

Dacarbazina

A dacarbazina é um agente alquilante utilizado no tratamento dos tumores neuroendócrinos de pâncreas metastáticos, em combinação com 5-FU. Seu mecanismo de ação se baseia na capacidade de seus metabólitos em depositar grupos metil nas bases de guanina do DNA. É uma pró-droga similar à temozolamida, pois ambas são metabolizadas à MTIC (o metabólito ativo).

Temozolamida

Após administração oral, o pró-fármaco temozolamida é prontamente absorvido no intestino delgado, com boa penetração na barreira hematoencefálica devido ao seu pequeno tamanho. Seu mecanismo de ação é similar ao da dacarbazina. Também está indicado no tratamento dos tumores neuroendócrinos pancreáticos metastáticos em combinação com a capecitabina (regime conhecido como CapTem).

3. Terapias alvo-moleculares

Antiangiogênicos (bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe)

A angiogênese (formação e crescimento de vasos sanguíneos) é necessária para nutrição e consequente progressão do tumor. Há vários reguladores endógenos, tanto positivos quanto negativos, que controlam a angiogênese, sendo o principal o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do Inglês *vascular endothelial growth factor*). O bevacizumabe (Avastin[®]) é um anticorpo monoclonal da classe IgG1 que se liga ao VEGF-A circulante e, com isso, inibe a angiogênese. Já o aflibercepte (Zaltrap[®]) é uma proteína recombinante fundida que consiste em porções para a ligação VEGF de domínios extracelulares dos receptores VEGF1 e VEGF2 humanos fundidos à porção Fc de IgG1 humana. Ele age como um receptor atrativo solúvel que se liga ao VEGF-A, bem como aos ligantes PIGF e VEGF-B, funcionando como uma armadilha que evita que os ligantes endógenos se liguem aos respectivos receptores. Por outro lado, o ramucirumabe é um anticorpo monoclonal anti-VEGFR2 (receptor).

Os antiangiogênicos não são ativos no cenário adjuvante (pelo menos até o presente momento), sendo, por isso, apenas utilizados na doença avançada. Tanto o bevacizumabe quanto o aflibercepte não são usados isoladamente, enquanto o ramucirumabe, além de poder ser combinado à quimioterapia, também pode ser usado como monodroga na segunda linha do câncer gástrico. A dose padrão do bevacizumabe é de 5mg/kg a cada duas semanas ou 7,5mg/kg a cada três semanas. O aflibercepte é administrado na dose de 4mg/kg a cada duas semanas, enquanto a dose do ramucirumabe é de 8mg/kg a cada duas semanas.

Os principais eventos adversos associados aos antiangiogênicos são epistaxe, proteinúria e hipertensão, além de pequeno aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos. Mais raramente, podem cursar com perfuração gastrointestinal. Por poderem comprometer o processo de cicatrização, devem ser suspensos pelo menos cinco semanas antes de cirurgias eletivas e apenas introduzidos quando houver a cicatrização completa. Essa questão foi abordada em capítulo específico.

Anticorpos anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe)

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do Inglês *epidermal growth factor receptor*) é um receptor tirosina-quinase transmembrana envolvido na proliferação e na sobrevivência das células neoplásicas. Tanto o cetuximabe (Erbix[®]) quanto o panitumumabe (Vectibix[®]) são anticorpos monoclonais que se ligam ao EGFR, inibindo sua função. Os anti-EGFR não são ativos no cenário

adjuvante, sendo, por isso, apenas utilizados no câncer colorretal metastático, isoladamente ou em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI. Para que sejam ativos, não pode haver mutação do gene RAS (K-RAS ou N-RAS), a qual ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes.

A dose comumente utilizada de cetuximabe é de 500mg/m² EV a cada duas semanas, enquanto a dose do panitumumabe é de 6mg/kg EV a cada duas semanas. O cetuximabe também pode ser usado na dose de ataque de 400mg/m² EV, seguida de 250mg/m² semanalmente. No entanto, poucos serviços têm utilizado essa prática, visto que o paciente necessita vir uma vez por semana realizar a aplicação. Seus principais efeitos colaterais são *rash* cutâneo, paroníquia, pele seca, hipomagnesemia, diarreia e reação infusional, esta última mais comum com o cetuximabe.

Anticorpos anti-HER-2 (trastuzumabe)

O trastuzumabe (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do receptor HER-2, impedindo sua homodimerização e, com isso, inibe a sinalização intracelular mediada pelo HER-2. Diversos tumores do aparelho digestivo podem apresentar hiperexpressão de HER-2 e ter benefício com estratégias anti-HER-2. Porém, o trastuzumabe só está aprovado no Brasil até o presente momento para a indicação de tratamento de primeira linha em combinação a uma platina e fluoropirimidina nos pacientes com adenocarcinoma gástrico HER-2 positivo.

