

**Real Hospital Português de Beneficência em
Pernambuco**

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO DOS
TUMORES GASTROINTESTINAIS**

Recife
2024

Os tumores do trato gastrointestinal ainda se posicionam como um grande desafio dentro da oncologia e da assistência à saúde em geral. Em que pese todo notável e extremamente dinâmico desenvolvimento das terapias oncológicas visto na última década, análises recentes ainda mostram que estes tumores correspondem a 25 % da incidência de câncer e 35% das mortes relativas as neoplasias no mundo. O enfrentamento de tamanho desafio obviamente passa por múltiplas frentes, indo desde o diagnóstico precoce, passando pela prevenção primária com controle dos fatores de risco como tabagismo e obesidade, até as estratégias de imunização e *screening* populacional. Por outro lado, o sucesso terapêutico está intimamente relacionado não só ao diagnóstico precoce e a respostas idiossincrásicas de modernos tratamentos, mas também a capacidade de sistematização dos protocolos médicos. Os protocolos tendem a tornar assertivas e eficazes as ações de grupos de abordagem da doença em suas mais variadas manifestações. Construindo estas ferramentas, combinam-se ingredientes poderosos como opinião de especialistas aliados a notável capacidade produtiva de jovens profissionais em formação. E isso resulta na materialização concreta da maturidade técnica de um serviço de assistência à saúde. O serviço de oncologia do Real Hospital Português, mostra, com a publicação deste protocolo, mais um grande sinal de maturidade. trabalho em equipe que certamente será consolidado e abrilhantado pelo sucesso no seu objetivo principal, que é prestar assistência segura e de excelência a todos aqueles que nos procuram. Parabéns, Real Instituto de Oncologia, que venham muitas e muitas décadas de sucesso.

Dr. Pedro Augusto Casé da Silva
Diretor Clínico do RHP

Durante boa parte da história da humanidade, as doenças infecciosas ceifavam milhares de vítimas todos os anos em todo o mundo. O surgimento de vacinas no século XIX e dos antibióticos do século XX, aliados a melhoras no saneamento básico e na nutrição, permitiram que a expectativa de vida no Brasil saltasse de 33 para mais de 70 anos no último século. A longevidade, entretanto, tem seu preço: as doenças oncológicas vão se tornando mais prevalentes com a idade e hoje figuram entre as principais causas de óbito em muitos países, incluindo o nosso.

O avanço da Oncologia, felizmente, tem permitido a cura ou o aumento da sobrevida daqueles que, até recentemente, viam no diagnóstico neoplásico uma sentença de morte. Mas o desafio continua: num mundo onde o conhecimento médico dobra a cada ano é preciso manter o médico oncologista atualizado com as melhores práticas. O presente manual vem de encontro a esta necessidade. Produto de uma extensa revisão bibliográfica, traz, de maneira objetiva, as principais informações necessárias ao tratamento dos Tumores Gastrointestinais. Os autores, oncologistas clínicos e cirurgiões do Real Hospital Português, compartilham aqui parte da expertise que os torna referência em nossa região. Parabenizamos a todos pela iniciativa e empenho!

Dr. Noel Guedes Loureiro.
Gerente Médico do RHP

É com muita alegria que vemos o lançamento do segundo livro de Oncologia da série Manual de Boas Práticas do Real Hospital Português.

O Real Instituto de Oncologia do Real Hospital Português em seus 10 anos de existência é hoje uma equipe consolidada. Reconhecida pela sua competência e excelentes cuidados ao paciente oncológico.

Vale a pena conhecer o seu perfil. Trata-se de um grupo que se dedica à assistência, ensino e pesquisa. Envolve as diversas especialidades médicas relacionadas ao tratamento oncológico. Atua na prevenção, diagnóstico, tratamento clínico, cirúrgico e radioterápico. Tem reuniões regulares para discutir os casos oncológicos e tomar as melhores intervenções.

A oncologia clínica estruturou-se em subáreas dentro da oncologia, permitindo um tratamento específico, individualizado e baseado nas mais atuais diretrizes.

Os livros da série de Boas Práticas em oncologia é fruto dessa busca de qualidade na assistência, uso dos melhores recursos disponíveis, decisões amadurecidas de uma grande equipe.

É um privilégio conviver com profissionais competentes, que compartilham seus conhecimentos e experiências tanto na beira do leito, quanto em publicações escritas, formando especialistas, deixando um legado.

Parabenizamos a todos os autores do Manual de Boas Práticas “Protocolos de Tratamento dos Tumores Gastrointestinais – RHP” esperando que este seja um instrumento útil na assistência e suporte dos pacientes oncológicos.

O Instituto de Ensino e Pesquisa Alberto Ferreira da Costa do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco orgulha-se muito de contribuir para esta excelente publicação e ansiosamente aguarda os novos títulos que sem dúvida virão.

Dra. Maria do Carmo Lencastre

Diretora do Centro de Ensino e Pesquisa do RHP

O tratamento dos tumores malignos é hoje um dos grandes desafios da medicina moderna, pois necessita do envolvimento direto e *expertise* de uma série de especialidades, assim como da incorporação cada vez maior de procedimentos de alta complexidade e de uso tecnologia avançada.

Os grandes avanços nos resultados dos tratamentos oncológicos advém da organização dos diversos serviços especializados em Centros Integrados de Tratamento e Assistência Oncológica, trabalhando de forma harmoniosa, onde o envolvimento e a discussão é multidisciplinar, com o ordenamento e formatação de condutas terapêuticas baseadas em evidências médicas, propiciam o cuidado e atenção ao paciente oncológico de excelência. O compromisso com o bem-estar físico, mental e espiritual de todos os nossos pacientes, é a razão fundamental que nos impulsionam para frente.

A elaboração deste livro foi fruto de um trabalho conjunto de todos os serviços especializados afins envolvidos no diagnóstico, tratamento e cuidados oncológicos, com o intuito de ordenar de forma didática e prática na luz das evidências científicas atuais, as condutas a serem seguidas para cada tipo de neoplasia, de forma uniforme e organizada, visando dar um tratamento médico e humano de melhor qualidade aos pacientes.

Gostaria de parabenizar a todos os colegas envolvidos na elaboração deste livro pelo seu tempo, trabalho e abnegação dedicados à obra.

Dr. Ernesto Henrique Roesler
Coordenador da Oncologia do RHP

Sumário

Câncer de Esôfago.....	9
Câncer Gástrico	25
Câncer de Intestino Delgado	42
Câncer de Cólon	56
Câncer de Reto	101
Câncer de Canal Anal.....	118
Câncer de Pâncreas Exócrino.....	128
Neoplasias de Vesícula Biliar.....	142
Colangiocarcinoma e Carcinomas Ampulares.....	155
Carcinoma Hepatocelular.....	179
Tumor Estromal do Trato Gastrointestinal (GIST).....	199
Tumores Neuroendócrinos	215
Abordagem Agnóstica de Tumores.....	240

Autores:

Ana Caroline de Sobral Melo Patu

Andrezza Layane Alves Santos Paes de Barros

Bruno Almeida Miranda

Carolina Cavalcanti Gonçalves Ferreira

Carolina do Nascimento Matias Teixeira

Carolina Ferraz Jardim de Sá Menezes

Carolina Hildegard Zitzlaff

Cesar Henrique Alves Lira

Eduardo Sampaio Siqueira

Emmanuely Karla Oliveira Duarte

Euclides Dias Martins Filho

Ernesto Henrique Roesler

Fábio Marinho do Rego Barros

Fábio Mesquita Moura

Felipe Augusto Cruz Lopes

Fernando Antônio Baracho Filho

Guido Corrêa de Araujo Jr

Heberton Medeiros Teixeira

Isley Leite Virginio

Jefferson Correia de Souza

Jéssyca Marques dos Santos Galhardo

João Karimai

Jonathan Azevedo Melo

José Fernando do Prado Moura

Karine Abreu Tavares

Leonardo Nogueira de Almeida Vieira

Lidyanne de Lima Guimarães

Lucas Campos de Barros

Maria Cecília Arraes de Alencar

Mário Rino Martins

Miryam Batista Seixas

Nataly Ferreira Pimentel

Paloma Porto Amorim

Roberta Kramer Guedes

Rogério Luiz Santos

Rômulo Furtado

Samara Aquino Holanda

Susane Procopio Leite

Thales Paulo Batista

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Câncer de Esôfago:

I. Epidemiologia:

- O câncer de esôfago é o 11º câncer mais comumente diagnosticado e a sétima principal causa de morte por câncer em todo o mundo (1)
- No Brasil o câncer de esôfago ocupa a 13ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes, exceto pele não melanoma (2).
- São estimados 10.990 novos casos de câncer de esôfago no Brasil para cada ano do triênio de 2023 a 2025, correspondendo ao risco estimado de 5,07 por 100 mil habitantes, sendo 8.200 casos em homens e 2.790 casos em mulheres(2).

II. Divisão anatômica do esôfago:

- Superior: Entre 20-25 cm da arcada dentária superior (ADS).
- Médio: 25-30 cm da ADS.
- Inferior: 30-45 cm da ADS.

III. Patobiologia (3):

- Tendência a aumento do subtipo adenocarcinoma e redução dos casos de carcinomas escamosos.
- Carcinoma escamoso (CEC) está localizado principalmente na porção superior e média do esôfago.
- Adenocarcinoma localizado principalmente na junção esofagogástrica (JEG) e esôfago distal.
- Adenocarcinoma surge da evolução do esôfago de Barret.

IV. Anatomopatológico (4):

- Tamanho do tumor
- Localização
- Avaliar grau de invasão
- Grau de displasia
- Tipo histológico

- Grau histológico
- Profundidade
- Invasão vascular e perineural se presente
- Presença ou ausência de esôfago de Barret
- Realizar na doença avançada ou metastática a pesquisa de instabilidade de microssatélite (MSI) por PCR ou proteínas de gene de reparo (MMR) por teste de imuno-histoquímica (IHQ), expressão de PD-L1 por CPS e, em adenocarcinoma, HER2 de preferência por método de hibridização in situ (ISH).
- Outros testes podem ser considerados: carga mutacional tumoral (TMB), fusões gênicas do rearranjo durante a transfecção (RET) e mutações BRAF V600E.
- Se tecido disponível, considerar NGS no tecido tumoral ou em biópsia líquida(5) (6).

V. Fatores de Risco (7):

- Carcinoma escamoso: fatores socioeconômicos, tabaco, álcool, comidas quentes e contendo ácido nitroso, HPV, gastrite atrófica, condições genéticas como Síndrome Tilose Hereditária.
- Adenocarcinoma: doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), tabaco, álcool, obesidade, dietas pobres em frutas e verduras, uso de drogas que diminuem pressão do esfíncter esofágico inferior.

VI. Sinais e Sintomas (8):

- Os principais são: disfagia (redução da luz do esôfago para 50%), vômitos, perda de peso e sangramento gastrointestinal.

VII. Diagnóstico (8):

- Endoscopia digestiva alta com biópsia.

VIII. Exames de Estadiamento (9):

- Exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal).
- Tomografia de tórax e abdome total com contraste.
- Ecoendoscopia (avaliar T e N) nos casos não metastáticos.
- PET-CT para pacientes candidatos a cirurgia e ausência de doença metastática nas tomografias.
- Broncoscopia para tumores acima ou ao mesmo nível da carina, em doença não metastática.

IX. Estadiamento TNM (AJCC, 2017) (10):

- Tx: tumor primário não pode ser acessado.
- T0: sem evidência de tumor primário.
- Tis: displasia de alto grau.
- T1: tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.
- T1a: tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa.
- T1b: tumor invade submucosa.
- T2: tumor invade muscular própria.
- T3: tumor invade adventícia.
- T4: Tumor invade estruturas adjacentes.
 - T4a: tumor invade pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio.
 - T4b: tumor invade outras estruturas adjacentes como aorta, corpo vertebral e vias aéreas.
- Nx: linfonodos regionais não podem ser acessados.
- N0: sem evidência de linfonodos acometidos.
- N1: metástase em 01 a 02 linfonodos regionais.
- N2: metástase em 3-6 linfonodos regionais.
- N3: metástase em 7 ou mais linfonodos regionais.

- M0: sem metástases a distância.
- M1: Com metástase a distância.

O grau histológico e a localização do tumor primário (apenas para os escamosos) também impactam no estadiamento, como segue:

- Gx: o grau histológico não pode ser determinado.
- G1: bem diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pouco diferenciado.
- Lx: a localização do tumor primário não pode ser determinada.
- Ls: epicentro da lesão localizada do esôfago cervical até a borda inferior da veia ázigos
- Lm: epicentro da lesão localizada da borda inferior da veia ázigos até a borda inferior da veia pulmonar inferior.
- Li: epicentro da lesão localizada da borda inferior da veia pulmonar inferior até o estômago, incluindo a junção esofagogástrica e os dois centímetros proximais do estômago

Carcinoma escamoso – Estadiamento:

ESTADIAMENTO	Clínico (cTNM)	Patológico (pTNM)	Patológico pós neoadj. (ypTNM)
0	TisN0M0	TisN0M0	-
I	T1N0-1M0	-	T0-2N0M0
Ia	-	T1aN0M0G1 T1aN0M0Gx	-
Ib	-	T1aN0M0G2-3 T1bN0M0 T2N0M0G1	-
II	T2N0-1M0 T3N0M0	-	T3N0M0
Ila	-	T2N0M0G2-3 T2N0M0Gx T3N0M0Li T3N0M0G1Ls-m	-
Ilb	-	T3N0M0G2-3Ls-m T3N0M0Gx T3N0M0Lx T1N1M0	-
III	T3N1M0 T1-3N2M0	-	-
IIla	-	T1N2M0 T2N1M0	T0-2N1M0
IIlb	-	T2N2M0 T3N1-2M0 T4aN0-1M0	T3N1M0 T0-3N2M0 T4aN0M0
IVa	T4N0-2M0 qqTN3M0	T4aN2M0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0	T4aN1-2M0 T4aNxM0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0
IVb	qqTqqNM1	T1-4N0-3M1	T1-4N0-3M1

Adenocarcinoma – Estadiamento:

ESTADIAMENTO	Clínico (cTNM)	Patológico (pTNM)	Patológico pós neoadj. (ypTNM)
0	TisN0M0	TisN0M0	
I	T1N0M0	-	T0-2N0M0
Ia	-	T1aN0M0G1 T1aN0M0Gx	
Ib	-	T1aN0M0G2 T1bN0M0 G1-2 T1bN0M0Gx	
Ic		T1N0M0G3 T2N0M0G1-2	
II	-	-	T3N0M0
Ila	T1N1M0	T2N0M0G3 T2N0M0Gx	
Ilb	T2N0M0	T1N1M0 T3N0M0	
III	T2N1M0 T3N0-1M0 T4aN0-1M0	-	
IIla	-	T1N2M0 T2N1M0	T0-2N1M0
IIlb	-	T4aN0-1M0 T3N1M0 T2-3N2M0	T3N1M0 T0-3N2M0 T4aN0M0
IVa	T1-4aN2M0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0	T4aN2M0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0 T1-4N0-3M1	T4aN1-2M0 T4aNxM0 T4bN0-2M0 T1-4N3M0
IVb	T1-4N0-3M1	-	T1-4N0-3M1

X. Tratamento:

• Esôfago Superior

Estádio 0 a I (Tis e T1a) (11–13):

- Ressecção endoscópica (RE)
- Esofagectomia se T1a ou Tis extenso ou nodular (não possível de controle com RE).

Estádio I a III:

- Quimiorradioterapia definitiva:
 - Paclitaxel, 50 mg/m² EV, em 1 h, seguido de carboplatina, AUC 2 EV, semanalmente, durante a RT (dose: 50,4 Gy divididos em 28 frações) (14).
 - Cisplatina 75-100 mg/m² em 3h no D1 e 5-Fluorouracil 1.000 mg/m²/dia em infusão contínua por 04 dias nas semanas 1 e 5 concomitante a radioterapia (dose: 50,4 Gy divididos em 28 frações)(15).
 - FOLFOX (oxaliplatina, 85 mg/m² EV, no D1, DL-leucovorin, 200 mg/m² EV, no D1, e 5-FU, 400 mg/m² EV bolus, no D1, seguidos de 5-FU 1.600 mg/m² EV em infusão contínua por 46 h, iniciando no D1, a cada 2 semanas, concomitantes à RT, seguidos de 3 ciclos após a RT (16).

• Esôfago Médio e Inferior

Tis e T1a (11–13):

- Ressecção endoscópica (RE)
- Esofagectomia se T1a ou Tis extenso ou nodular (não passível de controle com RE).

cT1b-cT2, N0 (< 3cm e bem diferenciado)(17):

- A ressecção cirúrgica (esofagectomia) é a modalidade curativa-padrão
- Naqueles que declinam ou não são candidatos à esofagectomia, recomendamos tratamento de quimiorradioterapia definitiva (conforme protocolos de esôfago superior).

≥cT2, N0 (invasão linfo-vascular, ≥3cm, mal diferenciado), cT1b-cT2 N+ ou cT3-cT4a qualquer N

- Candidatos a cirurgia: terapia trimodal - radioquimioterapia seguido por cirurgia:
 - Radioterapia (41,4Gy) associado a paclitaxel 50 mg/m² IV em 01 hora seguido de carboplatina AUC 2 IV semanalmente durante a radioterapia (14).
 - Cisplatina, 75 mg/m² EV, em 3 h, no D1 das semanas 1 e 5, e 5-FU 1.000 mg/m²/dia EV em infusão contínua, do D1 ao D4, durante as semanas 1 e 5, concomitante a radioterapia (50,4 Gy em 28 frações) (16).
 - FOLFOX (oxaliplatina, 85 mg/m² EV, no D1, DL-leucovorin, 200 mg/m² EV, no D1, 5-FU, 400 mg/m² EV bolus, no D1, seguido de 5-FU, 1.600 mg/m² EV em infusão contínua, por 46 h, no D1, a cada 2 semanas, por 3 ciclos concomitantes à RT, seguidos por mais 3 ciclos após a RT (15).
- Após neoadjuvância, reavaliar com PET-CT ou tomografias. Se ausência de doença à distância seguir com programação de cirúrgica (17).
- Conduta pós cirurgia(6):
 - Ressecção R0 – Em pacientes com EII ou III com doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante, considerar Nivolumab 240mg a cada 2 semanas, por 16 semanas, seguido por Nivolumab 480mg a cada 4 semanas, até progressão ou 1 ano (18).
 - Ressecção R1 – observar até progressão ou optar por adjuvância com regimes de quimiorradioterapia baseados em fluorpirimidinas apenas se não tiverem recebido no pré-operatório.
 - Ressecção R2 – optar por quimiorradioterapia baseados em fluoropirimidinas apenas se não tiverem recebido no pré-operatório ou iniciar tratamento com quimioterapia paliativa (esquemas realizados no estágio IV).

Particularidades do Tratamento - Adenocarcinoma:

- Adenocarcinoma de JEG Siewert III (tumores com epicentro 2-5cm abaixo da JEG com extensão para JEG) ou esôfago distal considerar preferencialmente quimioterapia peri-operatória nos moldes de tratamento da neoplasia de estômago (19).
 - o FLOT (esquema preferencial) – Docetaxel 50 mg/m² IV no D1, 5-FU 2600 mg/m² IV em 24h no D1, leucovorin 200 mg/m² IV no D1, e oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1, a cada duas semanas por 04 ciclos pré e 4 ciclos pós cirurgia (20).
- Alternativas:
 - o ECF: Epirrubicina 50 mg/m², IV, D1; cisplatina 60 mg/m², IV, D1; 5-FU 200 mg/m²/dia, IV por infusão contínua por 3 semanas, a cada 3 semanas (21).
 - o EOX – Epirrubicina 50 mg/m² IV no D1, oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 e capecitabina 1250 mg/m²/dia VO em duas tomadas D1-D21, a cada três semanas (22).
 - o CF – 5-FU 800 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h diariamente do D1 ao D5 e Cisplatina 75–80 mg/m² IV no D1, a cada 28 dias (22).

cT4b(6):

- Doença irresssecável ou pacientes não candidatos a cirurgia (comorbidades ou performance status): Quimiorradioterapia definitiva nos moldes já descritos para o esôfago superior.
- Considerar quimioterapia isolada em casos de invasão de traquéia, grandes vasos ou coração.
- Se KPS ≥ 60% ou ECOG ≥ 2: Terapia sistêmica e cuidados de suporte.
- Preferir regimes com duas drogas pela menor toxicidade.
- Reservar três drogas apenas para pacientes com excelente KPS e sem comorbidades necessitando de resposta clínica.