A dose usual, quando combinada a FOLFOX, é de ataque de 6mg/kg no primeiro ciclo e de 4mg/kg a cada duas semanas nos ciclos subsequentes. Geralmente, é uma droga bem tolerada, mas pode levar à redução da fração de ejeção cardíaca, sendo recomendada a monitorização com ecocardiograma periódico. Há outras terapias anti-HER-2 que ainda não estão aprovadas no Brasil para tratamento dos tumores gastrointestinais.

Inibidores de tirosina-quinase (regorafenibe, sunitinibe, sorafenibe, lenvatinibe e imatinibe)

De maneira geral, os inibidores de tirosina-quinase não costumam promover boas taxas de resposta e costumam ajudar na estabilização da doença. Os principais efeitos colaterais dessa classe são hipertensão, reação síndrome mão-pé, diarreia e fadiga.

Regorafenibe

O regorafenibe está indicado no tratamento do carcinoma hepatocelular que tenha sido previamente tratado com sorafenibe, em primeira linha da doença

metastática. Também está indicado no tratamento do adenocarcinoma colorretal metastático que tenha sido previamente tratado com fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR. Por fim, também está indicado na terceira linha de tratamento dos pacientes com GIST metastático. Apesar da dose dos principais estudos ter sido de 160mg do D1 a D21 a cada quatro semanas, hoje sempre começamos com 80mg e vamos escalonando para 120mg ou até 160mg, conforme tolerabilidade.

Sunitinibe

O sunitinibe é indicado para o tratamento de GIST após falha do tratamento com imatinibe devido a resistência ou intolerância. Essa medicação também é indicada para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos metastáticos ou irressecáveis em segunda linha.

Sorafenibe

Está indicado no tratamento do carcinoma hepatocelular metastático ou irressecável em primeira linha de tratamento.

Lenvatinibe

O lenvatinibe também é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.

Imatinibe

O imatinibe está indicado no tratamento do GIST no cenário adjuvante ou em primeira linha da doença metastática ou irressecável.

Outras drogas alvo-moleculares (encorafenibe, larotrectinibe e everolimus)

Inibidor de BRAF: encorafenibe

O encorafenibe (Braftovi[®]) é um inibidor competitivo de ATB da proteína BRAF que funciona inibindo a via da MAPK. O encorafenibe tem como alvo os subtipos de BRAF V600E, V600D e V600K, já que mutações desses subtipos levam à ativação constitutiva da via da MAPK e estimulam o crescimento tumoral. O encorafenibe (300mg ao dia, via oral) associado ao cetuximabe é aprovado para tratamento de CRC metastático com mutação de BRAF V600E a partir de segunda linha. Os principais efeitos colaterais do encorafenibe são dermatológicas (como *rash* acneiforme e alopecia, principalmente em associação com terapia anti-EGFR), hematológicas, fadiga e dor abdominal.

Inibidor de NTRK: larotrectinibe

O larotrectinibe (Vitrakvi[®]) é um inibidor altamente seletivo das três proteínas-quinase do receptor de tropomiosina (TRKA, TRKB e TRKC), que são codificadas pelos genes do receptor de tirosina-quinase neurotrófico (NTRK1, NTRK2 e NTRK3). Fusões cromossômicas podem causar a ativação constitutiva das chamadas proteínas de fusão de TRK, promovendo proliferação e sobrevivência de células tumorais. A atividade do larotrectinibe se dá em células com ativação constitutiva de proteínas decorrente de fusões de TRK. O larotrectinibe (100mg, duas vezes ao dia) tem aprovação agnóstica para tumores sólidos com comprovação de fusão de NTRK. Os principais eventos adversos são efeitos hematológicos, dor muscular, elevação de enzimas hepáticas e hipoalbuminemia.

Inibidor de mTOR: everolimus

O everolimus é um inibidor do mTOR com propriedades antiproliferativas e antiangiogênicas. O everolimus é usado no tratamento de tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos. Os principais efeitos colaterais dessa medicação são diarreia, náuseas, hipertensão e edema periférico.