- **Doença metastática ou localmente avançada**
 - Considerações: Se KPS $\geq$ 60% ou ECOG $\geq$ 2: Terapia sistêmica e cuidados de suporte
 - Preferir regimes com duas drogas pela menor toxicidade
 - Reservar três drogas apenas para pacientes com bom OS, sem comorbidades e com acesso à avaliação de toxicidade frequente.
- **Carcinoma de Células Escamosas**
 - Regimes de 1ª Linha:
 - Cisplatina, 80 mg/m² EV, no D1 e 5-FU, 800 mg/m² EV, do D1 ao D5, a cada 4 semanas e nivolumabe, 240 mg EV no D1 e no D15, seguido de nivolumabe, 480 mg EV a cada 4 semanas de manutenção (por até 2 anos)(23).
 - Cisplatina, 80 mg/m² EV, no D1 e 5-FU, 800 mg/m² EV, do D1 ao D5 a cada 3 semanas combinada a pembrolizumabe, 200 mg EV, no D1, a cada 3 semanas por até 6 ciclos, seguido de pembrolizumabe, 400 mg EV a cada 6 semanas combinado ou não a 5-FU de manutenção até 2 anos (categoria 1 para PD-L1 CPS $\geq$ 10; categoria 2B para PD-L1 CPS $<$ 10)(24).
 - Nivolumabe, 3 mg/kg EV, a cada 2 semanas combinado a ipilimumabe, 1 mg/kg EV, a cada 6 semanas (por até 2 anos)(25).
 - Cisplatina 75 mg/m² IV no D1 e 5-FU 1000 mg/m²/dia IV D1 a D5 a cada 28 dias(26).
 - Capecitabina 1700 mg/m² VO em 02 tomadas por 14 dias a cada 03 semanas e oxaliplatina 130 mg/m² IV em 02 horas no D1 (Categoria 1)(27).
 - Cisplatina 30 mg/m² IV e Irinotecano 65 mg/m² IV em 90 min, nos dias D1 e D8 a cada 03 semanas(28).
 - FOLFOX6 – oxaliplatina 85 mg/m² IV por 02 horas no D1, DL-leucovorin no D1 e 5-FU 400 mg/m² bolus IV D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² IV durante 46 horas em infusão contínua a cada 02 semanas(29).
 - Carboplatina AUC 05 IV no D1 + Paclitaxel 200 mg/m² IV no D1 – Categoria 2 (30).

- Regimes de 2ª Linha:
 - Pembrolizumab 200mg EV a cada 21 dias (ou 400mg EV a cada 6 semanas) se PD-L1 por CPS ≥ 10 (31).
 - Docetaxel 75-100 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias (32).
 - Irinotecano 125 mg/m² IV no D1 e D8 a cada 21 dias(33).
 - Paclitaxel 80 mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias(28).
- Adenocarcinoma
 - Primeira Linha
 - Regimes descritos no tratamento de CEC.
 - Nos casos de adenocarcinoma de JEG dar preferência a regimes de tratamento quimioterápicos utilizados para neoplasia de estômago.
 - Em pacientes com CPS ≥ 5 (Dako – 28-8): Nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas (ou 240 mg a cada 2 semanas) associadamente com XELOX ou FOLFOX (categoria 2B para PD-L1 CPS <5).(34)
 - Capecitabina 1.700 mg/m² VO em 02 tomadas por 14 dias a e oxaliplatina 130 mg/m² IV em 02 horas no D1 cada 03 semanas (Categoria 1) (29).
 - mFOLFOX6 – oxaliplatina 85 mg/m² IV por 02 horas no D1, DL-leucovorin no D1 e 5-FU 400 mg/m² bolus IV D1, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² IV em infusão contínua por 46h a cada 02 semanas (29).
 - FLO: Leucovorin 200 mg/m² + Oxaliplatina 85 mg/m² + 5-FU 2.600 mg/m² em infusão contínua por 24h a cada 14 dias(26).
 - Trastuzumab pode ser adicionado a primeira linha de tratamento metastático nos pacientes com adenocarcinoma de JEG que super-expressam o HER-2 (HER2 3+ ou 2+ se FISH positivo)(35).
 - Dose: 8mg/Kg (ataque) e 6mg/Kg IV a cada 21 dias nos ciclos subsequentes.

- Segunda Linha
 - Pembrolizumab 200mg EV a cada 21 dias (ou 400mg EV a cada 6 semanas) se PD-L1 por CPS ≥ 1 e MSI-H(31).
 - Ramucirumab 8mg/Kg D1 e D15 + Paclitaxel 80mg/m²IV no D1, D8 e D15 a cada 28 dias(36).
 - Ramucirumab isolado: 8mg/kg a cada 2 semanas(36) .
 - Esquemas semelhante ao tratamento de CEC(6) .
 - Clinical trial(6).

XI. Medidas de suporte/ Manejo de Sintomas:

- Disfagia:
 - Quimioterapia sistêmica.
 - Radioterapia externa e/ou braquiterapia
 - Terapias endoscópicas: próteses, balão, stents.
- Sangramento:
 - Eletrocoagulação endoscópica.
 - Radioterapia.
- Fístula traqueo-esôfágica:
 - Colocação de stent seguida de quimioterapia isolada ou combinada a radioterapia.

XII. Seguimento(6):

- Tis ou T1a:
 - EDA a cada 03 meses no primeiro ano, a cada 06 meses no segundo ano e em seguida, anualmente por mais 03 anos.
- T1b:
 - PET-CT ou TC de tórax e abdome a cada 04-06 meses nos primeiros 02 anos e em seguida anualmente.
 - EDA a cada 03 meses no primeiro ano, a cada 04-06 meses no segundo ano, anualmente por mais 03 anos.
- Estádio II-III:
 - EDA não é recomendada após tratamento trimodal, baixa recorrência local.
 - PET-CT ou TCs de tórax e abdome a cada 04-06 meses nos primeiros 12 meses e a cada 06-09 meses nos próximos 24 meses.
 - Valor de CEA e outros marcadores tumorais é incerto.

XIII. Referências:

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May 4;74(3):229–63.
2. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer [Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
3. Siewert JR, Ott K. Are Squamous and Adenocarcinomas of the Esophagus the Same Disease? *Semin Radiat Oncol*. 2007 Jan;17(1):38–44.
4. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Esophagus - 2020 [Internet]. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-giupper-esophagus-20-4100.pdf>
5. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, Patel H, Leichman L, Kelly K, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA and Clinical Correlates in Patients with Esophageal, Gastroesophageal Junction, and Gastric Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2018 Dec 15;24(24):6248–56.
6. NCCN Guidelines Version 4.2022 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. p. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/p.
7. Arnal MJD. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):7933.
8. Meves V, Behrens A, Pohl J. Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. *Visc Med*. 2015;31(5):315–8.
9. Varghese TK, Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients With Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jul;96(1):346–56.
10. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) - Cancer Staging Manual, Eighth Edition 2017 [Internet]. Available from: www.cancerstaging.org
11. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, et al. Treatment Trends, Risk of Lymph Node Metastasis, and Outcomes for Localized Esophageal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Jul 16;106(7): dju133–dju133.

12. Crumley ABC, Going JJ, McEwan K, McKernan M, Abela JE, Shearer CJ, et al. Endoscopic mucosal resection for gastroesophageal cancer in a U.K. population. Long-term follow-up of a consecutive series. *Surg Endosc.* 2011 Feb 10;25(2):543–8.
13. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K, Toh U, Tanaka Y, et al. Optimum Treatment Strategy for Superficial Esophageal Cancer: Endoscopic Mucosal Resection versus Radical Esophagectomy. *World J Surg.* 2001 Apr 20;25(4):424–31.
14. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2012 May 31;366(22):2074–84.
15. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):305–14.
16. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson, Jr JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer. *JAMA.* 1999 May 5;281(17).
17. Roth JA. Treatment of esophageal cancer: does surgery make the cut? *Gastrointest Cancer Res.* 2007 Sep;1(5):207–8.
18. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 ra. *The Lancet.* 2019 May;393(10184):1948–57.
19. Hoepfner J, Brunner T, Lordick F, Schmoor C, Kulemann B, Neumann UP, et al. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). *Journal of Clinical Oncology.* 2024 Jun 10;42(17_suppl): LBA1–LBA1.
20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2006 Jul 6;355(1):11–20.

21. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer*. 2005 Jun;92(11):1976–83.
22. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 May 1;29(13):1715–21.
23. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jun 20;39(18_suppl): LBA4001–LBA4001.
24. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, 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. *The Lancet*. 2021 Aug;398(10302):759–71.
25. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 3;386(5):449–62.
26. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Mar 20;26(9):1435–42.
27. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, Kim HS, Jung I, Nam BH, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine–oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):518–26.
28. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, et al. Phase II Trial of Weekly Irinotecan Plus Cisplatin in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Oct;17(10):3270–5.
29. Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA, Ansari RH, Kasza K, Szeto L, et al. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Annals of Oncology*. 2005 Aug;16(8):1320–5.

30. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, Labadidi S, Zalupski M, Chaplen R, et al. Phase II Study of Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Gastric Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):37–41.
31. Kojima T, Muro K, Francois E, Hsu CH, Moriwaki T, Kim SB, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Feb 1;37(4_suppl):2–2.
32. Albertsson M, Johansson B, Friesland S, Kadar L, Letocha H, Frykholm G, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Medical Oncology*. 2007 Sep 21;24(4):407–12.
33. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306–14.
34. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jul;398(10294):27–40.
35. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9742):687–97.
36. Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal Cancer: A Critical Evaluation of Systemic Second-Line Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Dec 10;29(35):4709–14.

Adenocarcinoma Gástrico

I. Epidemiologia

- É o 5º câncer mais frequentemente diagnosticado e a 3ª principal causa de morte por câncer em todo o mundo (ocupa a 3ª posição junto com o câncer de pâncreas)¹.
- Cerca de 27.600 pacientes serão diagnosticados em 2020 nos Estados Unidos, com mortalidade estimada de 11.010 mortes².
- Nas últimas décadas, houve diminuição da incidência em todo o mundo².
- Para o Brasil, estimam-se, para cada ano do triênio 2023-2025, 21.480 casos novos de câncer de estômago. Esses valores correspondem a um risco estimado de 9,51 a cada 100 mil homens e 4,92 para cada 100 mil mulheres³.

II. Fatores de risco⁴

- Gastrite crônica, úlcera gástrica, pólipos adenomatosos, metaplasia intestinal.
- Infecção pelo *Helicobacter pylori* e pelo vírus Epstein Barr.
- Álcool e tabaco.
- Fatores dietéticos (consumo de sal e conservantes, compostos nitrosos, obesidade, baixo consumo de frutas e verduras).
- Fatores ambientais (exposições ocupacionais, nível socioeconômico).
- Fatores genéticos/hereditários.

III. Patologia ⁵

Classificação de Lauren:

- Subtipo intestinal
- Subtipo difuso
- Inclassificável ou indeterminado

Classificação da OMS:

- Tubular, células parietais, papilar, micropapilar, mucoepidermoide, mucinoso, células pouco coesas, células em anel de sinete, carcinoma medular com estroma linfoide, hepatoide e tipo célula de Paneth.

IV. Manifestações clínicas⁶

- Perda de peso
- Dor abdominal
- Disfagia (se tumor proximal)
- Náuseas
- Saciedade precoce
- Massa abdominal palpável
- Obstrução da saída gástrica (se tumor distal)
- Nódulo de Virchow, nódulo da irmã Mary Joseph e nódulo de Irish
- Ascite
- Síndromes paraneoplásicas: queratoses seborreicas difusas (sinal de Leser-Trelat), acantose nigricans, anemia hemolítica microangiopática, nefropatia membranosa, estados de hipercoagulabilidade (síndrome de Trousseau).

V. Fatores prognósticos

- Subtipo molecular (sendo o genomicamente estável o de pior prognóstico e o associado ao EBV o de melhor prognóstico)¹².
- Fatores de mau prognóstico após ressecção cirúrgica: estadiamento TNM avançado, tipo histológico difuso, margens cirúrgicas comprometidas, idade avançada e sexo masculino⁷.

VI. Diagnóstico ¹²

- Endoscopia digestiva alta.

Classificação de Borrmann em 4 tipos:

I – Polipoide sem ulceração com base larga

II – Ulcerado com bordas elevadas

III – Ulcerado com infiltração difusa na base

IV – Infiltração difusa com espessamento de parede

VII. Exames de estadiamento ¹²

- TC de tórax, abdome e pelve.
- PET/CT em caso de doença localmente avançada, especialmente para os subtipos intestinais.
- USG endoscópica se nenhuma evidência de doença metastática.
- Laparoscopia perioperatória com coleta de lavado peritoneal nos pacientes candidatos à cirurgia (exceto naqueles com tumores T1-2N0 diagnosticado pela USG endoscópica).
- Biópsia de lesões metastáticas se indicado clinicamente.
- Status do HER-2, proteínas de gene de reparo (MMR) e PD-L1 por CPS em caso de doença metastática:
 - Mínimo de quatro fragmentos⁹;
 - Fixação com formalina neutra tamponada a 10% em menos de 6h da coleta e manter fixação por menos de 10 dias¹⁰.
- Hemograma e bioquímica.

VIII. Estadiamento clínico – TNM (AJCC 2017)¹¹

- Tumor primário (T)
- TX: Tumor primário não pode ser avaliado.
- T0: Não há evidência de tumor primário.
- Tis: Carcinoma in situ: tumor intra-epitelial sem invasão da lâmina própria.
- T1: Tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.
 - T1a: Tumor invade lâmina própria e camada muscular da mucosa
 - T1b: Tumor invade submucosa
- T2: Tumor que invade muscular própria.
- T3: Tumor penetra tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritônio visceral ou estruturas adjacentes.
- T4: Tumor invade serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes.
 - T4a Tumor invade serosa (peritônio visceral)
 - T4b do tumor invade estruturas adjacentes

- Linfonodos regionais (N)
- NX: Linfonodo regional (s) não pode ser avaliado.
- N0: Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
- N1: Metástase em 1-2 nódulos linfáticos regionais.
- N2: Metástase em 3-6 nódulos linfáticos regionais.
- N3: Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais.

Agrupamento (TNM)	Sobrevida em 5 anos¹¹
0: TisN0M0	77%
I: T1-2N0M0	57,4% - 70,8%
IIA: T1-2N1-3M0	32,8% - 45,5%
IIB: T3-4aN0M0	32,8%
III: T3-4aN1-3M0	14% - 19,8%
IVA: T4bNqM0	9,2%
IVB: TqNqM1	4%

- - N3a: Metástase em 7-15 linfonodos regionais
 - N3b: Metástase em 16 ou mais linfonodos regionais

- Metástases à distância (M)
- M0: Sem metástase à distância.
- M1: Metástase à distância.

IX. Avaliação de síndrome hereditária ¹²

Cerca de 10% dos cânceres gástricos demonstram agregação familiar e 1-3% dos casos têm mutação germinativa.

Considerar avaliação com oncogeneticista em casos de câncer gástrico e mais 2 casos familiares sugestivos de síndrome de Lynch; tumor de histologia difusa antes dos 50 anos (CDH-1); história pessoal de câncer gástrico difuso e carcinoma lobular de mama ou fenda palatina; história familiar de câncer gástrico difuso e carcinoma lobular antes dos 70 anos.

X. Tratamento

DOENÇA LOCALIZADA

- **Estadio pTis-T1aN0M0**

Ressecção endoscópica pode ser considerada em casos sem fatores de risco para envolvimento linfonodal. O principal fator de risco para envolvimento nodal é a presença de invasão linfovascular. Outros fatores incluem: tumores mal diferenciados, invasão submucosa, ulceração e tamanho maior que 2 cm ¹².

- **Estadio pT1bN0M0**

- Ressecção cirúrgica.
- Se ressecção R0 – seguimento.

- **EstadioT2-4qNM0 (tumores potencialmente ressecáveis pela laparoscopia de estadiamento)**

Considerar quimioterapia peri-operatória com esquema FLOT:

- FLOT – Docetaxel 50 mg/m² IV no D1, 5-FU 2600 mg/m² IV em 24h no D1, leucovorin 200 mg/m² IV no D1, e oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1, a cada duas semanas por 04 ciclos pré e 4 ciclos pós cirurgia.¹³.

- **Ressecção cirúrgica – Princípios:**⁷

- Ressecção cirúrgica completa por laparotomia ou laparoscopia, com margens de 4 cm ou mais e dissecação dos linfonodos adjacentes e dos principais troncos arteriais. Pacientes com comprometimento de órgãos adjacentes, como baço e pâncreas, poderão se beneficiar de ressecção alargada.
- Gastrectomia total para tumores proximais e parcial para tumores distais.
- Extensão da dissecação dos linfonodos: D2 – objetivo de dissecar pelo menos 15 linfonodos.
- Citorredução e quimioterapia intraoperatória poderão ser oferecidas para casos de exceção após discussão multidisciplinar e de preferência em protocolos de estudo.

- **Indicadores de irresssecabilidade:**

- Presença de metástase a distância ou envolvimento peritoneal;
- Invasão de estruturas vasculares importantes (p.ex. aorta, comprometimento ou oclusão da artéria hepática ou tronco celíaco);
- Gânglios linfáticos fora do campo cirúrgico;

- **Resultados após a cirurgia para pacientes que receberam QT pré-operatória:**

- Se ressecção R0 – Seguir esquema de quimioterapia perioperatória.
- Se ressecção R1 – Seguir esquema de quimioterapia perioperatória. Considerar quimiorradioterapia baseado em fluoropirimidinas (ver abaixo).

- Se ressecção R2 – Quimiorradioterapia baseado em fluoropirimidinas (ver abaixo) ou manejo paliativo com esquemas de doença metastática.
- Resultados após a cirurgia para pacientes que não receberam QT pré-operatória:
 - Se ressecção R0 e estadio patológico T2-4N0 com dissecação linfonodal D2: Considerar quimioterapia exclusiva com XELOX ou XP (ver esquemas de QT para câncer gástrico avançado) OU quimiorradioterapia em casos selecionados.
 - Se ressecção R0 e estadio patológico qTN+ OU dissecação linfonodal menor que D2, considerar quimiorradioterapia:
 - Quimiorradioterapia adjuvante iniciado entre a 3ª e 6ª semana do pós-operatório:
 - LD-leucovorin 20 mg/m² IV em *bolus* seguido de 5-FU 425 mg/m² IV em bolus do D1 ao D5. A partir do D28, radioterapia com 4500 cGy, por 5 semanas, associado a LD-leucovorin 20 mg/m² IV em bolus seguido de 5-FU 400 mg/m² IV em bolus, por 4 dias na 1ª semana de RT e por 3 dias na 5ª semana de RT. Um mês após o fim da RT, mais dois ciclos adicionais de LD-Leucovorin 20 mg/m² IV em bolus seguido de 5-FU 425 mg/m² IV em bolus do D1 ao D5 a cada quatro semanas¹⁶.
 - Alternativa 1: Capecitabina 1650 mg/m²/dia nos dias de RT.¹⁹
 - Alternativa 2: Se radioterapia não é possível e não foi feito quimioterapia perioperatória, considerar quimioterapia adjuvante exclusiva com XELOX (capecitabina 2000mg/m²/dia VO dividida em duas tomadas por 14 dias e oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1, a cada 3 semanas por 8 ciclos).²⁰

- Princípios da radioterapia:
 - Dose: 45 a 50,4 Gy.
 - Técnicas: IMRT ou RT conformada.
 - Alvo: estômago residual e leito tumoral ressecado, coto cirúrgico e anastomose, definidos com base em imagem pré-operatória e colocação de grampos cirúrgicos.²⁰
 - Linfonodos: pequena e grande curvatura; eixo celíaco incluindo pancreaticoduodenal; suprapancreático, baço e porta hepática; paraesofágico/mediastino inferior para lesões proximais.²¹

- Esquemas de QT concomitante a radioterapia:
 - Paclitaxel 50 mg/m² IV no D1 + Carboplatina AUC 2 IV no D1 semanalmente por 5 semanas.²²
 - Cisplatina 75–100 mg/m² IV no D1 e D29 + Fluorouracil 750–1000 mg/m² IV em infusão contínua durante 24h diariamente do D1-D4 e D29-D32, em ciclos de 35 dias.²³
 - Cisplatina 30 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1600 mg/m²/dia VO dividido em duas tomadas do D1-D5, semanalmente por 05 semanas.²⁴
 - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1, D15 e D29 por 3 doses + Capecitabina 1250 mg/m²/dia VO dividido em duas tomadas do D1-D5 por 5 semanas.²⁵

- Doença irresssecável pela laparoscopia de estadiamento em pacientes não candidatos à cirurgia:
 - Quimiorradioterapia à base de fluoropirimidinas ou taxanos (definitiva) ou manejo paliativo com quimioterapia sistêmica.

DOENÇA METASTÁTICA OU LOCALMENTE AVANÇADA (onde terapia local não é indicada)

- **1ª Linha:**

Her-2 negativo

➤ **Doublets de fluopirimidina com platina + anti PD-1 ²⁶⁻³³:**

Esquemas de QT ²⁶⁻³¹:

- FOLFOX: Oxaliplatina 85 mg/m² IV por 02 horas no D1, Leucovorin no D1 e 5-FU 400 mg/m² *bolus* IV D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² IV durante 46 horas em infusão contínua a cada 02 semanas.
- FLO: Leucovorin 200 mg/m² + Oxaliplatina 85 mg/m² + 5-FU 2600 mg/m² em infusão contínua por 24h a cada 14 dias.
- XELOX: Oxaliplatina 130 mg/m² IV em 02 horas no D1 + Capecitabina 1700 mg/m² VO dividido em 02 tomadas por 14 dias a cada 21 dias.
- CF: Cisplatina 75 mg/m² IV no D1 + 5-FU 1000 mg/m² IV em infusão contínua diariamente do D1-D5 a cada 28 dias.
- XP: Cisplatina 80 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 2000 mg/m²/dia VO dividido em duas tomadas do D1-D14 a cada 21 dias.

Anti PD-1 ³²⁻³³:

A adição de nivolumabe (240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas) ao doublet de QT foi aprovado no Brasil independente de CPS, porém damos preferência a essa associação em pacientes com CPS ≥ 5. A opção de pembrolizumabe (200mg a cada 3 semanas) está aprovada apenas para CPS ≥ 10.

HER 2 positivos (IHQ 3+ ou 2+ com ISH amplificado) ³⁴:

- considerar CF ou XELOX + Trastuzumabe (8 mg/kg na dose de ataque e 6mg/kg na dose de manutenção) + Pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas⁴⁹

- **2ª Linha ou mais (se bom *Performance Status*)** ³⁵⁻⁴³:
 - Ramucirumab 8mg/Kg D1 e D15 + Paclitaxel 80mg/m²IV no D1, D8 e D15 a cada 28 dias.
 - Ramucirumab 8 mg/kg + FOLFIRI a cada 15 dias.
 - Docetaxel: 75-100mg/m² IV no D1 a cada 21 dias.
 - Paclitaxel: 80mg/m² IV no D1, D8 e D15 a cada 28 dias OU 80 mg/m² semanalmente com ciclos de 28 dias OU 135-200 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias (135 mg/m² geralmente utilizado em pacientes com radioterapia prévia)
 - Irinotecano: 250 a 350 mg/m² IV no D1 a cada 21 dias
 - Ramucirumab isolado: 8mg/kg a cada 2 semanas.
 - TAS 102 (3ª linha): 35mg/m²/dia do D1 ao D5 e do D8 ao D12, a cada 28 dias.
 - Pacientes Her-2 positivos tratados previamente com trastuzumab: trastuzumab-deruxtecana 6,4mg/kg EV a cada 3 semanas.
 - Considerar *ClinicalTrial*.

TRATAMENTO DE SUPORTE / MANEJO PALIATIVO ¹²

- Sangramento: Cirurgia (gastrectomia em pacientes selecionados), Radioterapia anti-hemorrágica, embolização ou tratamento endoscópico.
- Obstrução: Cirurgia (gastrojejunostomia ou gastrectomia em pacientes selecionados), radioterapia externa, quimioterapia e procedimentos endoscópicos paliativos (dilatação com balão, colocação de stent enteral ou esofágico).
- Dor: Tratamento medicamentoso e Radioterapia antiálgica.
- Manejo de náuseas e vômitos.

- **XI. Referências**

- 1. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- 2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin [Internet]. 2020 Jan 8;70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>.
- 3. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil (2023-2025). [Internet]. Available from [Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025 \(inca.gov.br\)](https://www.inca.gov.br/estimativa/2023-2025).
- 4. Annie On On Chan, MD; Benjamin Wong, DSc, MD, PhD. Risk factors for gastric cancer. UpToDate. 2019. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
- 5. WHO classification of tumours: digestive system tumours, 5th edn. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer, 2019.
- 6. Paul F Mansfield, MD. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. UpToDate. 2019.
- 7. Paul F Mansfield, MD. Surgical management of invasive gastric cancer. UpToDate. 2019.
- 8. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet. 2010; 376(9742):687-697.

- 9. SangjeongAhn, SoominAhn, Michael Van Vrancken et al. Ideal numberofbiopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens. *Oncotarget*, Vol. 6, No. 35. Published: October 09, 2015.
- 10. Yoriko Yamashita-Kashima, Sei Shu, KeigoYorozu, KaoruHashizume, et al.Importance of formalin fixing conditions for HER2 testing in gastric cancer: immunohistochemical staining and fluorescence in situ hybridization. *Gastric Cancer* (2014) 17:638–647.
- 11. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
- 12. Smyth E, Nilsson M, Grabsch H. Gastric Cancer. *The Lancet* 2020; 396: 635-648.
- 13. Al-Batram SE, Homann N, Schmalenberg H et. Al.Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 suppl 15.
- 14. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomisedmulticentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92: 1976-1983.
- 15. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J ClinOncol* 2011; 29:1715-1721.

- 16. 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; 345:725-730.
- 17. Jansen EP, Boot H, Saunders MP, et al. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1424-1428.
- 18. Andre T, Quinaux E, Louvet C, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007; 25:3732-3738.
- 19. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268-273.
- 20. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 379:315-321.
-
- 21. Woet. al.; Gastric LN Contouring Atlas; PRO 2012.
- 22. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2074-2084.
- 23. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26:1086-1092.

- 24. Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J ClinOncol* 2007; 37:829-835.
- 25. Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest* 2009; 27:193-200.
- 26. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
- 27. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahmoud T. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216.
- 28. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III non inferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20:666-673.
- 29. Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, et al. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:259.
- 30. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, SchmalenbergH, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the ArbeitsgemeinschaftInternistischeOnkologie. *J ClinOncol*. 2008;26(9):1435.

- 31. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/ or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1344-1347.
- 32. Janjigian Y, Shitara K, Moehler M. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as firstline treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 July 03; 398(10294): 27–40
- 33. Rha S, Do-Youn O, Yanez P. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Nov;24(11):1181-1195
- 32. Yelena Yuriy Janjigian , Yung-Jue Bang , Charles S. Fuchs , Shukui Qin , Taroh Satoh , Kohei Shitara , Josep Tabernero. KEYNOTE-811. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37: 15_suppl, TPS4146-TPS4146.
- 33. 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; 15:1224-1235.
- 34. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, et al. COUGAR-02: a randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 31, 2013.
- 35. Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):903.

- 36. Thallinger CM, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J ClinOncol*. 2011;29(35):4709.
- 37. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J ClinOncol*. 2013;31(35):4438.
- 38. 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* 2014; 383:31-39.
- 39. Fuchs CS, Doi T, Jang RW. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018; May 10;4(5).
- 40. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs CS, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jun 20;37(18_suppl):LBA4007–LBA4007. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA4007
- 41. Sylvie Lorenzen, Peter C. Thuss-Patience, Claudia Pauligk . RAMIRIS trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38: 15_suppl, 4514-4514.

- 42. Shitara K, Doi T, Dvorkin M. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1437-1448.
- 43. Shitara K, Iwasa B, Sugimoto M. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382:2419-30

Câncer de Intestino Delgado

I. Introdução e epidemiologia:

- Tumores raros: 3% dos casos dos tumores de trato gastrointestinal (TGI).¹ Existe uma discreta predominância em homens em relação a mulheres (razão de 1,5:1)².
- Tumores neuroendócrinos são os mais comuns nessa topografia, sendo 44% dos casos, seguido por: adenocarcinoma (33%), linfoma (15%) e tumor estromal gastrointestinal / sarcoma (8%).³
- Adenocarcinomas duodenais podem se dividir histologicamente em pancreaticobiliares e intestinal, o primeiro é o subtipo mais comum e de pior prognóstico.⁴
- Mais comum apresentação em duodeno, seguido por jejuno e íleo⁵. Tumores proximais têm melhor prognóstico em relação aos distais⁶.
- Tem prevalência mais elevada de instabilidade de microsatélite (MSI), mutação de HER-2 e alta carga mutacional (TMB)⁷.
- Presença de MSI é fator de bom prognóstico, ao passo que status linfonodal positivo é fator de mau prognóstico;^{8, 9, 10}
- Por tratar-se de doença rara, o adenocarcinoma de intestino delgado - uma doença heterogênea - tem seu tratamento baseado em estudos de fase II, estudos retrospectivos, além da extrapolação de condutas utilizadas no câncer colorretal.⁹

II. Fatores de risco

- Câncer colorretal hereditário sem polipose (síndrome de Lynch)¹¹, Síndrome de Peutz-Jeghers¹², polipose adenomatosa familiar¹³;
- Álcool, açúcar refinado, carne vermelha, alimentos defumados^{14,15}, existem dados controversos sobre tabagismo¹⁶ e obesidade^{16,17};
- Fibrose cística¹⁸, doença de Crohn¹⁹, doença celíaca²⁰.

II. Quadro clínico:

- Dor abdominal (43%); náuseas/vômitos (16%); anemia (15%); sangramento (7%)²¹; icterícia (6%); perda de peso (3%).^{22,23}

III. Diagnóstico e estadiamento TNM (AJCC 2017)²⁴

- Endoscopia digestiva alta para avaliar lesões duodenais.²⁵
- Colonoscopia para avaliação de lesões em íleo terminal.²⁶
- Tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome total para avaliação de doença avançada.²⁷
- Endoscopia com cápsula de vídeo sem fio (CEV) é alternativa para avaliação de áreas de difícil acesso por colonoscopia ou endoscopia²⁸. Esse procedimento não possibilita realização de biópsias e traz risco de obstrução em pacientes com lesões estenóticas²⁹.
- Nos casos de CEV negativa com alta suspeição e nos pacientes com obstrução a enterografia por TC e a enteroscopia de duplo balão (DBE) são alternativas, esta última com vantagem de realização de biópsia e potencial terapêutico.^{30, 31}
- Realização de CEA e CA 19.9 para avaliação inicial, se inicialmente elevados podem ser utilizados para seguimento e avaliação de resposta a terapia⁹.
- Pesquisa de instabilidade de microssatélite (MSI)⁹: incidência e possibilidade de mutação germinativa é aumentada nestes tumores quando comparado àqueles pacientes com tumores colorretais.^{32,33}

ESTADIAMENTO²⁴:

TX: tumor primário não pode ser avaliado.

T0: sem evidência de tumor primário.

Tis: carcinoma in situ;

T1a: tumor invade a lâmina própria

T1b: tumor invade a submucosa

T2: tumor invade a muscular própria

T3: tumor invade a subserosa ou tecido perimuscular não peritonizado (mesentério ou retroperitônio) sem penetração da serosa;

T4: tumor perfura o peritônio visceral ou invade outras estruturas ou órgãos (incluindo outras alças de intestino delgado e parede abdominal) ou mais de 2cm do mesentério ou retroperitônio.

NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0: ausência de metástases em linfonodos regionais.

N1: presença de metástases em 1 ou 2 linfonodos.

N2: presença de metástases em 3 ou mais linfonodos regionais.

M0: ausência de metástases à distância.

M1: metástases à distância.

AGRUPAMENTO TNM²⁴:

Estadiamento	TNM
I	T1-T2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T4N0M0
IIIA	qqTN1M0
IIIB	qqTN2M0
IV	qqTqqNM1

*Estádio II de alto risco: T4, margens comprometidas, linfadenectomia inadequada (< 8 linfonodos-jejuno/íleo ou <5 linfonodos-duodeno), tumor perfurado, invasão linfovascular ou perineural e tumores pouco diferenciados.⁹

IV. Tratamento:

- Cirurgia
 - Duodenopancreatectomia se tumores de primeira e segunda porções do duodeno;^{34,35}
 - Duodenectomia parcial se localizados na terceira e quarta porção do duodeno;^{34,35}
 - Jejuno e íleo: segmentectomia. Margens de 5-10cm. Ressecção ileal terminal com hemicolectomia direita deve ser realizado em tumores de íleo terminal.⁹
 - Dissecção linfonodal adequada com ressecção de pelos menos 8 linfonodos.^{36,37}

- Tratamento adjuvante estádios I e II:
 - Considerar quimioterapia adjuvante para estágio II de alto risco:^{9,38,39,40}
 - Capecitabina 1000-1250mg/m² VO duas vezes por dia durante 14 dias, repetido a cada 3 semanas o
 - 5-FU/leucovorin: leucovorin 500mg/m² em 2 horas semanal por 6 semanas, 5-FU 500mg/m² em bolus 1 hora após o início do leucovorin semanal por 6 semanas a cada 8 semanas, por 6 meses;
 - Não indicado tratamento adjuvante se MSI-high.⁹
- Tratamento adjuvante estágio III ^{38,39,40}:
 - CAPOX: capecitabina 750mg/m² duas vezes ao dia, D1-D14, em associação a oxaliplatina 130mg/m², D1, por 3 a 6 meses, ou;
 - mFOLFOX6: oxaliplatina 85mg/m² no D1, DL-leucovorin 400mg/m² no D1, 5-fluorouracil 400mg/m² no D1 e 5-FU infusional 2400mg/m² em 46h, a cada 15 dias, por 6 meses.
- Avaliar quimiorradioterapia com 5-FU ou capecitabina em pacientes com margens comprometidas.⁴¹
 - Capecitabina 825mg/m² duas vezes por dia, D1-D7, por 5 semanas concomitante a radioterapia;
 - 5-FU 225mg/m² infusão em 24 horas diariamente, D1-D7 por 5 semanas com radioterapia.
- Doença localmente avançada, não elegíveis para cirurgia / Estádio IV:
 - Para primeira linha, são recomendados esquemas com fluoropirimidina e oxaliplatina. O uso de bevacizumabe é controverso já que não existem estudos randomizados comprovando o benefício da sua adição a quimioterapia.⁴²
 - CAPOX: capecitabina 750mg/m² duas vezes ao dia, D1-D14, em associação a oxaliplatina 130mg/m², D1,⁴³ com ou sem bevacizumabe 7,5mg/kg, D1⁴⁴, ou;

- mFOLFOX6: oxaliplatina 85mg/m² no D1, DL-leucovorin 400mg/m² no D1, 5-fluorouracil 400mg/m² no D1 em bolus e 5-FU infusional 2400mg/m² em 46h⁴⁵ com ou sem bevacizumabe 5mg/kg, D1⁴⁴, a cada 15 dias, ou:
- Aqueles com exposição prévia a oxaliplatina no cenário adjuvante ou contraindicação a mesma considerar:
 - FOLFIRI: irinotecano 180mg/m² IV em 30-90minutos, D1, leucovorin 400mg/m² IV paralelo ao irinotecano, 5-FU 400mg/m² IV bolus, dia 1, seguido por 2.400mg/m² em infusão contínua por 46 horas, a cada 2 semanas.⁴⁶
- Para paciente com estado clínico comprometido, considerar o uso de fluoropirimidina isolada: 5-FU/leucovorin ou capecitabina⁹:
 - Opção de 5-FU/leucovorin (Roswell Park): leucovorin 500mg/m² IV em 2 horas, dias 1,8,15, 22, 29 e 36; 5-FU 500mg/m² IV bolus 1 hora após iniciar o leucovorin, dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36; repetido a cada 8 semanas;⁴⁷
 - Capecitabina 850-1250mg/m² VO duas vezes por dia durante 14 dias, repetido a cada 3 semanas.⁹
- Opções de tratamento para segunda linha:
 - FOLFIRI: irinotecano 180mg/m² IV em 30-90minutos, dia 1, leucovorin 400mg/m² IV paralelo ao irinotecano, 5-FU 400mg/m² IV bolus, dia 1, seguido por 2.400mg/m² em infusão contínua por 46 horas, a cada 2 semanas.⁴⁸
 - Gencitabina e Nabpaclitaxel: nabpaclitaxel 125mg/m², gencitabina 100mg/m², EV, D1, D8 e D15 a cada 28 dias;⁴⁹
 - Gencitabina e docetaxel: gencitabina 100mg/m² EV, D1 e D8, docetaxel 75mg/m² D8 a cada 21 dias;⁴⁹
 - Gencitabina e paclitaxel: gencitabina 100mg/m², paclitaxel 100mg/m², EV, D1, D8 e D15, a cada 28 dias;⁴⁹
 - Carboplatina e paclitaxel: paclitaxel 175mg/m², carboplatina AUC 5, EV, D1, a cada 21 dias;⁴⁹
 - Nabpaclitaxel 220-260mg/m² EV a cada 21 dias;⁴⁹

- Docetaxel 75-100mg/m² EV, D1, a cada 21 dias;⁴⁹
- Paclitaxel 135 -250mg/m² EV D1 a cada 21 dias, ou 80mg/m² semanalmente, ou 80mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias;⁴⁹
- Irinotecano 125mg/m² D1 e D8, EV, a cada 3 semanas;⁵⁰
- Para pacientes com MSI-H ou alto TMB (≥ 10mutações/megabyte).:
 - Pembrolizumabe 200mg EV a cada 3 semanas naqueles pacientes com MSI-H ou alto TMB (≥ 10mutações/megabyte).^{51,52,53}
 - Nivolumabe, 3mg/kg EV, a cada 2 semanas com ou sem ipilimumabe, 1mg/kg EV, a cada 6 semanas.⁵⁴

V. Seguimento⁹:

- História e exame físico a cada 3 a 6 meses, durante 2 anos, seguido de a cada 6 meses durante 5 anos;
- Tomografia computadorizado de tórax, abdome e pelve a cada 6 a 12 meses por dois anos, então anualmente por um total de 5 anos;
- CEA e/ou CA 19-9 a cada 3-6 meses durante 2 anos, seguido de a cada 6 meses por 5 anos;
- Cápsula endoscópica não é indicada de rotina.

- **XV. Referências:**

- 1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A; Cancer Statistics, 2024; CA Cancer J Clin. 2024 Jan;71(1):7-33.
- 2. Tmirah Haselkorn, Alice S Whittemore, David E Lilienfeld. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. Cancer Causes Control, 2005 Sep;16(7):781-7.
- 3. Eelco de Bree, Koen P. Rovers, Dimitris Stamatiou, John Souglakos. Dimosthenis Michelakis & Ignace H. de Hingh (2018) The evolving management of small bowel adenocarcinoma, Acta Oncologica, 57:6, 712-722.
- 4. Peter Bronsert , Ilona Kohler, Martin Werner, Frank Makowiec, Simon Kuesters, Jens Hoepfner, Ulrich Theodor Hopt, Tobias Keck, Dirk Bausch, Ulrich Friedrich Wellner. 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 Sep 22;13: 428.
- 5. Karl Y Bilimoria, David J Bentrem, Jeffrey D Wayne, Clifford Y Ko, Charles L Bennett, Mark S Talamonti. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Ann Surg. 2009 Jan;249(1):63-71.
- 6. Tiffany C Lee, Koffi Wima, Mackenzie C Morris, Leah K Winer, Jeffrey J Sussman, Syed A Ahmad, Gregory C Wilson, Sameer H Patel. Small Bowel Adenocarcinomas: Impact of Location on Survival. J Surg Res. 2020 Aug; 252:116-124.
- 7. Alexa B. Schrock, PhD; Craig E. Devoe, MD; Robert McWilliams, MD; et al. Genomic Profiling of Small-Bowel Adenocarcinoma. JAMA Oncol. 2017;3(11):1546-1553.
- 8. Hong SH, Koh YH, Rho SY, et al. Primary adenocarcinoma of the small intestine: presentation, prognostic factors and clinical outcome. Jpn J Clin Oncol 2009; 39:54.

- 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Acessado em 16/07/2024).
- 10. Wilhelm A, Muller SA, Steffen T, et al. Patients with Adenocarcinoma of the Small Intestine with 9 or More Regional Lymph Nodes Retrieved Have a Higher Rate of Positive Lymph Nodes and Improved Survival. *J Gastrointest Surg* 2016; 20:401.
- 11. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT, Watson P, Myrhøj T, Järvinen HJ, Mecklin JP, Macrae F, St John DJ, Bertario L, Fidalgo P, Madlensky L, Rozen P. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. *Cancer*. 1998;83(2):240.
- 12. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Crus-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447.
- 13. Abrahams NA, Halverson A, Fazio VW, Rybicki LA, Goldblum JR. Adenocarcinoma of the small bowel: a study of 37 cases with emphasis on histologic prognostic factors. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(11):1496.
- 14. Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK, Hsing AW, Chien HT, Blot WJ. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control*. 1993;4(2):163.
- 15. Wu AH, Yu MC, Mack TM. Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 1997;70(5):512.
- 16. Negri E, Bosetti C, La Vecchia C, Fioretti F, Conti E, Franceschi S. Risk factors for adenocarcinoma of the small intestine. *Int J Cancer*. 1999;82(2):171.
- 17. Bjørge T, Tretli S, Engeland A. Height and body mass index in relation to cancer of the small intestine in two million Norwegian men and women. *Br J Cancer*. 2005;93(7):807.

- 18. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):758. Epub 2018 Apr 26.
- 19. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):861.
- 20. Green PH, Cellier R C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731.
- 21. Fry LC, Bellutti M, Neumann H, et al. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper and lower endoscopes in patients undergoing double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:342.
- 22. Moertel CG, Sauer WG, Docherty MB, Baggenstoss AH. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14:901.
- 23. Dabaja BS, Suki D, Pro B, et al. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004; 101:518.
- 24. Coit DG, Kelsen D, Tang LH, et al. Small Intestine. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.221.
- 25. R M Zollinger Jr. Primary neoplasms of the small intestine. *Am J Surg.* 1986 Jun;151(6):654-8
- 26. H M Estrin, D C Farhi, A A Ament, P Yang. Ileoscopic diagnosis of malignant lymphoma of the small bowel in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastrointest Endosc.* 1987 Oct;33(5):390-1.
- 27. Laurent F, Raynaud M, Biset JM, Boisserie-Lacroix M, Grelet P, Drouillard J. Diagnosis and categorization of small bowel neoplasms: role of computed tomography. *Gastrointest Radiol.* 1991;16(2):115.
- 28. B S Lewis , G M Eisen, S Friedman. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy.* 2005 Oct;37(10):960-5.

- 29. Bart M. WIARDA, Peter B.F. MENSINK, Dimitri G. N. HEINE, Mark STOLK, Jan Dees, Hugo Hazenberg, Jaap Stoker, C. Janneke van der Woude, Ernst J. Kuipers. Small bowel Crohn's disease: MR enteroclysis and capsule endoscopy compared to balloon-assisted enteroscopy, *Abdom Imaging* (2012) 37:397–403.
- 30. Andrew Ross, Shahab Mehdizadeh, Jeffrey Tokar, Jonathan A Leighton, Ahmad Kamal, Ann Chen, Drew Schembre, Gary Chen, Kenneth Binmoeller, Richard Kozarek, Irving Waxman, Charles Dye, Lauren Gerson, M Edwyn Harrison, Oleh Haluszka, Simon Lo, Carol Semrad. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2008 Aug;53(8):2140-3.
- 31. James E Huprich, Joel G Fletcher, Jeff L Fidler, Jeffrey A Alexander, Luís S Guimarães, Hassan A Siddiki, Cynthia H McCollough. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):744-51.
- 32. Aparicio T, Svrcek M, Zaanen A, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer* 2013; 109:3057-3066.
- 33. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017; 3:1546-1553.
- 34. Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, Poultides GA. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):573. Epub 2014 Aug 27.
- 35. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, van Heerden JA, Wiersema LM, Schleck CD, Donohue JH. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg*. 2000;135(6):635.
- 36. Michael J Overman 1, Chung-Yuan Hu, Scott Kopetz, James L Abbruzzese, Robert A Wolff, George J Chang. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1439-45.