4. Inibidores de *checkpoint* imunológico

De uma maneira geral, os inibidores de *checkpoint* presentes hoje na prática clínica podem ser da classe dos anti-CTLA-4 ou dos anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Seus principais efeitos colaterais são os imunomediados, como prurido, colite, hipo ou hipertireoidismo, entre outros. No entanto, também podem causar uma miríade de eventos autoimunes, tais como pneumonite, nefrite, uveíte, miocardite, artrite, hipofisite etc. Os eventos adversos são mais frequentes quando há combinação de um anti-CTLA-4 com um anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

Ipilimumabe

O ipilimumabe atua por meio do bloqueio do inibidor de CTLA-4, mediado pelos linfócitos citotóxicos T, permitindo a destruição das células-alvo do tumor. Está indicado no tratamento do adenocarcinoma colorretal (CRC) com deficiência das enzimas de reparo do DNA (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) em associação com nivolumabe após quimioterapia prévia de associação baseada em fluoropirimidina (tal indicação ainda não aprovada no Brasil). O ipilimumabe também pode ser indicado, em combinação com o nivolumabe, para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma escamocelular (CEC) de esôfago avançado irresssecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ nas células tumorais.

Pembrolizumabe

Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, o pembrolizumabe (anti-PD-1) controla a ação do sistema imunológico do organismo, liberando os linfócitos T específicos para combater as células neoplásicas.

O pembrolizumabe está indicado no tratamento de diferentes tumores que apresentem instabilidade de microssatélite alta (MSI-H) ou deficiência das enzimas de reparo do DNA (dMMR). Ou seja, trata-se de uma indicação agnóstica, independentemente do sítio primário. A indicação terapêutica listada em bula inclui pacientes com câncer colorretal irresssecável ou metastático após terapia prévia baseada em fluoropirimidina, além de câncer gástrico, de intestino delgado ou biliar, com progressão durante ou após pelo menos uma terapia prévia.

Há também aprovação para os tumores sem dMMR, especialmente para câncer gástrico PD-L1 positivo em terceira ou mais linhas e em câncer de esôfago ou junção esofagogástrica com PD-L1 por CPS ≥ 10 .

Nivolumabe

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) – HuMAb, que se liga aos receptores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2.

Esse medicamento é indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CEE) irresssecável avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina e platina. Também pode ser utilizado em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, em primeira linha de pacientes adultos com CEC de esôfago irresssecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$. Outra indicação é em combinação com o ipilimumabe no tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CEC de esôfago metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.

O nivolumabe também é indicado para o tratamento adjuvante do câncer esofágico ou da junção gastroesofágica (JEG) completamente ressecado, em pacientes que apresentem doença patológica residual após tratamento com quimiorradioterapia neoadjuvante. Nos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular que foram tratados anteriormente com sorafenibe, o nivolumabe pode ser utilizado em combinação com o ipilimumabe em segunda linha. Tal indicação tende a se reduzir à medida que já estamos utilizando imunoterapia na primeira linha.

Atezolizumabe

O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) humanizado com domínio Fc produzido por meio de engenharia genética que se liga diretamente ao PD-L1 e promove um bloqueio duplo dos receptores PD-1 e

B7. O atezolizumabe é utilizado em combinação com o bevacizumabe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular irresssecável que não tenham recebido terapia sistêmica prévia.

Durvalumabe

Esse medicamento atua por meio do bloqueio seletivo das interações PD-L1 com PD-1 e PD-L1 com CD80, com isso, aumentando a resposta imune antitumoral. O durvalumabe, em combinação com a quimioterapia à base de gencitabina mais cisplatina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer do trato biliar localmente avançado ou metastático.

5. Análogos da somatostatina (lanreotida e octreotida LAR)

Os análogos de somatostatina são peptídeos que simulam farmacologicamente a somatostatina natural ao se ligarem aos receptores de somatostatina expressos na membrana celular, inibindo mais potentemente o hormônio do crescimento, o glucagon e a insulina do que a somatostatina natural e com ação farmacológica mais prolongada.

Tanto a octreotida quanto a lanreotida podem ser usadas clinicamente para o alívio de sintomas decorrentes de substâncias produzidas pelos tumores neuroendócrinos com síndromes funcionantes, assim como para controlar o crescimento celular dos tumores neuroendócrinos bem diferenciados, os quais costumam expressar em suas membranas receptores de somatostatina.

Para o controle tumoral, as doses usuais de lanreotida e octreotida LAR são de 120mg SC a cada 28 dias e de 30mg IM a cada 28 dias, respectivamente. Ambas as drogas são muito bem toleradas, mas podem induzir a colelitíase.

6. Principais protocolos de quimioterapia utilizados na prática clínica dos tumores gastrointestinais

Adjuvância em câncer colorretal

5-FU bolus (regime Roswell Park):

- 5-FU 500mg/m² em *bolus* em D1, D8, D15, D22, D29 e D36 a cada oito semanas (em combinação com o leucovorin) por quatro ciclos.

Capecitabina isolada

- Capecitabina 2.000mg/m² VO em duas tomadas a cada 12 horas, do D1 ao D14 a cada 21 dias por oito ciclos.