- 37. Michael J Overman 1, Chung-Yuan Hu, Robert A Wolff, George J Chang. Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer*. 2010 Dec 1;116(23):5374-82.
- 38. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Mamtani R, Giantonio BJ, Dempsey DT, Fraker DL, Drebin JA, Karakousis GC, Roses RE. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer*. 2016 Mar;122(5):693-701. Epub 2015 Dec 30.
- 39. Michael J Overman, Scott Kopetz, E Lin, James L Abbruzzese, Robert A Wolff. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol*. 2010 May;49(4):474-9.
- 40. T.R. Jeffry Evans, Thomas Aparicio, Karine Le Malicot, et al. GLOBAL BALLAD: An International Rare Cancers Initiative trial to evaluate the potential benefit of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma (IRCI 002) [ABSTRACT]. *J Clin Oncol* 2016; 34:TPS4154-TPS4154.
- 41. Allegra CJ, Yothers G, O'connel MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: A phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv248.
- 42. Treatment of small bowel neoplasms. UpToDate, 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-small-bowel-neoplasms?search=small%20bowel%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~107&usage_type=default&display_rank=2#H8>. Acesso em 16 de jul. de 2024.
- 43. 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; 27:2598.

- 44. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, Varadhachary GR, 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. Epub 2016 Nov 14.
- 45. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/Leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017; 22:905-912.
- 46. Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, Tougeron D, Lecomte T, Gornet JM, Sobhani I, Moulin V, Afchain P, Taïeb J, Bonnetain F, Aparicio T. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1786. Epub 2010 Mar 11.
- 47. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879- 1887.
- 48. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiriot-Bidault A, Tougeron D, Taïeb J, Bonnetain F, Aparicio T, Association des Gastro Entérologues Oncologues. 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: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011;117(7):1422. Epub 2010 Nov 8.
- 49. Jeffrey D Aldrich, Kanwal Pratap Singh Raghav, Gauri R Varadhachary, Robert A Wolff, Michael J Overman. Retrospective Analysis of Taxane-Based Therapy in Small Bowel Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2019 Jun;24(6):e384-e386.

- 50. Mitsukuni SUENAGA, Nobuyuki MIZUNUMA, Keisho CHIN, Satoshi MATSUSAKA, Eiji Shinozaki, Masatoshi Oya, Masashi Ueno, Toshiharu Yamaguchi, Tetsuichiro Muto, Fumio Konishi, Kiyohiko Hatake. Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution. Surg Today. 2009;39(1):27-31.
- 51. 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.
- 52. Dung T Le, Jennifer N Uram, Hao Wang, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.
- 53. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020;21(10):1353. Epub 2020 Sep 10.
- 54. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017; 18:1182-1191.

Neoplasia de cólon

Epidemiologia

- Nos Estados Unidos estima-se 106.590 novos casos em 2024 com 53010 mortes.¹
- É o terceiro câncer em incidência entre homens e mulheres no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma.²
- O número estimado de casos novos de câncer de cólon e reto para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos, correspondendo um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes, sendo 21.970 casos entre os homens e 23.660 casos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 20,7 casos novos a cada 100 mil homens e de 21,41 a cada 100 mil mulheres.²
- Predomina na quinta década de vida.⁴
- O aumento do screening e ressecção precoce de pólipos adenomatosos de cólon esquerdo vem determinando uma mudança na distribuição anatômica dessa neoplasia, com aumento do número de casos de câncer de cólon direito e ceco.⁵
- Cerca de 95% dos casos são esporádicos.³
- Em 20% dos pacientes a doença é metastática à apresentação.¹

II. Fatores de Risco ⁶

- Síndromes hereditárias (5% das neoplasias de cólon).
- História familiar.
- Doença inflamatória intestinal.
- Idade, média 70-75 anos.
- Sedentarismo.
- Obesidade e sobrepeso.

- *Diabetes Melitus.*
- Consumo de carnes vermelhas e processadas.
- Tabaco.
- Álcool.
- Terapia de deprivação de androgênio.

III. Fatores Protetores ⁷

- Atividade Física regular.
- Dieta rica em frutas, legumes e verduras
- Ingesta de fibras.
- Ingesta de peixe.
- Produtos derivados de cálcio.
- Ingesta de ácido fólico e vitamina B6.
- Níveis de vitamina D.
- Aspirina e outros agentes antiinflamatórios.
- Terapia de reposição hormonal pós menopausa.
- Estatinas.

IV. Síndromes Hereditárias relacionadas com Câncer colorretal: ^{61, 62}

- Polipose Adenomatosa Familiar:
- Síndrome autossômica dominante causada por mutações no gene APC, no cromossomo 5q21-q22.
- Ocorre em aproximadamente 1 / 10.000 a 1 / 30.000 nascidos vivos, e é responsável por menos de 1% do total de cânceres colorretais nos Estados Unidos.
- PAF clássica é caracterizada pela presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos colorretais.
- Predomínio na segunda e terceira década de vida.
- Câncer colorretal ocorre em praticamente 100% dos indivíduos não tratados até os 45 anos.

- PAF atenuado é caracterizado por mais de 10 a 20 adenomas, mas menos do que 100.
 - 80 % de risco de desenvolver câncer colorretal com uma idade média de 56 anos.
 - Diagnóstico de PAF deve ser suspeitado em indivíduos com > 10 a 20 adenomas colorretais cumulativos, ou uma história de adenomas em combinação com manifestações extracolônicas associados com PAF, como por exemplo: adenomas duodenal/ampulares, tumores desmóides, neoplasia papilar da tireóide, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, cistos epidérmicos, ou osteomas).
 - Mutações germinativas no gene APC são necessários para estabelecer o diagnóstico de PAF ou PAF atenuada.
- Síndrome de Lynch: ^{63, 64}
- Doença autossômica dominante causada por uma mutação em um dos vários genes de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) ou perda de expressão do MSH2.
 - Também conhecida como Câncer Colorretal Hereditário sem polipose. É responsável por 3% dos CCR, acometendo pacientes com idade média de 43 anos.
 - Maior prevalência de lesões em cólon direito e do subtipo histológico mucinoso com células em anel de sinete.
 - Caracteriza-se por um risco aumentado de câncer colorretal (CCR), além de maior risco de doenças malignas extracolônicas, sendo a mais comum destas o câncer de endométrio. Outros sítios incluem: ovário, estômago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, pelve renal e ureter, cérebro, pele (Síndrome de Muir Torre), mama, próstata e pâncreas.

V. Rastreamento⁶⁰

- Colonoscopia é o exame de eleição.
- Marcadores séricos (CEA, CA 19.9) não devem ser utilizados como rastreamento.
- Antes de iniciar rastreio com colonoscopia deve-se investigar o risco de CRC com os seguintes questionamentos para definir a idade ideal para realização:
 - Algum caso de câncer colorretal na família? Quantos casos e qual grau de parentesco destes familiares? Parente de primeiro grau (genitores, irmãos ou filhos) ou segundo grau (avós, tios, primos ou sobrinhos). Em que idade estes casos de câncer foram diagnosticados?
- Risco aumentado com base em história familiar - Um único parente de primeiro grau com CRC ou adenoma avançado em qualquer idade, ou dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer colorretal ou adenomas avançados em qualquer idade - rastreio com colonoscopia a partir dos 40 anos ou 10 anos antes diagnóstico do parente mais jovem. Repetir a cada cinco anos.
- Pacientes sem histórico familiar de câncer colorretal e risco médio de câncer colorretal, realizar rastreio dos 45 aos 75 anos. Se colonoscopia negativa, repetir após 10 anos. Se presença de pólipos ressecados, repetir após 02 - 03 anos.^{119,120}
- A decisão de realizar rastreio a população dos 76 aos 86 anos dependerá da expectativa de vida estimada.^{119, 120}
- O rastreio não deve ser recomendado para pacientes com uma expectativa de vida inferior a dez anos.¹¹⁹
- Síndrome de Polipose adenomatosa familiar: ⁶⁴

- Para portadores do gene APC (Síndrome de polipose adenomatosa familiar) ou familiares em situação de risco que não fizeram testes genéticos ou nas quais o teste genético foi pouco informativo deve ser oferecido uma sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia a cada 12 meses, com início em torno de 10 a 12 anos.
- Proctocolectomia total no início do diagnóstico se polipose profusa, múltiplos adenomas grandes (> 1 cm), ou displasia de alto grau.
- Pacientes com adenomas escassos e pequenos (<5 mm) podem ser seguidos por via endoscópica.
- Os pacientes que se submeterem a proctocolectomia total, devem continuar a vigilância regular da bolsa ileal.
- Síndrome de Lynch: ^{63 64}
 - Rastreio com colonoscopia a cada 1-2 anos, com início entre os 20 e 25 anos, ou dois a cinco anos antes da idade mais precoce do diagnóstico CRC na família, o que ocorrer primeiro.
 - Famílias com mutações MSH6 e PMS2, costumam ter um fenótipo atenuado, um menor risco de CRC e uma idade mais avançada no momento do diagnóstico do CRC. Nesses casos, o rastreio colonoscopia pode começar dos 25 aos 30 anos ou dois a cinco anos antes do caso mais antigo de CRC na família (o que ocorrer primeiro) e repetida a cada um a dois anos.

VI. Quadro Clínico ⁸

- Variável
- Sintomas subagudos: sangramento retal, dor abdominal, anemia.

Quadro clínico emergencial: obstrução intestinal, peritonite e hemorragia digestiva baixa.

Diagnóstico ocasional através de exames de rastreamento em pacientes assintomáticos.

VII. Diagnóstico ⁹

- Colonoscopia com biópsia de lesões suspeitas.
- Marcadores tumorais (CEA, Ca19.9) não tem valor para diagnóstico.¹⁰
- CEA pode ter valor prognóstico em pacientes recém diagnosticados e no seguimento clínico.

VIII. Patologia ¹²

- Carcinoma é a histologia mais frequente.
- Outros: neuroendócrinos, hamartomas, linfomas, tumores mesenquimais.
- Critérios fundamentais que devem ser incluídos na descrição da biópsia da peça cirúrgica:

Grau da neoplasia, espessura da penetração e extensão a órgãos adjacentes, número de linfonodos regionais envolvidos, status das margens proximal, distal e radial, invasão linfovascular, invasão perineural.

Citoqueratina 20 (CK20) e CDX2 são os dois marcados de imuno-histoquímica mais sensíveis e específicos para neoplasia de cólon e reto.¹³

IX. Fatores de mau prognóstico ^{14,108}

- Extensão do tumor local.
- Linfonodos regionais comprometidos.
- Metástases a distância.
- Menos de 12 linfonodos ressecados.
- Invasão linfovascular.
- Invasão perineural.
- Níveis elevados de CEA (Antígeno carcinoembrionário) no pré-operatório.
- Perfuração ou obstrução intestinal.
- Mutação V600 do BRAF.
- Mutações nos códons 12 e 13 do KRAS.
- CDX2 negativo.

Obs: Deficiência de *mismatch repair*, responsável por vários erros de codificação do DNA, ocasionando a instabilidade de microssatélites, é um fator de melhor prognóstico. Esse grupo de pacientes parece não se beneficiar de quimioterapia adjuvante baseada em 5-fluoracil isolado.

X. Exames de estadiamento¹¹

- Exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal).
- Colonoscopia para avaliação local.
- Tomografia de tórax e abdome total com contraste.
- PET-CT quando disponível e principalmente em neoplasias de cólon com metástases isoladas em pulmão ou fígado, para definir candidatos a ressecção de metastasectomia.

XI. Estadiamento – TNM staging AJCC UICC 8th edition¹¹

- Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - Tis: intraepitelial ou invade lâmina própria.
 - T1 Tumor invade submucosa.
 - T2 tumor invade muscular própria.
 - T3 tumor se infiltra através da muscular própria até os tecidos pericorretais.
 - T4a tumor penetra a superfície do peritônio visceral.
 - T4b tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.

- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em 01 a 03 linfonodos regionais.
 - N1a metástase em 01 linfonodo regional.
 - N1b metástases em 2 a 3 linfonodos regionais.
 - N1c tumor invade subserosa, mesentério ou tecidos pericorônicos não peritonealizados sem linfonodos regionais.
 - N2 metástases em 04 ou mais linfonodos regionais.
 - N2a metástase em 04 a 06 linfonodos regionais.
 - N2b metástases em 07 ou mais linfonodos regionais.

- Metástases à distância (M)

- M0: Sem metástase à distância
- M1: Metástase à distância
- M1a: Metástase em um órgão (fígado, pulmão, ovário, linfonodo não regional).
- M1b: Metástase em mais de um órgão/localização sem metástase peritoneal
- M1c: Metástase peritoneal associada ou não a metástase em outros órgãos.

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0 T2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T4aN0M0
IIC	T4bN0M0
IIIA	T1- 2N1/N1cM0 T1N2aM0
IIIB	T3- T4aN1/N1cM 0 T2-T3N2aM0 T1-T2N2bM0
IIIC	T4aN2aM0 T3- T4aN2bM0 T4bN1-2M0
IVA	qqTqqNM1a
IV B	qqTqqNM1b
IV C	qqTqqNM1c

XII. Tratamento

RESSECÇÃO CIRÚRGICA NA DOENÇA LOCALIZADA - PRINCÍPIOS DA CIRURGIA.¹⁵

Principais alvos da cirurgia: a remoção completa do tumor com principais pedículos vasculares, e drenagem linfática do segmento do cólon afetado.

Colectomia aberta x laparoscópica. Não há diferenças na recorrência local e sobrevida global. Se cirurgião capacitado, ausência de complicações agudas e cirurgias abdominais prévias, preferir videolaparoscopia.¹⁵

Margens cirúrgicas proximal e distal devem ter pelo menos 5 cm de distância do tumor.¹⁶

Existe uma forte correlação entre o número de linfonodos avaliados após a ressecção cirúrgica e sobrevida. Recomenda-se que pelo menos 12 linfonodos sejam ressecados e avaliados.^{15, 16}

Cirurgia padrão: Colectomia parcial com linfadenectomia.

Colectomia subtotal ou total pode ser indicada em casos de neoplasias sincrônicas nos lados direito e esquerdo do cólon.

RESSECÇÃO CIRÚRGICA – MANEJO DO CARCINOMA POLIPÓIDE.¹⁷

- É definido como uma neoplasia que invade submucosa (pT1) ou neoplasia *in situ* (pTis).
- Tratamento pode ser realizado por ressecção endoscópica.
- Recomenda-se marcar o local do pólio após polipectomia.
- Se fatores prognósticos favoráveis como margens de ressecção negativas, grau 1 e 2, ausência de invasão angiolinfática, nenhuma abordagem adicional precisa ser realizada.
- Se fragmentação do pólio ressecado, fatores de mau prognóstico, margens comprometidas, histologia desfavorável indica-se ressecção segmentar do cólon com remoção de linfonodos em bloco.
- Polipectomia adequada tem margem de ressecção maior ou igual a 2 mm. Margem menor que 2mm é considerada positiva.
- Submeter todos os pacientes a nova colonoscopia a procura de pólipos sincrônicos após ressecção.
- Não há indicação de quimioterapia adjuvante.
- Em casos de pólipos classificados como Haggitt 4 ou Sm3 da classificação de Kudo, o risco de metástase linfonodal é alto podendo atingir 12-25% e não recomendamos ressecção endoscópica.

TRATAMENTO: QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE:

- Quando indicada, a quimioterapia adjuvante deve ser iniciada logo após a recuperação cirúrgica. De preferência até 06 a 08 semanas após o procedimento.²⁹
- Estádio I - não há indicação de quimioterapia adjuvante.
- Estádio II- Benefício duvidoso.^{18,19, 20}
 - Baixo risco e/ou com instabilidade de microsatélite não há indicação de quimioterapia adjuvante.
 - Sugerimos quimioterapia adjuvante por 6 meses se ausência de instabilidade de microsatélite e fatores de alto risco: tumor primário T4, com células em anel de sinete, pobremente diferenciados, menos

de 12 linfonodos ressecados, perfuração ou obstrução intestinal, invasão angiolinfática, invasão perineural e/ou margens comprometidas ou indeterminadas, tumor budding.

- Embora ainda não seja utilizada de forma rotineira na prática oncológica atual, a avaliação de doença residual mínima por ctDNA (DNA circulante na corrente sanguínea) tem se mostrado um importante marcador para avaliação de recorrência e decisão quanto a necessidade de quimioterapia adjuvante.¹²¹
- Fluoropirimidina oral: capecitabina, 2.000 mg/m² VO, em 2 tomadas, do D1 ao D14, a cada 3 semanas, por 8 ciclos.¹⁰⁹
- Regime do Roswell Park – DL-leucovorin, 500 mg/m² (ou L-leucovorin, 250 mg/m²) *EV, por 2 h, seguido de 5-FU, 500 mg/m² EV, 1 h após o início de leucovorin, 1×/semana, por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 ciclos.
- LV5FU2 - composto de DL-leucovorin, 200 mg/m² (ou L-leucovorin, 100 mg/m²) *, em 2 h de infusão, seguido por 5-FU, 400 mg/m² bolus, e 600 mg/m², em 22 h de infusão contínua, por 2 dias, a cada 14 dias, por 12 ciclos.¹⁰⁷
- Não há vantagens em adicionar oxaliplatina ao esquema de quimioterapia nos pacientes estágio II (se MSS ou MSI-L).^{21, 22, 23}
- Se instabilidade de microssatélite e fatores de alto risco, não há consenso quanto a conduta a ser realizada. Deveremos avaliar individualmente cada caso.^{21, 22, 23, 24, 25}
- Apesar de conhecido fator de mau prognóstico, pesquisa da mutação do BRAF não é usada para indicação do tratamento adjuvante no estágio II.

- Estádio III- quimioterapia adjuvante.^{18, 19}

Primeira escolha:

mFOLFOX 6 – Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-Fluoracil 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 5-Fluoracil 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias por 06 meses.^{22, 23}

XELOX (CAPOX) - capecitabina, 2.000 mg/m²/dia, divididos em 2 tomadas, a cada 12 horas (meia hora após o café e o jantar), por 14 dias e oxaliplatina, 130 mg/m² EV, no D1, a cada 3 semanas por 8 ciclos.

Se contraindicação a oxaliplatina:

- Regime Roswell Park-Leucovorin 500 mg/m² em infusão de 02 horas + 5-FU 500 mg/m² IV em bolus no D1, semanalmente, por 06 semanas, a cada 08 semanas por 04 ciclos.³⁰
- Esquema De Gramont modificado- Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU em bolus 400 mg/m² no D1, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 02 semanas.³¹
- Para idosos acima de 70 anos a adição de oxaliplatina ao regime de quimioterapia adjuvante, mesmo no estágio III, parece não adicionar benefício.
- Para pacientes com T1-T3N1 tratados com XELOX (CAPOX) é possível oferecer três meses de tratamento. Análise conjunta de 06 *trials* randomizados sugere que não há inferioridade de 03 meses de CAPOX em relação a 06 meses de FOLFOX, em termos de sobrevida livre de doença, nesse subgrupo de pacientes, resultando em menos toxicidade neurológica.^{101.}

TRATAMENTO – DOENÇA METASTÁTICA IRRESSECÁVEL.

- Pesquisar status de mutação do RAS, BRAF, HER2, fusão de NTRK, imunohistoquímica para pesquisa de instabilidade de microssatélites, que permite selecionar a estratégia de tratamentos. ^{32, 33, 114}
- Cerca de 50% dos pacientes com neoplasia de cólon metastática apresentam RAS mutado.

Pacientes cujos tumores são RAS e BRAF do tipo selvagem se beneficiam da adição de anticorpos monoclonais anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) ao esquema de quimioterapia. ^{32 33}

- Presença de RAS mutado confere resistência a terapia Anti-EGFR. ³³
- O uso do bevacizumabe, anticorpo anti-VEGF, está indicado no ECIV e independe do status mutacional do RAS. ^{34, 41}
- A presença da mutação do BRAF (5 – 10% dos pacientes) confere pior prognóstico. ^{103, 104}

Crescentes evidências sugerem que a mutação BRAF V600E confere resistência aos anti-EGFR. Não sendo recomendado, portanto, a utilização do anti-EGFR nesse cenário. ^{103, 104}

- Até o momento, não há consenso sobre qual a melhor sequência de regimes quimioterápicos e anticorpos monoclonais a ser utilizada.
- No momento da indicação da primeira linha de tratamento, o mais importante fator para melhor os índices de sobrevida, é pensar no sequenciamento dos diversos esquemas ao longo do tempo, de modo que o paciente seja exposto ao maior número de linhas e drogas disponíveis.

REGIMES QUIMIOTERÁPICOS DE PRIMEIRA LINHA:

- Pacientes com instabilidade de microssatélite (MSI) independente do RAS:

Pembrolizumabe 200mg, IV a cada 3 semanas (ou 400mg a cada 6 semanas). ¹¹⁰

Nivolumabe 03 mg/kg EV a cada 02 semanas e ipilimumabe 01 mg/Kg EV a cada 06 semanas, até progressão de doença ou toxicidade limitante. ¹¹⁴

- Regimes recomendados se **cólon esquerdo, MSS, RAS mutado, doença irressecável:**

- Se bom status performance: FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe-irinotecano 165mg/m² IV em 60 min D1 + oxaliplatina 85mg/m² IV em 2h D1 + Leucovorin 400mg/m² IV D1 + 5- Fluoruracil 3.200mg/m² IV em BIC em 48h com ou sem bevacizumabe 5mg/kg IV a cada 2 semanas. ^{105, 106}

Alternativamente - FOLFOX6 com ou sem Bevacizumab - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV no D1 a cada 02 semanas. ^{37, 38, 39, 40, 41}

Ou

- FOLFIRI com ou sem Bevacizumab – Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46horas com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas. ^{37, 38, 39, 40, 41}

Ou

XELOX com ou sem bevacizumabe – Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1000 mg/m² via oral 02 vezes ao dia de D1-D14 a cada 03 semanas com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas. ⁶⁴

- Se idosos frágeis e/ou baixo PS ⁶⁵: Esquema De Gramont modificado - Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU em bolus 400 mg/m² no D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² em ifusão contínua por 46 horas a cada 02 semanas com ou sem bevacizumabe.³¹ Ou Capecitabina: 1250 mg/m² 02 x ao dia por 14 dias a cada 21 dias com ou sem bevacizumabe.⁴¹

Esquemas com oxaliplatina estão associados a piora da qualidade de vida.

Contraindicações ao uso do Bevacizumabe: Doença tromboembólica, feridas em cicatrização, hemorragia.⁴²

- Regimes recomendados se **MSS, BRAF mutado, doença irressecável**:
 - Se bom status performance: FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe-irinotecano 165mg/m² IV em 60 min D1 + oxaliplatina 85mg/m² IV em 2h D1 + Leucovorin 400mg/m² IV D1 + 5- Fluoruracil 3.200mg/m² IV em BIC em 48h com ou sem bevacizumabe 5mg/kg IV a cada 2 semanas. ^{105, 106}
- Alternativamente - FOLFOX6 com ou sem Bevacizumab - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV no D1 a cada 02 semanas. ^{37, 38, 39, 40, 41}

Ou

- FOLFIRI com ou sem Bevacizumab – Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46 horas com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas.^{37, 38, 39, 40, 41}

Ou

- XELOX com ou sem bevacizumabe – Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1000 mg/m² via oral 02 vezes ao dia de D1-D14 a cada 03 semanas com ou sem bevacizumab 05 mg/Kg IV a cada 02 semanas.⁶⁴
- Se idosos frágeis e/ou baixo PS⁶⁵: Esquema De Gramont modificado - Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU em bolus 400 mg/m² no D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² em ifusão contínua por 46 horas a cada 02 semanas com ou sem bevacizumabe.³¹ Ou Capecitabina: 1250 mg/m² 02 x ao dia por 14 dias a cada 21 dias com ou sem bevacizumabe.⁴¹

Esquemas com oxaliplatina estão associados a piora da qualidade de vida.

- Contraindicações ao uso do Bevacizumabe: Doença tromboembólica, feridas em cicatrização, hemorragia.⁴²

- Regimes recomendados se **cólon esquerdo, MSS, RAS selvagem/ BRAF selvagem, HER2 negativo:**
 - Estudos clínicos mostram que a origem do tumor, de acordo com a lateralidade, em cólon direito ou esquerdo tem implicação prognóstica e preditiva de resposta a terapia com anti-EGFR. Em nosso serviço temos baseado nossas escolhas no estudo da biologia tumoral e lateralidade e dessa forma, oferecemos na primeira linha terapia anti-EGFR em tumores de cólon esquerdo em primeira linha. ^{99, 100}
 - Regimes sugeridos:
 - FOLFOX6 com ou sem Panintumumab - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem Panintumumab 06 mg/kg IV durante 60 minutos no D1 a cada 02 semanas. ^{37, 38, 39, 45, 100}
 - FOLFOX6 com ou sem Cetuximabe - Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 + Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 2400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas a cada 15 dias com ou sem Cetuximabe 400 mg/m² IV durante 02 horas no D1 e 250 mg/m² por 60 minutos semanal posteriormente ou 500 mg/m² durante 02 horas a cada 02 semanas. ^{37, 38, 39, 43, 44}
 - FOLFIRI com ou sem Cetuximabe– Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46 horas com ou sem Cetuximabe 400 mg/m² IV durante 02 horas no D1 e 250 mg/m² por 60 minutos semanal posteriormente ou 500 mg/m² durante 02 horas a cada 02 semanas. ^{37, 38, 39, 43, 44}

FOLFIRI com ou sem Panintumumab – Irinotecano 180 mg/m² IV durante 30-90 min, no D1, leucovorin 400 mg/m² IV no D1, 5-FU 400 mg/m² IV no D1 seguido por 5-FU infusional 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 46 horas com ou sem Panintumumab 06 mg/kg IV durante 60 minutos no D1 a cada 02 semanas.^{37, 38, 39, 45}

- XELOX com ou sem cetuximabe – Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1000 mg/m² via oral 02 vezes ao dia de D1-D14 a cada 03 semanas Cetuximabe 400 mg/m² IV durante 02 horas no D1 e 250 mg/m² por 60 minutos semanal posteriormente ou 500 mg/m² durante 02 horas a cada 02 semanas.⁶⁴
- XELOX com ou sem panitumumabe – Oxaliplatina 130 mg/m² IV no D1 + Capecitabina 1000 mg/m² via oral 02 vezes ao dia de D1-D14 a cada 03 semanas com ou sem Panintumumab 06 mg/kg IV durante 60 minutos no D1 a cada 02 semanas.⁶⁴
- Pacientes devem ser tratados até resposta máxima ou toxicidade limitante.⁴⁷
- É possível oferecer terapia de manutenção com fluoropirimidina isolada ou fluoropirimidina + bevacizumab (preferível), com benefício em sobrevida livre de progressão.⁹⁸
- Toxicidade cutânea a terapia com os anti-EGFR parece estar associada a melhores taxas de resposta.⁶⁸
- Se idosos frágeis e/ou baixo PS, RAS selvagem:^{69, 70, 71}
- Esquema de Gramont modificado - Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-FU em bolus 400 mg/m² no D1, seguido por 5-FU 2400 mg/m² em ifusão contínua por 46 horas a cada 02 semanas com ou sem bevacizumabe, cetuximabe ou panintumumabe.³¹
- Capecitabina: 1250 mg/m² 02 x ao dia por 14 dias a cada 21 dias com ou sem bevacizumabe, cetuximabe ou panintumumabe.⁴¹
- Esquemas com oxaliplatina estão associados a piora da qualidade de vida.

NOTA: Principal toxicidade dos anti-EGFR: reações cutâneas.⁶⁸

Grau 1	Erupções pápulo pustulares com poucos ou nenhum sintoma.
Grau 2	Erupções pápulo pustulares com sintomas moderados que podem ou não interromper atividades diárias.
Grau 3	Erupções severas, dolorosas, intoleráveis e com grande interferência nas atividades diárias

XIII. Tratamento:

Toxicidade Grau 1	Toxicidade Grau 2	Toxicidade Grau 3
Clindamicina tópica 2% + Hidrocortisona 1%	Clindamicina tópica 2% + Hidrocortisona 1%	Clindamicina tópica 2% + Hidrocortisona 1% e interromper tratamento
	Minociclina oral 100 mg 02 x/dia ou doxiciclina 100 mg 02x/dia	Minociclina oral 100 mg 02 x/dia ou doxiciclina 100 mg 02x/dia
		Considerar reescalonamento da dose.

Regimes quimioterápicos após progressão:

- Para pacientes com bom PS o racional consiste em trocar os principais regimes de quimioterapia. Se paciente inicialmente tratados com FOLFOX oferecer FOLFIRI como segunda linha, enquanto para aqueles tratados inicialmente com FOLFIRI, FOLFOX é geralmente oferecido.⁴⁸
- Pacientes que progridem a um regime de quimioterapia + bevacizumabe na primeira linha, podem manter o bevacizumab na segunda linha associado a outro regime quimioterápico.⁵²

Para pacientes RAS/BRAF selvagem que tenham feito uso de anti-EGFR na primeira linha, Bevacizumabe pode ser utilizado na segunda linha.⁵⁴

Outras opções para aqueles que receberam regime baseado em oxaliplatina com ou sem bevacizumabe na primeira linha são:

Aflibercept na dose de 4 mg/kg EV, combinado a FOLFIRI, a cada 2 semanas.⁵³

FOLFIRI associado a ramucirumabe, na dose de 8 mg/kg EV, a cada 2 semanas.⁵⁴

Em pacientes com mutação BRAF V600E após progressão com 1 ou mais linhas de tratamento o esquema de escolha é:

- Cetuximabe 500 mg/m² EV (ou panitumumabe 6mg/kg), a cada 2 semanas e encorafenibe 300 mg VO ao dia.¹¹¹
- Irinotecano 180 mg/m²EV a cada 02 semanas, cetuximabe 500 mg/m²e vemurafenibe 960 mg via oral, 02 vezes ao dia continuamente.¹¹⁰

- Regime recomendado se **HER2 amplificado e RAS selvagem/ BRAF selvagem.**

Trastuzumabe 08 mg/kg EV a cada 21 dias na dose de ataque e posteriormente 06 mg/kg + pertuzumabe 480 mg EV a cada 21 dias na dose de ataque e posteriormente 240 mg EV.¹¹⁴

- Regime recomendado se **mutação KRAS G12C**
 - Adagrasibe 600 mg via oral 02 vezes ao dia + cetuximabe 500 mg/m² a cada 02 semanas.¹¹⁵
 - Sotorasibe 960 mg via oral ao dia + panitumumabe 06 mg/kg a cada 02 semanas.¹¹⁶
- Regime recomendado se **fusão NTRK**
- Larotrectinibe 100 mg via oral 2 x ao dia.¹¹³

- **Tratamento de Terceira Linha**

- Trifluridina- tipiracil (TAS102) 35 mg/m²/dose VO, 02 vezes ao dia, do D1 ao D5 e do D8 ao D12, a cada 28 dias associado a bevacizumabe, 05 mg/Kg nos D1 e D15, a cada 28 dias.¹¹⁷
- Regorafenib – Opção para pacientes previamente tratados com quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, agente anti-VEGF ou terapia anti- EGFR (se RAS selvagem).⁵⁵ Dose escalonada no primeiro ciclo com alvo de dose de 160 mg por via oral uma vez ao dia por três semanas a cada 04 semanas.⁵⁵

- Na terceira linha, para pacientes que receberam (e tiveram resposta) com anti-EGFR na primeira linha, seguido de terapia de segunda linha com anti-VEGF por pelo menos 4-6 meses, pode-se optar pela reexposição de anti-EGFR com esquema a base de irinotecano, idealmente se status RAS selvagem após avaliação por biópsia líquida. Naqueles que ainda não receberam anti-EGFR, pode-se optar por terceira linha com cetuximabe, 400 mg/m² EV, durante 120 min (dose de ataque na primeira semana), seguido por 250 mg/m² EV, durante 60 min, semanalmente, ou, como alternativa, 500 mg/m² EV, a cada 2 semanas, ou panitumumabe, 6 mg/kg EV, a cada 2 semanas, como agentes únicos. (RECHALLENGE).¹²²
- Regime recomendado se **HER2 amplificado e RAS selvagem/ BRAF selvagem**.
- Traztuzumabe 08 mg/kg EV a cada 21 dias na dose de ataque e posteriormente 06 mg/kg + pertuzumabe 480 mg EV a cada 21 dias na dose de ataque e posteriormente 240 mg EV.¹¹⁴
Traztuzumabe 04 mg/kg EV e posteriormente 02 mg/kg semanalmente e Lapatinibe 1000 mg via oral ao dia.¹²³
- Regime recomendado se **mutação KRAS G12C**
 - Adagrasibe 600 mg via oral 02 vezes ao dia + cetuximabe 500 mg/m² a cada 02 semanas.¹¹⁵
 - Sotorasibe 960 mg via oral ao dia + panitumumabe 06 mg/kg a cada 02 semanas.¹¹⁶

Regime recomendado se **fusão NTRK**

- Larotrectinibe 100 mg via oral 2 x ao dia. ¹¹³

XIV. Tratamento – doença metastática hepática ressecável.^{72 73, 74, 75}

- Acompanhamento com equipe multidisciplinar, envolver precocemente o cirurgião hepatobiliar.

- Se doença ressecável considerar três abordagens possíveis:

Quimioterapia sistêmica- FOLFOX por 2-3 meses (sem associação de anticorpo monoclonal) seguida por cirurgia e quimioterapia adjuvante por 3- 4 meses;

Cirurgia seguida de quimioterapia;

- Cirurgia apenas, acompanhar paciente após e oferecer quimioterapia em caso de progressão de doença.
- Recomenda-se a realização de PETCT e RM hepática pré-operatório.
- Para alguns pacientes com doença em estágio IV (particularmente aqueles com metástases limitadas ao fígado) o tratamento pode ser curativo.
- Taxa de mortalidade < 5% após ressecção das metástases hepáticas.
- No geral são considerados aptos a ressecção pacientes sem outras contra-indicações clínicas e que tenham, menos de quatro lesões em lobo único do fígado, com adequada função hepática prevista pós-ressecção e ausência radiológica de envolvimento da artéria hepática, vias biliares principais, veia porta assim como linfonodos celíacos e paraaórticos.⁵⁶
- Contraindicações relativas: mais de três lesões em lobo único, distribuição bilobar (ou seja, tumor envolvendo todos os segmentos do hemi - fígado a esquerda e a direita), lesões nas quais não é possível obter margens de pelo menos 1cm, comprometimento de linfonodo portal e metástases extra-hepáticas.⁵⁷

- Contraindicações absolutas: evidência radiográfica de envolvimento da artéria hepática comum, ducto biliar comum, veia portal principal; envolvimento hepático extenso (> 70 %) e reserva hepática pós-ressecção inadequada.

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE - TERAPIA DE CONVERSÃO: ⁵⁹

- Para pacientes com doença limítrofe para ressecção indicar quimioterapia neoadjuvante.
Independente do regime de quimioterapia escolhido, a duração do tratamento deve ser limitada. Realizar avaliação radiológica de resposta em intervalos de cerca de seis semanas. A cirurgia realizada logo que as lesões se tornarem operáveis.
- A ressecção hepática deve ser realizada cerca de quatro semanas após a conclusão da quimioterapia e após seis a oito semanas, se uso de bevacizumabe.
- Em pacientes com doenças hepáticas potencialmente ressecáveis deve-se discutir o caso intensamente em TumorBoard, devido a possibilidades de terapias em etapas, utilizando estratégias como: embolização de veia porta e ALPPS (Associative liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy).

XV.Tratamento – doença metastática pulmonar ressecável.^{76 77 78}

- Acompanhamento conjunto com equipe de cirurgia torácica e pneumologia.
- Preferencialmente menos de 04 lesões pulmonares e adequada reserva pulmonar.
- Entre 04 e 06 lesões, indicação questionável.

XVI. Tratamento local não cirúrgico de metástases hepáticas isoladas.^{79 80 81 82}

- Ablação tumoral com radiofrequência.
- Radioembolização (microesferas de yttrium-90).
- Quimioterapia Hepática Intra-arterial.
- Quimioembolização transarterial.
- Radioterapia externa. Limitada pela tolerância do parênquima hepática normal. Dose máxima aceitável: 35 Gys.
- Radioterapia estereotáxica.

XVII. Manejo do sítio primário em pacientes com metástases sincrônicas.^{83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90}

- Em geral, a escolha e sequência do tratamento é guiada pela presença ou ausência de sintomas do tumor primário e condições de ressecabilidade das metástases.
- Se doença sincrônica e sintomas do tumor primário (obstrução, sangramento, perfuração) priorizar inicialmente tratamento do tumor primário. Até mesmo pacientes com doença metastática irressecável são beneficiados para controle de sintomas. Ressecção do tumor primário num primeiro tempo seguido por quimioterapia e posterior metastasectomia.
- Se paciente não candidato a cirurgia (Baixo PS, comorbidades), métodos não cirúrgicos de palição (stent endoluminal ou ablação com laser) podem ser indicados.

- Se pacientes assintomáticos do tumor primário e metástases irresssecáveis, indicação da cirurgia é controversa. Considerar risco e benefício do procedimento.
- Se metástases ressecáveis: Ressecção do primário concomitante a metastectomia X Hepatectomia seguida por ressecção do tumor primário num segundo tempo.

XVIII. Citorredução agressiva e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em casos de carcinomatose peritoneal. ^{91 92 93 94}

- Até o momento sem definição de claro benefício.
- O estudo de fase III PRODIGE 7 falhou em demonstrar benefício em SG com a associação de quimioterapia intra-peritoneal hipertérmica baseada em oxaliplatina associada à citorredução cirúrgica em pacientes com neoplasia de cólon e metástases exclusivamente peritoneais.

Favorecemos em casos selecionados (bom índice de desempenho, índice de carcinomatose peritoneal (PCI)< 20 e passível de ressecção macroscópica completa dos implantes– CC0/CC1) citorredução cirúrgica isolada.

XIX. Vigilância pós-tratamento

- Estádio I
 - Controvérsias quanto a estratégia de seguimento.
 - Seguir mesma rotina do estágio II, III.

- Estádio II e III: ^{95 96 97}
 - História clínica e exame físico a cada três a quatro meses para os primeiros três anos e de seis em seis meses durante quarto e quinto ano.
 - Dosagem de nível do sérico antígeno carcinoembrionário (CEA) em cada visita de acompanhamento, pelo menos nos três primeiros anos.
 - Tomografia computadorizada (TC) do tórax anual, TC de abdome e pelve a cada seis meses, podendo alternar com USG de abdome e raio X de tórax, por pelo menos três anos.
 - Colonoscopia perioperatória para detectar lesões sincrônicas, em seguida, repetir colonoscopia um ano após a primeira colonoscopia, e se normal, repetir com três e cinco anos, se resultados normais, manter a cada 5 anos.

- Estádio IV (Metástases ressecáveis):
 - História clínica e exame físico a cada três a quatro meses para os primeiros três anos e de seis em seis meses durante quarto e quinto ano.
 - Dosagem de nível do sérico antígeno carcinoembrionário (CEA) em cada visita de acompanhamento, pelo menos nos três primeiros anos.
 - Tomografia computadorizada (TC) do tórax anual, Tc de abdome e pelve a cada três meses por 02 anos e a seguir a cada 06 a 12 meses até 05 anos.
 - Colonoscopia perioperatória para detectar lesões sincrônicas, em seguida, repetir colonoscopia um ano após a primeira colonoscopia, e se normal, repetir com três e cinco anos, se resultados normais, manter a cada 5 anos

XX. Referências

1. Cancer Statistics 2024, Rebecca L Siegel, Angela Gianquinto et al.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil)/ Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
3. AHNEN DJ, WADE SW, JONES WF, SIFRI R. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. Mayo Clin Proc. 2014 Feb;89(2):216-24. Epub 2014 Jan 4.
4. JEMAL A, SIEGEL R, XU J, WARD E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277.
5. SCHUB R, STEINHEBER FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. J Clin Gastroenterol. 1986;8(6):630.
6. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer. 2004;108(3):433.
7. JÄNNE PA, MAYER RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med. 2000;342(26):1960.
8. MORENO CC, MITTAL PK, SULLIVAN PS, RUTHERFORD R. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. Clin Colorectal Cancer. 2016 Mar;15(1):67-73. Epub 2015 Jul.
9. LANGEVIN JM, NIVATVONGS S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. Am J Surg. 1984;147(3):330.

10. SAJID KM, PARVEEN R, DURR-E-SABIH. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. J Pak Med Assoc. 2007 Dec;57(12):595-9.
11. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
12. LOUPAKIS F, YANG D, YAU L, FENG S, Cremolini C, Zhang W, Maus MK, Antoniotti C, Langer C, Scherer SJ, Müller T, Hurwitz HI, Saltz L, Falcone A, Lenz HJ. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2015 Mar;107(3).
13. WERLING RW, YAZIJI H, BACCHI CE, GOWN AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. Am J Surg Pathol. 2003 Mar;27(3):303-10
14. WIGGER T, AERENDS JW, VOLOVICS A. Análise de regressão de fatores prognósticos em CRC depois de ressecção curativa. Dis colon Rectum. 1988, 31 (1): 33.
15. BONJER HJ, HOP WC, NELSON H, SARGENT DJ, LACY AM, CASTELLS. Laparoscopically assisted vs open. Arch Surg. 2007;142(3):298.
16. NELSON H, PETRELLI N, CARLIN A, COUTURE J, FLESHMAN J. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst. 2001;93(8):583.
17. MOU S, SOETKINO R, SHIMODA T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. Dis Colon Rectum 2004; 47.

18. MOERTEL CG, FLEMING TR, MACDONALD JS, HALLER DG. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(12):2936.
19. QUASAR COLLABORATIVE GROUP, GRAY R, BARNWELL J, MCCONKEY C. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370(9604):2020
20. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345(8955):939.
21. SHAH MA, RENFRO LA, ALLEGRA CJ, ANDRÉT. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol.* 2016 Mar;34(8):843-53. Epub 2016 Jan 25.
22. ANDRÉT, BONI C, NAVARRO M, TABERNERO J. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109.
23. KUEBLER JP, WIEAND HS, O'CONNELL MJ, SMITH RE. 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.
24. GILL S, LOPRINZI CL, SARGENT DJ, THOMÉSD. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1797.