FOLFOX

- Oxaliplatina 85mg/m² EV por duas horas no D1 combinada a DL-leucovorin 400mg/m² EV por duas horas, seguida de 5-fluorouracil (5-FU) 400mg/m² EV em *bolus* e 5-FU 2.400mg/m² EV em infusão contínua de 46 horas a cada 14 dias, por seis a 12 ciclos.

XELOX

- Capecitabina 2.000mg/m² VO em duas tomadas a cada 12 horas, do D1 ao D14, associada à oxaliplatina 130mg/m² EV no D1 a cada 21 dias, por quatro a oito ciclos.

FLOX

- Oxaliplatina 85mg/m² EV em duas horas nas semanas 1, 3 e 5 a cada oito semanas, combinada com 5-FU 500mg/m² e DL-leucovorin 500mg/m² EV em *bolus*, semanalmente, por seis semanas a cada oito semanas por três ciclos.

Metastático em câncer colorretal

FLOX ou FOLFOX sem a associação com anticorpo monoclonal, quando este não estiver disponível

FOLFOX + bevacizumabe

- FOLFOX + bevacizumabe 5mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

XELOX + bevacizumabe

- XELOX + bevacizumabe 7,5mg/kg EV a cada 21 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFOX + cetuximabe

- FOLFOX + cetuximabe 500mg/m² EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFOX + panitumumabe

- FOLFOX + panitumumabe 6mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI sem a associação com anticorpo monoclonal, quando este não estiver disponível

- Irinotecano 180mg/m² EV por 90 minutos no D1 combinado com DL-leucovorin 400mg/m² EV por duas horas, seguidos de 5-FU 400mg/m² EV em *bolus* e 5-FU 2.400mg/m² EV em infusão contínua de 46 horas a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + bevacizumabe

- FOLFIRI + bevacizumabe 5mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + cetuximabe

- FOLFIRI + cetuximabe 500mg/m² EV no D, a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + panitumumabe

- FOLFIRI + panitumumabe 6mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + aflibercepte

- FOLFIRI + aflibercepte EV 4mg/kg a cada duas semanas, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + ramucirumabe

- FOLFIRI + ramucirumabe EV 8mg/kg a cada duas semanas, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

FOLFOXIRI (modificado)

- Oxaliplatina 70mg/m² EV em duas horas no D1 e irinotecano 165mg/m² EV por 90 minutos no D1, seguidos de 5-FU 2.400mg/m² EV em infusão contínua de 46 horas a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFOXIRI + bevacizumabe (modificado)

- FOLFOXIRI modificado + bevacizumabe 5mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

Observação: frequentemente, suspendemos o *bolus* de 5-FU e o leucovorin no cenário metastático para redução da toxicidade.

Adenocarcinoma de pâncreas

Gencitabina em monodroga

- Gencitabina 1.000mg/m² EV nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias, por oito ciclos na adjuvância e até progressão da doença ou toxicidade inaceitável na doença metastática.

Alternativa: gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias.

Gencitabina + nab-paclitaxel

- Gencitabina 1.000mg/m² e nab-paclitaxel 125mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRINOX

- Adenocarcinoma de vias biliares

Gencitabina + cisplatina

- Cisplatina 30mg/m² + gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias até oito ciclos.

Gencitabina + cisplatina + durvalumabe

- Cisplatina 30mg/m² + gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 e durvalumabe 1.500mg no D1 a cada 21 dias.

Observação: depois de oito ciclos, segue apenas o durvalumabe a cada quatro semanas.

FOLFOX

FOLFIRI

- Adenocarcinoma gástrico ou de junção esofagogástrica

FLOT perioperatório

- Oxaliplatina 85mg/m² EV por duas horas no D1 combinada ao DL-leucovorin 400mg/m² EV por duas horas, seguidos de 5-FU 400mg/m² EV em *bolus* e 5-FU 2.600mg/m² EV em infusão contínua de 24 horas a cada 14 dias, por quatro ciclos antes da cirurgia e mais quatro ciclos depois.

FOLFOX + nivolumabe

- FOLFOX + nivolumabe 240mg EV no D1 a cada 14 dias.

FOLFOX + trastuzumabe

- FOLFOX + trastuzumabe 4mg/kg a cada 14 dias (no primeiro ciclo a dose de trastuzumabe é de 6mg/kg).

Paclitaxel + ramucirumabe

- Paclitaxel 80mg/m² + ramucirumabe 8mg/kg nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias.

FOLFIRI

Irinotecano

- Irinotecano 180mg/m² a cada duas semanas.

Referências

Neste capítulo, as referências de cada droga foram extraídas de suas respectivas bulas e do site: <www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index>.