25. NIEDZWIECKI D, BERTAGNOLLI MM, WARREN RS. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. *J Clin Oncol*. 2011 Aug;29(23):3146-52. Epub 2011 Jul 11.
26. QUAH HM, CHOU JF, GONEN M, SHIA J. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):503.
27. RIBIC CM, SARGENT DJ, MOORE MJ. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):247.
28. CARETHERS JM, SMITH EJ, BEHLING CA, NGUYEN L. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2004;126(2):394.
29. BAYRAKTAR S, BAYRAKTAR UD, ROCHA-LIMA CM. Timing of adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancers. *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(3):144
30. HALLER DG, CATALANO PJ, MACDONALD JS, O'ROURKE MA. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8671.
31. ANDRE T, LOUVET C, MANDRAIT GLOUBEL. CPT-11 addition to bimonthly, high dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-FU for pretreated metastatic colorectal cancer.
32. LENZ HJ, VAN CUTSEM E, KHAMBATA-FORD S. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4914.

33. HECHT JR, MITCHELL E, NEUBAUER MA, BURRIS HA 3rd, SWANSON. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(7):2205.
34. DOUILLARD JY, OLINER KS, SIENA S, TABERNERO J. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013 Sep;369(11):1023-34.
35. SEYMOUR MT, MAUGHAN TS, LEDERMANN JA. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):143.
36. COOPMAN M, ANTONINI NF, DOUMA J, WALS J, HONKOOP AH. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):135.
37. GOLDBERG RM, SARGENT DJ, MORTON RF. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004;22(1):23.
38. SUNAKAWA Y, STINTZING S, CAO S, et al. Variations In Genes Regulating Tumor-Associated Macrophages (Tams) To Predict Outcomes Of Bevacizumab-Based Treatment In Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From TRIBE And FIRE3 Trials. Ann Oncol 2015; 26:2450.
39. BOIGE V, MENDIBOURE J, PIGNON JP, et al. Pharmacogenetic Assessment Of Toxicity And Outcome In Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With LV5FU2, FOLFOX, And FOLFIRI: FFCD 2000-05. J Clin Oncol 2010; 28:2556.

40. COLUCCI G, GEBBIA V, PAOLETTI G, GIULIANI F. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866
41. GIANONIO BJ, CATALANO PJ, MEROPOL NJ, O'DWYER PJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539.
42. SCAPPATICCI FA, FEHRENBACHER L, CARTWRIGHT T. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):173.
43. VAN CUTSEM E, KÖHNE CH, HITRE E, ZALUSKI J. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):140
44. BOKEMEYER, BONDARENKO i, MAKHSON A. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol*, 2009; 27(5): 663-671.
45. JEAN-YVES DOUILLARD, M.D., PH.D., KELLY S. OLINER, PH.D., SALVATORE SIENA. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2013; 369 (11): 1023-1034.
46. STINTZING S, JUNG A, ROSSIUS L, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type. *Eur J Cancer*. 49 (suppl 3) abstract 17, 2013.

47. (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer patients (abstract). Data presented at the 2013 ECC/ESMO congress, Amsterdam, the Netherlands, Sept 27-October 1, 2013 (abstr 17). Abstract.

48. TOURNIGAND C, ANDRÉT, ACHILLE E, LLEDO G, FLESH M FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229.

49. SOBRERO AF, MAUREL J, FEHRENBACHER L, SCHEITHAUER W. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2311.

50. ARENA S, BELLOSILLO B, SIRAVEGNA G, et al. Emergence Of Multiple EGFR Extracellular Mutations During Cetuximab Treatment In Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:2157.

51. BENNOUNA J, SASTRE J, ARNOLD D, et al. Continuation Of Bevacizumab After First Progression In Metastatic Colorectal Cancer (ML18147): A Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:29.

52. BENNOUNA J, SASTRE J, ARNOLD D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial, on behalf of the ML18147 Study Investigators. *Lancet Oncol*, 2013; 14 (1): 29-37.

53. ERIC VAN CUTSEM, JOSEP TABERNERO, RADEK LAKOMY. 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): 3499-3506.

54. TABERNERO J, YOSHINO T, COHN AL, OBERMANNOVA R, 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* 16:499, 2015.
55. GROTHEY A, VAN CUTSEM E, SOBRERO A. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. CORRECT Study Group.
56. ADAM R, DE HAAS RJ, WICHERTS DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3672.
57. TANABE KK. Palliative liver resections. *J Surg Oncol*. 2002;80(2):69.
58. WIERING B, KRABBE PF, JAGER GJ, et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer*. 2005;104(12):2658.
59. REDDY SK, ZORZI D, LUM YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1809
60. CALONGE N, PETITTI B, DEWITT TG, et al. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):627.
61. BURT RW, DISARIO JA, CANNON-ALBRIGHT L. ANNU. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Rev Med*. 1995; 46:371.

62. M BISGAARD ML, FENGER K, BÜLOW S, et al. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. M Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr. *Hum Mutat.* 1994;3(2):121-5.
63. LIN KM, SHASHIDHARAN M, TERNENT CA, et al. Colorectal And Extracolonic Cancer Variations In MLH1/MSH2 Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Kindreds And The General Population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:428.
64. CASSIDY J, CLARKE S, DÍAZ-RUBIO E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006.
65. SEYMOUR MT, MAUGHAN TS, LEDERMANN JA, et al. Different Strategies Of Sequential And Combination Chemotherapy For Patients With Poor Prognosis Advanced Colorectal Cancer (MRC FOCUS): A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2007; 370:143.
66. SALTZ LB, LENZ HJ, KINDLER HL, et al. Randomized Phase II Trial Of Cetuximab, Bevacizumab, And Irinotecan Compared With Cetuximab And Bevacizumab Alone In Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4557.
67. HECHT JR, MITCHELL E, CHIDIAC T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:672.
68. SEGAERT S and VAN CUTSEM E. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Skin Toxicity During Therapy with Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1425-33. [PubMed 16012181].

69. SANOFF HK, GOLDBERG RM, PIGNONE MP. A systematic review of the use of quality of life measures in colorectal cancer research with attention to outcomes in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6:700.
70. SEYMOUR MT, THOMPSON LC, WASAN HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377:1749.
71. GOLDBERG RM, TABAH-FISCH I, BLEIBERG H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4085.
72. WANEBO HJ, CHU QD, VEZERIDIS MP, SODERBERG C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131:322.
73. NORDLINGER B, GUIGUET M, VAILLANT JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254.
74. YOON SS, TANABE KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998; 7:197.
75. HUGHES KS, SIMON R, SONGHORABODI S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278.

76. SAITO Y, OMIYA H, KOHNO K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1007.
77. YEDIBELA S, KLEIN P, FEUCHTER K, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1538.
78. KIM S, KIM H, HONG Y, et al. The outcome of pulmonary metastasectomy from colorectal cancer and the role of postoperative chemotherapy (abstract). Data presented at the 2009 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium, San Francisco, CA, January 16th, 2009.
79. HILDEBRAND P, LEIBECKE T, KLEEMANN M, et al. Influence of operator experience in radiofrequency ablation of malignant liver tumours on treatment outcome. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:430.
80. AHMAD A, CHEN SL, KAVANAGH MA, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg* 2006; 72:875.
81. WONG SL, MANGU PB, CHOTI MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:493.
82. GOLDBERG SN, HAHN PF, TANABE KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101.
83. MARTIN RC 2ND, AUGENSTEIN V, REUTER NP, et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009; 208:842.

84. TANAKA K, SHIMADA H, MATSUO K, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004; 136:650.
85. MINAGAWA M, YAMAMOTO J, MIWA S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006; 141:1006.
86. MARTIN R, PATY P, FONG Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197:233.
87. LYASS S, ZAMIR G, MATOT I, et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78:17.
88. REDDY SK, PAWLIK TM, ZORZI D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3481.
89. YIN Z, LIU C, CHEN Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology* 2013; 57:2346.
90. GLEHEN O, KWIATKOWSKI F, SUGARBAKER PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3284.
91. YAN TD, BLACK D, SAVADY R, SUGARBAKER PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4011.

92. ESQUIVEL J, LOWY AM, MARKMAN M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:4195.
93. ELIAS D, LEFEVRE JH, CHEVALIER J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27:681.
94. QUENET F, ELIAS D, ROCA L, et al. A UNICANCER phase III trial of hipertermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 36: abstr LBA 3503, 2018.
95. RODRÍGUEZ-MORANTA F, SALÓ J, ARCUSA A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:386.
96. WANG T, CUI Y, HUANG WS, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:609.
97. SIMKENS L H J, TINTEREN H V, MAY A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015. May 9;385(9980):1843-51. Epub 2015 Apr 7.
98. OVERMANN M J, KOPETZ S, MCDERMOTT RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34: 501. Disponível em: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166455-176>.

99. LEE MS, ADVANI SM, MORRIS J, et al. Association of primary (1°) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (α EGFR) therapy. ASCO Meeting Abstract 2016;34: 3506. Disponível em: <http://meetinglibrary.asco.org/content/171167-176>.
100. SCHRAG D, WENG S, BROOKS G, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. ASCO Meeting Abstract 2016; 34:3505. Disponível em: <http://meetinglibrary.asco.org/content/167366-176>.
101. YOSHINO T, WATANABE J, SHITARA K, et al. Panitumumab (PAN) mais mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) mais mFOLFOX6 como tratamento de primeira linha em pacientes com câncer colorretal metastático (mCRC) RAS tipo selvagem (WT): Resultados do estudo de fase 3 PARADIGM (resumo LBA1). J Clin Oncol 40, 2022
102. GROTHEY A, SOBRERO A F, SHIELDS A F, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med 2018; 378:1177-1188.
103. FRANKE A J, SKELTON IV WP, STAN JS, et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and novel Therapeutic Approaches. JNCI J Natl Cancer Inst (2019) 111(11): djz093.
104. PIETRANTONIO F, PETRELLI F, COINU 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 Mar;51(5):587-94. Epub 2015 Feb 9.
105. ROWLAND A, DIAS MM, WIESE MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2015 Jun;112(12):1888-94. Epub 2015 May 19.

106. FALCONE A, RICCI S, BRUNETTI I, et al. 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: 1670-1676.
107. LOUPAKIS F, CREMOLINE C, MASSI G, et al. Initial Therapy With Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J. Med* 2014; 371:1609-1618.
- 108- QUASAR COLLABORATIVE GROUP. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* [Internet]. 2007 Dec;370(9604):2020–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607618662>
- 109- ZHANG BY, JONES JC, BRIGGLER AM, HUBBARD JM, Kipp BR, Sargent DJ, et al. Lack of Caudal-Type Homeobox Transcription Factor 2 Expression as a Prognostic Biomarker in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2017 Jun;16(2):124–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002816301761>
- 110- TWELVES C, WONG A, NOWACKI MP, ABT M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 30;352(26):2696–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043116>
- 111 - DIAZ LA, LE DT, YOSHINO T, ANDRÉ T, et al. KEYNOTE-177: Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 1;36(4_suppl): TPS877–TPS877. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.TPS877.

112 - KOPETZ S, GROTHEY A, VAN CUTSEM E, YAEGER R, Wasan HS, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). J Clin Oncol [Internet]. 2020 May 20;38(15_suppl):4001–4001. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4001.

113 – DRILON A, LAETSCH TW, KUMMAR S, DUBOIS SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378(8):731.

114.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.

115. 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;388:44-54.

116. FAKIH MG, SALVATORE L, ESAKI T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med 2023; 389 (23): 2125-2139.

117. PRAGER GW, TAIEB J, FAKIH M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2023; 388:1657-1667.

118. SUBBIAH V, WOLF J, KONDA B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol 2022; 23:1261-1273.

119. U.S Preventive services task Force (USPSTF) 2023.

120. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening/ Last revised January 29,2024.

121. JEANNE TIE, JOSHUA D COHEN et al. Circulating tumor DNA analysis Guiding Adjuvant Therapy in stage II Colon Cancer/ N Engl J Med 2022 Jun 16;386(24):2261-2272. doi: 10.1056/NEJMoa2200075. Epub 2022 Jun 4.
122. ANDREA SARTORE-BIANCHI, FILIPPO PIETRANTONIO, SARA LONARDI/Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial/ Journal of Clinical Oncology/ May 28, 2021.
123. SIENA S, SARTORE-BIANCHI A, LONARDI S, et al. Trastuzumab and lapatinib in HER2-amplified metastatic colorectal cancer patients (mCRC): The HERACLES trial. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3508).

Câncer de Reto

I. Epidemiologia

- O câncer colorretal (CRC) é o 4º câncer mais comumente diagnosticado no mundo e a 2ª causa de morte por câncer.¹
- Taxas de mortalidade tem diminuído ao longo do tempo como resultado dos programas de prevenção e diagnóstico precoce, bem como de melhores modalidades terapêuticas.²
- A incidência de CRC em pacientes com menos de 50 anos tem aumentado, com causa ainda desconhecida.³
- Aproximadamente 46.000 novos casos de câncer de reto são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos.¹

II. Fatores de risco

- Síndromes hereditárias de câncer colorretal, principalmente a polipose adenomatosa familiar (FAP), síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose) e polipose MUTYH-associado⁴
- História pessoal ou familiar de CRC esporádicos ou pólipos adenomatosos⁴
- Doença inflamatória intestinal – retocolite ulcerativa e doença de Crohn⁴
- Sedentarismo⁵
- Obesidade e sobrepeso⁵
- Consumo de carnes vermelhas e processadas⁵
- Consumo de tabaco⁵

III. Fatores de proteção

- Atividade física⁶
- Fatores dietéticos: Dieta rica em frutas, vegetais e fibras, vitamina B6, laticínios alimentos ricos em cálcio, ácido fólico e consumo de peixe.⁷
- Níveis de vitamina D.⁸
- Aspirina e outros agentes anti-inflamatórios.⁹
- Terapia de reposição hormonal pós menopausa.¹⁰

IV. Patologia e patogênese

Vide protocolo de câncer de cólon.

V. Fatores prognósticos¹¹

- Estadiamento patológico avançado (T4, III e IV).
- Invasão vascular sanguínea e perineural.
- Cirurgia de urgência por obstrução ou perfuração.
- Tumor indiferenciado.
- CEA elevado.
- Mutação de BRAF.
- Instabilidade de microssatélite.
- Pior resposta ao tratamento neoadjuvante.

VI. Manifestações clínicas¹²

- Sangramento retal;
- Dor abdominal;
- Tenesmo, dor retal e diminuição do calibre das fezes;
- Sinais de doença avançada/metastática: dor no quadrante superior direito, distensão abdominal, saciedade precoce, linfadenopatia supraclavicular ou nódulos periumbilicais;
- Tumores do reto distal podem metastatizar inicialmente para os pulmões através da veia cava inferior;
- Apresentações incomuns: fístulas malignas para órgãos adjacentes, febre de origem desconhecida, abscessos intra-abdominais, origem de adenocarcinomas de sítio primário desconhecido.

VII. Diagnóstico¹³

- Exame físico geral (com especial atenção à ascite, hepatomegalia e linfadenopatia) e toque retal.
- Exame físico (toque retal).
- Colonoscopia: localiza lesões, pode realizar biópsias, detecta neoplasias sincrônicas e pode remover pólipos de todo o intestino grosso.
- Proctoscopia rígida – para mensuração da altura do tumor a partir da margem anal.
- Ressonância magnética de pelve ± USG endorretal.
- Tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior.
- Testes de função hepática.
- Pesquisa de mutação RAS, BRAF e avaliação por IHQ de proteínas de genes de reparo (MMR), HER2, fusão de NTRK.
- PET/CT não é rotineiramente indicado.

IX. Estadiamento¹⁴

Estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) do câncer de reto 8ª edição (2017)

Estadiamento T

Tis	Carcinoma in situ: intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão para a muscular da mucosa)
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria em tecido pericólorretal
T4a	Tumor invade peritônio visceral incluindo perfuração do peritônio com invasão contígua
T4b	Tumor invade diretamente órgãos e estruturas adjacentes ao reto, como próstata, vesícula seminal, colo uterino ou vagina.

Estadiamento N

N0	Sem metástase em linfonodos regionais
N1	1-3 linfonodos regionais são positivos (tumor em linfonodos medindo $\geq 0,2\text{mm}$) ou presença de depósitos tumorais com linfonodos negativos
N1a	1 (um) linfonodo regional positivo
N1b	2-3 (dois a três) linfonodos regionais positivos
N1c	Depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou tecidos pericólicos extraperitoneais ou tecidos perirretais/mesorretais
N2	≥ 4 linfonodos regionais positivos
N2a	4-6 (quatro a seis) linfonodos regionais positivos
N2b	≥ 7 (sete) linfonodos regionais positivos

Estadiamento M

M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases em um ou mais órgãos a distância ou metástase peritoneal
M1a	Metástase em um sítio ou órgão sem metástase peritoneal
M1b	Metástases em dois ou mais sítios ou órgãos sem metástase peritoneal
M1c	Metástase na superfície peritoneal identificada sozinha ou em conjunto com lesão metastática em outros sítios

Estadiamento em grupos prognósticos

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

IX.1 Fatores importantes para estadiamento local¹⁵

- Grau de penetração do tumor (T)
- Envolvimento linfonodal (N)
- Distância do tumor para a fáscia mesorretal
- Comprometimento da margem circunferencial de ressecção
- Presença ou ausência de invasão vascular extramural
- Envolvimento de linfonodos laterais pélvicos

IX.3 Sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos de acordo com o estadiamento patológico e de acordo com o grau de regressão tumoral pós-tratamento neoadjuvante (químio-radioterapia)¹⁶

Categoria yp	SLD* em 5 anos (%)	SLD* em 10 anos (%)
ypT		
T0	86	90
T1	95	95
T2	81	78
T3	65	66
T4	42	40
ypN		
N0	85	84
N1	65	59
N2	18	28
TRG**		
4 (completa)	86	90
2-3 (intermediária)	75	74
0-1 (pobre)	63	63

*SLD: sobrevida livre de doença

** TRG: grau de regressão tumoral

X. Tratamento por estadiamento clínico

O tratamento do câncer retal deve sempre que possível ser discutido de forma multidisciplinar em Tumor Board. Deve-se levar em consideração a localização do tumor; a presença de critérios de mau prognóstico no estadiamento radiológico; a intenção do tratamento: se curativo ou paliativo; a cirurgia proposta e o desejo do paciente.

X.I Tratamento da doença localizada

X.I.I Estadiamento clínico I

- **cT1N0 localizado em reto baixo ou médio (extraperitoneal)**

Ressecção local transanal ou dissecação endoscópica da submucosa (caso critérios favoráveis na biópsia) ou excisão total do mesorreto com anastomose colorretal baixa ou coloanal (caso critérios desfavoráveis: invasão de submucosa SM2 ou SM3, pouco diferenciadas ou indiferenciadas, com invasão vascular, linfática ou perineural, componente mucinoso ou presença de budding).^{17,18}

- **cT1N0 localizado em reto alto (intraperitoneal)**

Ressecção anterior com excisão parcial do mesorreto, buscando margem proximal de 5cm e distal de 2cm.¹⁸

- **cT2N0 localizado em reto baixo (extraperitoneal) com sinais de invasão do esfíncter**

Terapia neoadjuvante total seguida de ressecção transanal ou excisão total do mesorreto (caso exames de imagem sem resposta clínica completa) ou estratégia de watch-and-wait (caso resposta clínica completa).¹⁹

- **cT2N0 localizado em reto médio**

Excisão total do mesorreto com linfadenectomia, sem tratamento adjuvante.¹⁸

- **cT2N0 localizado em reto alto (intraperitoneal)**

Excisão parcial do mesorreto através de ressecção anterior do reto, sem tratamento adjuvante¹⁸

X.I.II Estadiamento clínico II

- **cT3aN0 e cT3bN0 (invasão além da muscular própria até 5mm)**

Excisão total ou parcial do mesorreto com ou sem quimioterapia adjuvante nos tumores de reto alto ou médio OU quimiorradioterapia de curso longo seguida de quimioterapia de consolidação seguido de cirurgia ou neoadjuvância com FOLFOX x 6 ciclos e caso resposta $\geq 20\%$ proceder com cirurgia ou caso resposta $< 20\%$, proceder com quimio-radioterapia seguido de cirurgia.^{20,21}

- **cT3cN0 e cT3dN0 (invasão além da muscular própria $> 6\text{mm}$), distância a fáscia mesorretal $\leq 1\text{mm}$, invasão vascular extramural e/ou risco de comprometimento da margem circunferencial de ressecção**

Radioterapia de longa duração com Fluoropirimidina seguido de quimioterapia de consolidação com Fluoropirimidina e Oxaliplatina seguido de excisão total/parcial do mesorreto ou estratégia de watch-and-wait.^{20,22}

- **cT4N0**

Radioterapia de longa duração com Fluoropirimidina seguido de quimioterapia de consolidação com Fluoropirimidina e Oxaliplatina seguido de excisão total/parcial do mesorreto OU Quimioterapia de indução seguido de radioterapia com fluoropirimidina seguido de cirurgia.²³

X.I.III Estadiamento clínico III

- **cT3N1-2**

Radioterapia de longa duração com Fluoropirimidina seguido de quimioterapia de consolidação com Fluoropirimidina e Oxaliplatina seguido de excisão total/parcial do mesorreto OU Quimioterapia de indução seguido de radioterapia com fluoropirimidina seguido de cirurgia.^{20,23} Outra opção é iniciar o tratamento com quimioterapia neoadjuvante com Fluoropirimidina e Oxaliplatina por 6 ciclos seguida de quimiorradioterapia seletiva (caso resposta $\geq 20\%$ proceder com cirurgia ou caso resposta $< 20\%$, proceder com quimio-radioterapia seguido de cirurgia).²¹ Outra opção, com maior taxa de recidiva local, é realizar radioterapia de curta duração seguido de quimioterapia de consolidação com Fluoropirimidina e Oxaliplatina por 18 semanas seguido de excisão total do mesorreto.²⁴

- **cT4N0-2**

Radioterapia de longa duração com Fluoropirimidina seguido de quimioterapia de consolidação com Fluoropirimidina e Oxaliplatina seguido de excisão total/parcial do mesorreto OU Quimioterapia de indução seguido de radioterapia com fluoropirimidina seguido de cirurgia.^{20,23} Outra opção, com maior taxa de recidiva local, é realizar radioterapia de curta duração seguido de quimioterapia de consolidação com Fluoropirimidina e Oxaliplatina por 18 semanas seguido de excisão total do mesorreto.²⁴

X.I.IV Estadiamento clínico IV

Vide capítulo colorretal.

XI. Esquemas quimioterápicos utilizados

- FOLFOX²⁵: Oxaliplatina 85 mg/m², IV em 2h, no D1 + Leucovorin 400 mg/m², IV, no D1 + 5-FU 400 mg/m², IV em bolus, no D1 + 5-FU 2400 mg/m², IV em infusão contínua durante 46h. Repetido a cada 2 semanas por um total de 6 meses de tratamento perioperatório.
- CapOx²⁶: Oxaliplatina 130 mg/m², IV em 2h, no D1 + Capecitabina 1000 mg/m², VO, 2x/dia, do D1-D14, a cada 3 semanas, por um total de 6 meses de tratamento perioperatório.
- mFOLFIRINOX²⁷: sem 5-FU em bolus, Leucovorin 400mg/m² IV em 2h no D1, Oxaliplatina 85mg/m² IV em 2h no D1, irinotecano 180mg/m² IV em 60 minutos no D1, seguidos de 5-FU 2400mg/m² IV no D1 em bomba de infusão contínua por 48h, a cada 2 semanas por 6 ciclos.
- Capecitabina concomitante a radioterapia²⁸: 1600mg/m² por dia via oral dividido em duas tomadas, 5 dias por semana, todos os dias de radioterapia.
- 5-FU concomitante a radioterapia²⁸: 225mg/m²/dia IV em infusão contínua, concomitante a todas as doses de radioterapia

XI. Estratégia watch and wait

Em pacientes com tumor de reto distal estágio II ou III que apresentem resposta completa após tratamento neoadjuvante é possível discutir a estratégia de seguimento chamada de **watch-and-wait**, sem abordagem cirúrgica.²⁹

Critérios de avaliação para considerar paciente candidato a estratégia de watch-and-wait:

- Ausência de tumor residual na avaliação por toque retal, ressonância magnética de reto e avaliação por colonoscopia

Pacientes elegíveis para estratégia de **watch-and-wait** devem ser avaliados após 8 semanas do término do tratamento neoadjuvante e acompanhados de forma criteriosa e regular com equipe multidisciplinar, com realização de exames de imagens, exame físico, toque retal, avaliação endoscópica regular. Caso surjam sinais de recidiva de doença ao longo do seguimento o paciente é encaminhado para resgate cirúrgico.²⁹

Em pacientes com deficiência de mismatch repair (dMMR) imunoterapia upfront sem necessidade de cirurgia ainda não pode ser considerada tratamento padrão, mas estudos iniciais levantam esse tratamento como promessa futura nesse cenário, com base em resultados de respostas completas com uso de Dostarlimabe.³⁰

XII. Princípios da cirurgia

- **Ressecção transanal³¹:** Usada apenas para tumores T1, preferencialmente em tumores de parede posterior, sem evidência de comprometimento linfonodal, em lesões móveis, que ocupam menos que 30% da circunferência do intestino, com menos de 3 cm de tamanho, até 8 cm de borda anal, com histologia bem ou moderadamente diferenciada, sem invasão angiolingática ou perineural, margens livres (> 3 mm) ou pólipos removidos endoscopicamente com neoplasia ou patologia indeterminada.
- **Ressecção transabdominal³²:** Ressecção abdominoperineal, ressecção anterior baixa ou anastomose coloanal usando a excisão total do mesorreto.
 - Realizar retossigmoidoscopia rígida para identificar localização precisa do tumor.
 - Remoção do tumor primário com margens adequadas.
 - Tratar a drenagem linfática por excisão total do mesorreto: reduz taxa de margem radial positiva, extensão de 4-5 cm abaixo da extremidade distal de tumores (para tumores distais, margem distal de 1-2 cm é aceitável).
 - Restaurar a integridade de órgãos, se possível.
 - Se uso de quimiorradioterapia neoadjuvante, realizar cirurgia com 6-12 semanas após.
 - Laparoscopia pode ser realizada desde que o cirurgião tenha experiência, com excisão total. Não é indicada para doença localmente avançada, com risco elevado de margem circunferencial comprometida, ou em casos de obstrução aguda ou perfuração maligna.
 - Dissecção de linfonodos: Biópsia ou remoção de linfonodos clinicamente suspeitos além do campo da ressecção, se possível. Ressecção estendida não está indicada na ausência de suspeita clínica.

XIII. Princípios da radioterapia³³

- O campo da radioterapia deve incluir o leito tumoral, com margem de 2-5 cm, os linfonodos pré-sacrais e os ilíacos internos. Para tumores T4 que envolvem estruturas anteriores, também incluir os ilíacos externos. Para pacientes tratados com ressecção abdominoperineal, a ferida perineal deve ser incluída dentro dos campos na radioterapia pós-operatória.
- Dose: 45-50 Gy em 25-28 frações para a pelve. Para tumores ressecáveis, *boost* no leito tumoral com uma margem de 2 cm de 5,4 Gy em 3 frações pode ser considerado na radioterapia pré-operatória e 5,4-9,0 Gy em 3-5 frações na radioterapia pós-operatória. A dose no intestino delgado deve ser limitada a 45 Gy.
- Técnicas 3D e 4D
- Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) só deve ser usada no ambiente de um ensaio clínico ou em situações clínicas únicas.
- Radioterapia de curta duração (25 Gy em 5 frações) com a realização da cirurgia dentro de 1 a 2 semanas após a conclusão da radioterapia também pode ser considerada para pacientes com tumores T3 por ultrassom ou RNM pélvica.
- Quimioterapia baseada em fluoropirimidina deve ser usada concomitantemente com a radioterapia de curso longo.
- Radioterapia intra-operatória (IORT), se disponível, pode ser considerada para margens muito estreitas ou positivas após a ressecção, como um *boost* adicional, especialmente para pacientes com T4 ou doença recorrentes. Se IORT não está disponível, 10-20 Gy com feixe externo e/ou braquiterapia a um volume limitado poderia ser considerado logo após a cirurgia, antes da quimioterapia adjuvante.
- Tratamento de efeito colaterais:
 - Pacientes do sexo feminino devem ser orientadas para uso de dilatadores vaginais e instruídas sobre os sintomas da estenose vaginal.
 - Pacientes de ambos os sexos devem ser aconselhados sobre os riscos de infertilidade
 -

XIV. Seguimento

Vide seguimento do câncer colorretal.

XV. Referências

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2024 Mar-Apr;74(2):203. doi: 10.3322/caac.21830]. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study [published correction appears in JAMA Oncol. 2017 Mar 1;3(3):418. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0098]. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-548. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688
3. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(5):381-389.
4. Pinheiro, Marina et al. "Colon and rectal cancer: An emergent public health problem." World journal of gastroenterology vol. 30,7 (2024): 644-651. doi:10.3748/wjg. v30.i7.644
5. Shen X, Wang Y, Zhao R, et al. Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2021;36(10):2215-2225. doi:10.1007/s00384-021-03974-y
6. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ. 2016;354: i3857. Published 2016 Aug 9. doi:10.1136/bmj. i3857
7. Kim, Sang Hoon et al. "Dietary Intervention for Preventing Colorectal Cancer: A Practical Guide for Physicians." Journal of cancer prevention vol. 27,3 (2022): 139-146. doi:10.15430/JCP.2022.27.3.139
8. Na, Soo-Young et al. "Vitamin D and Colorectal Cancer: Current Perspectives and Future Directions." Journal of cancer prevention vol. 27,3 (2022): 147-156. doi:10.15430/JCP.2022.27.3.147

9. Coyle C, Cafferty FH, Langley RE. Aspirin and Colorectal Cancer Prevention and Treatment: Is It for Everyone? *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2016; 12:27-34. doi:10.1007/s11888-016-0306-9
10. Jang YC, Huang HL, Leung CY. Association of hormone replacement therapy with mortality in colorectal cancer survivor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1199. Published 2019 Dec 9. doi:10.1186/s12885-019-6428-0
11. Chen, Kabytto et al. "Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer." *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 28,6 5356-5383. 13 Dec. 2021, doi:10.3390/curroncol28060447
12. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, Asimwe A, Ellis BG, Senapati A. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg.* 2017;104(10):1393-1404. doi:10.1002/bjs.10573
13. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(6):32. doi:10.1007/s11864-016-0403-7
14. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
15. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):34-43. doi:10.1200/JCO.2012.45.3258
16. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1554-1562. doi:10.1200/JCO.2013.54.3769
17. Olsheski M, Schwartz D, Rineer J, et al. A population-based comparison of overall and disease-specific survival following local excision or abdominoperineal resection for stage I rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44(3):305-312. doi:10.1007/s12029-013-9493-7

18. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer*. 1994;73(11): 2716-2720.doi:10.1002/10970142(19940601)73:11<2716:aid-cncr2820731111>3.0.co;2-9
19. 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):4905-4912. doi:10.1200/JCO.2005.10.041
20. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2546-2556. doi:10.1200/JCO.22.00032
21. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(4):322-334. doi:10.1056/NEJMoa2303269
22. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):728]. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-1123. doi:10.1056/NEJMoa060829
23. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(1):e215445. doi:10.1001/jamaoncol.2021.5445
24. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):e42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30781-6]. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42. doi:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
25. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351

26. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:102-109
27. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, et al. 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; 22:702-715
28. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579-588
29. Maas M, Lambregts DMJ, Nelemans P, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: Selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3873-3880
30. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-2376. doi:10.1056/NEJMoa2201445
31. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(4):577-582. doi:10.1007/DCR.0b013e3181a0adbd
32. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3281-3289. doi:10.3748/wjg.14.3281
33. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):399]. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3827-3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597

Câncer de canal anal

I. Anatomia¹

- O canal anal compreende a porção inferior do trato gastrointestinal com função de transporte das fezes para o anus. O canal anal desempenha um papel vital como defesa contra organismos externos, diferencia entre sólido, líquido e gasoso e contribui para a continência fecal. O ânus é composto pelo canal anal, que envolve uma extensão de cerca de 2,5-4 cm, limitado superiormente pela junção anorretal e inferiormente pela margem anal, a qual começa na borda anal e inclui a pele perianal em um raio de 5 a 6 cm da junção mucocutânea escamosa.
- Outro ponto de referência importante nesse órgão é a linha pectínea – estrutura visível - define a transição do tipo de epitélio que reveste o canal – acima da linha, glandular e abaixo, escamoso.

II. Histologia²

- Tipos histológicos:
 - Epitélio escamoso-glandular (proximal) – acima da linha pectínea e de embriologia endodérmica
 - Epitélio escamoso (distal) – abaixo da linha pectínea

III. Patologia²

Classificação da OMS do câncer anal e perianal (5ª. edição 2019):

- Canal anal:
 - Carcinoma de células escamosas;
 - Adenocarcinoma;
 - Carcinoma de pequenas células;
 - Carcinoma de grandes células;
 - Carcinoma misto – componente epitelial e neuroendócrino;

IV. Epidemiologia^{2,3}

- A incidência e mortalidade do CEC de canal anal estão aumentando nos EUA, houve aumento anual de 2,7% entre 2001-2019. Nesse período foram diagnosticados 72421 casos em mulheres (2,8:100000) e 37147 em homens (1,7:100000). A incidência nos EUA tende a superar a de câncer de colo uterino nas mulheres.
- Há também, incidência aumentada em homens que fazem sexo com homens e em pessoas com HIV.
- Embora continue a ser um câncer incomum, a incidência de câncer anal está aumentando nas últimas décadas, principalmente em mulheres e pelo aumento de infecções por HPV (*human papillomavirus*).

V. Fatores de risco^{4,5}

- Atividade sexual: sexo anal receptivo.
- Infecção pelo HPV (papilomavírus humano).
- Infecção pelo HIV.
- Imunossupressão crônica (não relacionada ao HIV).
- Antecedentes de neoplasia cervical, vaginal ou vulvar.
- Tabagismo.

VI. Manifestações clínicas⁵

- Sangramento retal – 45% dos pacientes.
- Dor anorretal/ sensação de massa retal – 30%.
- Assintomáticos – 20%.
- Antecedente de condiloma anorretal – 50% em homens homossexuais e < 30% em mulheres e homens heterossexuais.

VII. Exames de estadiamento^{4,5}

- Exame físico, incluindo toque retal e palpação da região inguinal.
- Biópsia do tumor primário.
- Anuscopia.
- Tomografia computadorizada (TC) do tórax.
- TC ou ressonância magnética (RM) do abdômen e da pelve.

- Tomografia de emissão de pósitrons (PET/CT) – para cânceres de canal anal > 2 cm.
- Considerar biopsia por agulha fina ou biópsia excisional de linfonodos suspeitos.
- Teste para HIV e contagem de CD4, se indicado.
- Exame ginecológico em mulheres, além de rastreio para câncer de colo uterino.

VIII. Estadiamento^{5,6}

Estadiamento TNM para câncer anal pelo AJCC 8ª. edição, 2017.

- Tumor primário (T)
 - TX Tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 Nenhuma evidência de tumor primário.
 - Tis Carcinoma *in situ* (doença de Bowen, lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), neoplasia intra-epitelial anal II-III (NIA II-III)).
 - T1 Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão.
 - T2 Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm na maior dimensão.
 - T3 Tumor > 5 cm na maior dimensão.
 - T4 Tumor de qualquer tamanho, que invade órgãos adjacentes (p. ex.: vagina, uretra, bexiga).
- Linfonodos regionais (N)
 - NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
 - N0 Não há metástase em linfonodos regionais.
 - N1 Metástase em linfonodo (s) inguinal (is), mesorretal (is), ilíaco (s) interno (s) ou externo (s):
 - N1a Metástase em linfonodo (s) inguinal (is), mesorretal (is) ou ilíaco (s) interno (s).
 - N1b Metástase em linfonodo (s) ilíaco (s) externo (s).
 - N1c Metástase em linfonodo (s) ilíaco (s) externo (s) e linfonodo (s) N1a.
- Metástases à distância (M)
 - M0 Sem metástase à distância.
 - M1 Metástase (s) à distância.

- Agrupamento

T1	N0	M0	EU
T1	N1	M0	IIIA
T2	N0	M0	IIB
T2	N1	M0	IIIA
T3	N0	M0	IIB
T3	N1	M0	IIIC
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1	4
Estadio	TNM	Sobrevida em 5 anos	Recorrência locorregional
I	T1N0M0	86%	
IIB	T2N0M0	82%	17%
IIB	T3N0M0	74%	18%
IIIA	T2N+M0	70%	26%
IIIB	T4N0M0	57%	37%
IIIC	T3N+M0	57%	44%
IIIC	T4N+M0	42%	60%

IX. Fatores de pior prognóstico⁵

- Tamanho do tumor > 5 cm.
- Linfonodos positivos.
- Sexo masculino.

X. Tratamento do câncer de canal anal

Doença localizada (qTqN)

- Quimiorradioterapia concomitantes:
 - Capecitabina 1650 mg/m²/dia, VO, dividido em duas tomadas, de segunda a sexta-feira (nos dias da radioterapia) + Mitomicina 10 mg/m² (máximo de 20 mg/dose), IV em bolus, no D1 + Radioterapia concomitante.⁷
- Se mitomicina não disponível, favorecemos o seguinte esquema:
 - 5-FU 1000 mg/m²/dia, IV em infusão contínua, do D1-D4 e D29-D32 + Cisplatina 60 mg/m², IV, no D1 e D29 + Radioterapia concomitante (50.4 Gy em 28 frações diárias).⁸
- Capecitabina pode ser usada em substituição à 5FU.^{4,9}
 - Capecitabina 825mg/m² via oral 12/12h nos dias de radioterapia (tipicamente, 28 dias de tratamento)

Consideração:

Mitomicina só será feita no D29, se o paciente não apresentar toxicidade grau 3 ou 4 após o D1.

- Avaliação de resposta após tratamento inicial:⁴
 - Anamnese e exame físico após 6-8 semanas do término da QT/RT, porém a doença pode responder até 26 semanas do término do tratamento.
 - Resposta completa: Seguimento (ver abaixo).
 - Doença persistente: Reavaliação em 4-6 semanas. Caso confirme doença persistente, rebiopsiar.
 - Doença progressiva: Confirmar histologicamente e avaliar tratamento cirúrgico (ressecção abdominoperineal).

- Situações especiais:
 - Idosos: Para paciente acima de 75 anos, utilizar doses reduzidas.¹⁰
 - Paciente HIV-positivos: Devem ser tratados de forma semelhante a paciente HIV-negativos, apesar de maior probabilidade de toxicidade pelo grau de imunossupressão.¹¹

Se toxicidades, considerar:

- Idosos: Para paciente acima de 75 anos, utilizar doses reduzidas.¹⁰
- Paciente HIV-positivos: ajustes de dose e omissão da mitomicina.¹¹

Doença metastática

- Primeira escolha:
 - Carbo + taxol: carboplatina, AUC 5, EV, no D1, e paclitaxel, 175mg/m² EV no D1 (ou semanal, 80mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias), a cada 3 semanas.¹²
- Outras opções: Em vista do número limitado de casos, existem poucos estudos disponíveis, não havendo um tratamento padrão. Encorajar os pacientes a se inscreverem em estudos clínicos.
 - Cisplatina 100 mg/m², IV, D1 + 5-FU 1000 mg/m²/dia, IV em infusão contínua, do D1-D4, a cada 4 semanas.¹³
 - TIP: paclitaxel, 175 mg/m², EV, em infusão de 3 h, no D1, Ifosfamida, 1 g/m², EV (com mesna, 200 mg/m² EV pré, 4 e 8 h após ifosfamida), do D1 ao D4, e cisplatina, 75 mg/m², EV, no D1, com suporte de G-CSF, do D7 ao D11, a cada 3 semanas.¹⁴
 - Folfox: Oxaliplatina 85 mg/m², IV em 2h, no D1 + Leucovorin 400 mg/m², IV, no D1 + 5-FU 400 mg/m², IV em bolus, no D1 + 5-FU 2400 mg/m², IV em infusão contínua durante 46–48h. Repetido a cada 2 semanas.¹⁵
 - mDCF: seis ciclos de docetaxel, 40 mg/m², EV, no D1, cisplatina, 40 mg/m², EV, no D1, e 5-FU 1200 mg/m²/dia EV em infusão contínua, por 48 h, a cada 2 semanas.¹⁶

- 2ª Linha: Baseado em dados animadores de estudos fase Ib e II, favorecemos imunoterapia com pembrolizumabe (200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas), principalmente em pacientes PDL-1 positivos ou nivolumabe (240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas), independente da expressão de PDL-1.^{17,18}
- Consideração especial⁴
 - No cenário metastático, associar a quimioterapia, radioterapia para controle local.

XI. Tratamento do câncer da margem anal⁴

- Estadio inicial (T1N0, bem diferenciado)
 - Excisão local com margem negativa de pelo menos 1 cm.
 - Se não for possível margem adequada, considerar quimiorradioterapia conforme descrito acima.
- Demais estágios: tratamento conforme descrito acima para cânceres de canal anal.

XII. Seguimento⁴

- Toque retal + palpação de linfonodos inguinais a cada 3-6 meses por 5 anos.
- Anuscopia a cada 6-12 meses por 3 anos.
- TC de tórax / abd / pelve com contraste anualmente por 3 anos (se T3-T4 ou linfonodo positivo).

XIII. Referências.

1. AHMED A, ARBOR TC, QURESHI WA. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Anal Canal. 2022 May 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32119418.
2. GOPALANI SV, SENKOMAGO V, RIM SH, et al. Human papillomavirus-associated anal squamous cell carcinoma: sociodemographic, geographic, and county-level economic trends in incidence rates-United States, 2001-2019. J Natl Cancer Inst. 2024 Feb 8;116(2):275-282. doi: 10.1093/jnci/djad214. PMID: 37851397.
3. 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. 2023 Feb 20;41(6):1228-1238. doi: 10.1200/JCO.22.01390. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36441987; PMCID: PMC9937095.
4. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Diretrizes de prática clínica da NCCN em oncologia. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Acessado em 22 de setembro de 2022).
5. RYAN, DP, WILLETT, CG. Clinical features, staging, and treatment of anal cancer. UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-staging-of-anal-cancer?search=canal%20anal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~135&usage_type=default&display_rank=2#H756885857 (Acessado em 22 de setembro de 2022)
6. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.

7. FLAM M, JOHN M, PAJAK TF, PETRELLI N, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2527.

8. 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.

9. MEULENDIJKS D, DEWIT L, TOMASOA NB, VAN TINTEREN H, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1726.

10. ALLAL AS, OBRADOVIC M, LAURENCET F, ROTH AD, et al. Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Cancer*. 1999;85(1):26.

11. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Diretrizes de prática clínica da NCCN em oncologia. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=4&id=1487> (Acesso em 22 de setembro de 2022).

12. 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: Interact. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 1;38(22):2510-2518. doi: 10.1200/JCO.19.03266. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530769; PMCID: PMC7406334.

13. FAIVRE C, ROUGIER P, DUCREUX M, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999; 86:861-5.

14. DIANA V. GOLUB, A. CAHIDCIVELEK, VIVEK R. et al. Case Report A Regimen of Taxol, Ifosfamide, and Platinum for Recurrent Advanced Squamous Cell Cancer of the Anal Canal. *Chemotherapy Research and Practice* 2011; 2011:163736.
15. MATSUNAGA M, MIWA K, OKA Y, et al. Successful treatment of metastatic anal canal adenocarcinoma with mFOLFOX6 + bevacizumab. *Case Rep Oncol* 2016; 9:249-254.
16. 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 Aug;19(8):1094-1106. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30321-8. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30042063.
17. 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; 18:446-453.
18. OTT PA, PIHA-PAUL SA, MUNSTER P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017; 28:1036-1041.

Câncer de Pâncreas Exócrino

I. Epidemiologia:

- O câncer de pâncreas representa a sétima causa de mortalidade por câncer no mundo com uma estimativa de cerca de 1.918.030 novos casos e 609.360 mortes no ano de 2022.¹
- Nos EUA, aproximadamente 62.210 pacientes são diagnosticados com câncer de pâncreas exócrino anualmente e estima-se que quase todos morram da doença.²
- No Brasil, representa 1% das causas de câncer, representando 5% do total de mortes causadas pela doença.³
- Pico de incidência é de 65 a 75 anos.⁴
- Maior incidência no sexo masculino com uma relação de 3:1.⁴

II. Regiões do pâncreas:

- Cabeça do pâncreas (2/3 dos casos).
- Corpo e cauda do pâncreas (1/3 dos casos).

III. Fatores de risco⁴:

- Tabagismo
- *Diabetes mellitus*
- Obesidade e sedentarismo
- Pancreatite crônica
- Cistos pancreáticos
- Fatores hereditários: história familiar, pancreatite hereditária, mutação BRCA1/BRCA2, Síndrome de Lynch, Síndrome de Peutz-Jeghers, Ataxia-telangectasia.

IV. Patologia:⁴

- 95% dos tumores malignos pancreáticos são neoplasias exócrinas do pâncreas.
- Adenocarcinoma ductal – 85%.
- Carcinoma intraductalmucinoso-papilífero – 2-3%.
- Cistoadenocarcinomamucinoso - 1%.
- Carcinoma de células acinares - <1%.
- Cistoadenocarcinoma seroso - <1%.

V. Manifestações clínicas:⁴

- Tumores da cabeça do pâncreas: icterícia progressiva, colúria e acolia fecal.
- Tumores do corpo e cauda do pâncreas: dor e perda de peso.
- Sinais: ascite, massa abdominal, Sinal de Courvoisier, Sinal de Trousseau, nódulo de Virchow.

VI. Diagnóstico:⁴

- Biópsia guiada por USG endoscópica.
- Biópsia guiada por tomografia.
- Laparoscopia diagnóstica

VII. Exames de estadiamento:⁴

- Tomografia de tórax.
- Tomografia de abdome e pelve com contraste.
- CA 19.9.
- Laparoscopia diagnóstica (doença potencialmente ressecável).
- Diante da necessidade de avaliação da ressecabilidade realizar RM de abdome total e angiotomografia do abdome.

Se doença irresssecável, avaliada durante a cirurgia, seguir etapas:

1. Biópsia pancreática;
2. Desobstrução com drenagem biliar e realização de gastroenteroanastomose;
3. Bloqueio do plexo celíaco;
4. Colocação de cateter totalmente implantável.

VII.Estadiamento TNM (AJCC 2017):⁵

- TX: tumor primário não avaliável.
- T0: sem evidência de lesão primária.
- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1: tumor limitado ao pâncreas e ≤ 2 cm.
T1a Tumor $< \text{ou} = 0,5$ cm
T1b Tumor $> 0,5$ cm e < 1 cm
T1c Tumor entre 1 e 2 cm
- T2: tumor limitado ao pâncreas e > 2 cm e $< \text{ou} = 4$ cm.
- T3: tumor > 4 cm
- T4: tumor invade o tronco/plexo celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum independentemente do tamanho.
- NX: linfonodos regionais não avaliáveis.
- N0: sem metástases em linfonodos regionais.
- N1: metástases em 1-3 linfonodos regionais.
- N2: metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
- MX: metástase à distância não avaliável.
- M0: sem metástase à distância.
- M1: com metástase à distância.

Agrupamento TNM: Sobrevida mediana (Adenocarcinoma ductal)⁶

vEstadio	TNM	Sobrevida mediana
0	TisN0M0	-
IA	T1N0M0	38 meses
IB	T2N0M0	24 meses
IIA	T3N0M0	18 meses
IIB	T1-3N1M0	17 meses
III	T1-3N2M0 T4qqNM0	14 meses
IV	qqTqqNM1	-

VIII. Critérios de ressecabilidade³⁰

Existem inúmeras variações dessa classificação, no entanto, de uma forma geral, quanto à ressecabilidade de um câncer de pâncreas devem ser levadas em consideração as seguintes características:

- Tumores irresssecáveis:
 - o Envolvimento direto da artéria mesentérica superior, veia cava inferior, aorta, plexo celíaco, ou artéria hepática (ausência de plano de gordura de baixa densidade entre o tumor e estas estruturas).
- Tumores borderline:
 - o Contiguidade focal (< 180° em relação à circunferência) com as artérias viscerais; oclusão de um segmento curto da veia mesentérica superior, da confluência veia mesentérica superior/veia portal, ou da artéria hepática.

IX. Tratamento ^{30, 31,32, 33}

Doença ressecável:

- Tratamento cirúrgico “up front” (em pacientes bem selecionados/ vide observação mais adiante):
 - Tumor da cabeça do pâncreas: Gastroduodenopancreatectomia.
 - Duodenopancreatectomia com preservação do piloro.
 - Tumores do corpo e cauda: Pancreatectomia corpo-caudal com esplenectomia.
 - Tumores envolvendo todo o pâncreas: Pancreatectomia total.

OBS: Linfadenectomia com retirada de pelo menos 10 linfonodos.

Recorrência sistêmica = 80% após cirurgia.

Recorrência local= 20% após cirurgia.

- Tratamento adjuvante:
 - Indicação para todos os pacientes que foram submetidos a cirurgia.
 - Tempo para início do tratamento: 4-6 semanas pós cirurgia (preferencialente).
- Realizar reestadiamento com tomografia e CA 19.9 após cirurgia
 - Quimioterapia isolada.
 - 1ª opção:
 - mFOLFIRINOX – Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 150 mg/m², seguido de 5FU (fluoruracil) 2.400 mg/m² em 46 h a cada 14 dias, por 12 ciclos.⁷
 - Alternativas:
 - Gencitabina 1000 mg/m², IV, + Nab-Paclitaxel 125 mg/m², IV, D1, D8 e D15 a cada 28 dias, por 6 ciclos.⁸
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Capecitabina1660mg/m² em duas tomadas, D1 a D21 a cada 28 dias por 6 ciclos.⁹

- Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias por 6 ciclos.¹⁰
- 5-FU 425mg/m² D1 a D5 em bolus + leucovorin 20mg/m² D1 a D5 em bolus a cada 28 dias por 6 ciclos.^{11, 12}
- Quimiorradioterapia

Considerada nas situações com margem positiva:

 - 1ª opção:
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15, 1 ciclo -> RT 50,4Gy (28 frações de 180cGy) + 5-FU 250mg/m² infusão contínua, ou Capecitabina 1330mg/m²/dia -> Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias por 3 ciclos.^{13,14}
 - Alternativas:
 - 5-FU 250mg/m² diariamente por 3 semanas -> RT 50,4Gy (28 frações de 180cGy) + 5-FU 250mg/m² infusão contínua ou Capecitabina 1330mg/m²/dia -> 5-FU 250mg/m² diariamente por 12 semanas.^{15,16,17}
 - 5-FU 500mg/m² por 3 dias, infusão contínua, no início e no final da RT + RT 50,4Gy (28 frações de 180cGy) -> 5-FU 500mg/m² semanalmente por 2 anos.¹¹

OBS: o tratamento padrão da doença ressecável consiste em cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante em pacientes bem selecionados (Ca19.9 < 100UI/ml, tumores menores que 3 cm, assintomáticos e sem acometimento linfonodal). Para os pacientes que não se encaixam nesses critérios temos optado por iniciar com quimioterapia neoadjuvante, que permite *downstaging* e uma melhor seleção daqueles que serão submetidos a cirurgia ²⁹.

- Doença borderline ou potencialmente ressecável:
 - Tratamento neoadjuvante com quimioterapia, com protocolos com altas taxas de resposta utilizados na doença metastática ou quimiorradioterapia com posterior avaliação de ressecabilidade.
 - Biópsia deve ser realizada antes da terapêutica.
 - Tempo para cirurgia pós neoadjuvância: 30 dias.
 - Quimioterapia:
 - FOLFIRINOX (Pacientes com bom PS 0-1, bilirrubina < 1,5 VN). – Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias por 3-6 ciclos.¹⁸
 - Quimiorradioterapia:
 - **OBS:** O protocolo mFOLFIRINOX, conforme descrito no cenário adjuvante é aceitável.
 - Gencitabina + Nab+Paclitaxel – Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Nab-Paclitaxel 125mg/m² D1, D8 e D15, a cada 28 dias, 3-6 ciclos.¹⁹

Gencitabina 1000 mg/m² D1 e D8, após intervalo de 1 semana é seguida de RT 36Gy (15 frações de 2,4Gy) associada a Gencitabina 1000 mg/m² D1, D8 e D15 e após 7 dias novo ciclo de Gencitabina 1000 mg/m² D1 e D8²⁰

OBS: Não considerar ausência de resposta ao tratamento neoadjuvante apenas pelo RECIST. Estudo realizado pelo MDACC no período de 2005 a 2010 com 129 pacientes, demonstrou que apesar de apenas 12% dos pacientes terem apresentado resposta radiológica, 77 pacientes foram submetidos a ressecção R0.²⁰

- Doença localmente avançada/ irressecável:
 - Biópsia deve ser realizada antes da terapêutica.
 - Tratamento baseado em protocolos de quimioterapia utilizados na doença metastática
 - Quimiorradioterapia pode ser utilizada nos pacientes que não progridem a quimioterapia inicial.

- Doença Metastática:
 - Biópsia deve ser realizada antes da terapêutica
 - 1ª linha de tratamento:
 - FOLFIRINOX – Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias.¹⁸

Obs 1: O protocolo mFOLFIRINOX, conforme descrito no cenário adjuvante é aceitável.

Obs 2: Aqueles pacientes que apresentarem benefício clínico após seis meses de tratamento, oferecemos manutenção com FU/LV aos moldes do PANOPTIMOX TRIAL, capecitabina pode ser considerada, até progressão quando seriam reintroduzidas a oxaliplatina e o irinotecano.²¹
 - Gencitabina + NabPaclitaxel – Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Nab-Paclitaxel 125mg/m² D1, D8 e D15, a cada 28 dias.¹⁹
 -
 - Não candidatos ao FOLFIRINOX ou Gencitabina + Nabpaclitaxel:
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias.²³
 - GEMOX- Gencitabina, 1.000 mg/m² D1, oxaliplatina 100mg/m² D2, a cada 15 dias²⁴

- Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 + Capecitabina 830mg/m² 2x dia por 21 dias a cada 28 dias.²⁵
 - FOLFOX - Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias.²⁶
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias + Erlotinibe 100mg VO 1x dia continuamente.²⁷
- Pacientes com mutação germinativa deletéria do BRCA1/2:
- Manutenção com Olaparibe 300 mg - 1 comprimido VO 2 x dia, após 16 semanas de quimioterapia baseada em alguma platina e que não progrediram.²⁸
 - Manutenção com Rucaparibe 300 mg – 2 comprimidos VO 2 x dia, após 16 semanas de quimioterapia baseada em alguma platina e que não progrediram.²⁹
- OBS: O Rucaparibe, que ainda não está aprovado no Brasil, também pode ser usado em casos de mutação do gene PABL2, somática ou germinativa, assim como no BRCA 1/2.
- 2ª linha de tratamento:
- Tratados previamente com Gencitabina:
 - FOLFOX - Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias.²⁶
 - Tratados previamente com FOLFIRINOX:
 - Gencitabina 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias.²³
 - Pacientes com dMMR (*mismatch-repair-deficient*)
 - ou MSI-H (*microsatellite-instability-high*).
 - Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 21 dias (ou 400mg a cada 6 semanas).³⁰

- Tratamento paliativo:
 - Obstrução biliar:
 - Colocação de Stent biliar metálico por via endoscópica.
 - Drenagem biliar percutânea por hemodinâmica.
 - Dor abdominal:
 - Bloqueio do plexo celíaco.
 - Analgesia com opióide.
 - Insuficiência pancreática exócrina:
 - Reposição de enzimas pancreáticas 25.000-75.000U durante as refeições.
 - Doença tromboembólica:
 - Heparina de baixo peso molecular.
 - Evitar eritropoietina.

X. Vigilância Clínica³²:

- Primeiros 2 anos:
 - TC de abdome total e TC de tórax a cada 3 meses.
 - CA 19.9 a cada 3 meses.
- No 3º ao 5º ano:
 - TC de abdome e TC de tórax a cada 6 meses.
 - CA 19.9 a cada 6 meses.
- Após 5 anos:
 - TC de abdome e TC de tórax anual.
 - CA 19.9 anual.

• **XI. Referências**

- 1. Rebecca L Siegel et al. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022.Jan
- 2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A .CA Cancer J Clin. 2022. CA Cancer J Clin 2022;72:07.
- 3. Instituto Nacional de câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pancreas> (acessado em 01 de setembro de 2023).
- 4.Carlos Fernandez-delCastillo, MD. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cancer. UpToDate2022. Disponível em:<http://www.uptodate.com/online>. (acessado em 15 de setembro de 2022).
- 5. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey J-N. Exocrine pancreas. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. P.337.
- 6.Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. Ann Surg Oncol 2017; 24:2023.
- 7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2395.
- 8. Reni M, Riess H, O'Reilly O, et al. Phase III APACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-p+Gem) versus gemcitabine (Gem) alone for patients with resected pancreatic cancer (PC): Outcomes by geographic region. Journal Clinical Oncology. 2020; 38 (15 suppl).
- 9.Neoptolemos J, Palmer D, 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. Lancet. 2017; 389: 1011-24.
- 10.Neuhaus P., Riess H., Post S., et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant

- chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol*.2008; 26(suppl).
- 11.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):1200–1210.
 - 12.Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308(2):147-156.
 - 13.Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *ArchSurg* 1985;120(8):899-903.
 - 14.Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:1019-1026.
 - 15.Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J ClinOncol* 2008; 26:3503-3510.
 - 16.Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: The Mayo Clinic experience (1975-2005). *J ClinOncol* 2008; 26:3511-3516.
 - 17.Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J ClinOncol*2007; 25(3):326-331.
 - 18.Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.

- 19. 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: 1691-1703.
- 20. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38: 1763-73.
- 21. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, et al. Randomized Phase II Trial Evaluating Two Sequential Treatments in first line of Metastatic Pancreatic Cancer: Results of the PANOPTIMOX – PRODIGE 35 TRIAL. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3242-50.
- 22. Mathew HGK, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012; 118: 5749-56.
- 23. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2403-2413.
- 24. Poplin E1, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5859.
- 25. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-8.
- 26. 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):2423-2429.
- pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2423-2429.

- 27. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, et al. Comparison of chemoradiotherapy and chemotherapy in patients with a locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl).
- 28. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:317-27.
- 29. Reiss KA, Mick A, O'Hara MH, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in *BRCA1*, *BRCA2*, or *PALB2*. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2497-505.
- 30. Lemery S, Keegan P, R Pazdur. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med* 2017; 377:1409-12.
- 31. Groot VP, Gemenetzi G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, Burkhart RA, Rinkes IHMB, Molenaar IQ, Cameron JL, Weiss MJ, Wolfgang CL, He J. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2019 Jun;269(6):1154-1162. doi: 10.1097/SLA.0000000000002734. PMID: 31082915; PMCID: PMC6191366.
- 32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Diretrizes de prática clínica da NCCN em oncologia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (acessado em 15 de setembro de 2022).
- 33. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, Javle MM, Eads JR, Allen P, Ko AH, Engebretson A, Herman JM, Strickler JH, Benson AB 3rd, Urbas S, Yee NS. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 1;34(22):2654-68. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5561. Epub 2016 May 31. PMID: 27247216.

Neoplasia de Vesícula Biliar

I. Epidemiologia: ¹⁻⁵

- Neoplasia rara de elevada mortalidade.
- Incidência variável em todo o mundo.
- No ano de 2022 foram 122.491 mil novos casos no mundo.
- Predomina nos países da América do Sul (principalmente Chile, Bolívia e Equador), Nordeste da Índia, Paquistão, Japão, Coreia e Polônia.
- Incidência aumenta com a idade. ⁵
- Mulheres são afetadas 2 a 6 vezes mais que os homens.
- Achado incidental em 0,5 a 3% das colecistectomias.

II. Fatores de Risco ^{1, 4, 5}

- Colelitíase: fator de risco mais comum (principalmente cálculos > 3cm de longa data)
- Pólipos, especialmente os maiores que 1cm.
- Sexo feminino.
- Tabagismo.
- Colangite esclerosante.
- Vesícula em porcelana.
- Infecção crônica por salmonela e *Helicobacter Pylori*.
- Cistos biliares congênitos.
- Deformidade anatômica na junção do ducto pancreaticobiliar.
- Drogas (metildopa, isoniazida, contraceptivos orais/ terapia de reposição hormonal).
- Obesidade.
- Diabetes.
- Exposição ocupacional a carcinógenos (indústrias de fabricação de óleo, papel, química, calçados, têxtil e fibra de acetato de celulose)

III. Patobiologia^{1, 4, 5, 6}

- Evolução de anos de processo inflamatório crônico.
- Hipóteses relacionadas a mutações presentes na bile dos pacientes de áreas de alta incidência.
- Anormalidades do ducto pancreaticobiliar estão associadas a casos de câncer em jovens.
- Relação com mutação do K-ras e aparecimento tardio da mutação p53.
- Em neoplasias originadas de processos inflamatórios crônicos, há associação com aparecimento precoce de mutação p53.
- Principal histologia é adenocarcinoma (90% dos casos).
- Outras histologias: carcinoma de células escamosas, tumor neuroendócrino, linfoma e sarcoma.
- A presença de instabilidade microssatélite ocorre em até 5% dos casos.

IV. Apresentações clínicas^{1, 4}

- Malignidade suspeita no pré-operatório através de sintomas.
- Descoberta incidental em exame radiológico.
- Descoberta no intraoperatório.
- Diagnóstico incidental no exame patológico após colecistectomia simples (quadro mais frequente).
- Maioria assintomáticos ou sintomas inespecíficos de colelitíase.
- Diagnóstico tardio: perda de peso, fadiga, icterícia (síndrome de Mirrizzi) – doença avançada.
- Vesícula de Courvoisier.

V. Exames de estadiamento ¹

- Exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal, CEA, Ca19.9).
- Tomografia de tórax com contraste.
- RNM de abdome ou TC abdome total com contraste.
- USG endoscópico- diagnóstico diferencial de pólipos, avaliar extensão local do tumor, útil para a realização de biópsia por agulha fina quando há dúvida diagnóstica.
- Se massa suspeita ressecável, não é necessário biópsia. Pode ser indicada ressecção definitiva.
- Videolaparoscopia diagnóstica pré - cirurgia.
- Se há dúvidas quanto ao diagnóstico, pode ser realizada colecistectomia com biópsia de congelação, seguida de cirurgia definitiva caso confirmada neoplasia.

VI. Estadiamento – TNM (AJCC 2017)⁷

- Tumor primário (T):

TX tumor primário não pode ser avaliado.

T0 sem evidência de tumor primário.

Tis Carcinoma *in situ*.

T1 Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa.

T1a Tumor invade lâmina própria.

T1b Tumor invade muscular da mucosa.

T2 Tumor invade o tecido conectivo perimuscular na face peritoneal sem extensão além da serosa (peritônio visceral) ou tumor invade o tecido conectivo perimuscular da face hepática sem extensão ao fígado.

T2a Tumor invade o tecido conectivo perimuscular na face peritoneal sem extensão além da serosa (peritônio visceral).

T2b Tumor invade o tecido conectivo perimuscular da face hepática sem extensão ao fígado.

T3 Tumor perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou invade diretamente o fígado e/ou um dos órgãos ou estruturas adjacentes, como o estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou ductos biliares extra-hepáticos.

T4 tumor invade veia porta ou artéria hepática ou invade 2 ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas.

- Linfonodos regionais (N):

Nx Linfonodos não podem ser avaliados.

N0 Ausência de linfonodos comprometidos.

N1 Metástase para 1 a 3 linfonodos regionais.

N2 Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais.

- Metástases à distância (M)

M0: Sem metástase à distância.

M1: Metástase à distância.

VII. Tratamento – doença localizada

- **Princípios da Cirurgia. 9-14**

- Cirurgia é o único tratamento com intenção curativa.
- Estádio 0, I ou II (Tis, T1 ou T2): cirurgia já consolidada e potencialmente curativa.
- T1a – Colecistectomia simples.
- A partir de T1b – Colecistectomia estendida: Colecistectomia+ hepatectomia parcial em bloco (segmento IVB e V) ± ressecção dos ductos biliares ± ressecção linfonodal ± Ressecção de outros órgãos próximos.
- Biópsia de congelação durante a cirurgia. Objetivos: Ampliar margens da hepatectomia para garantir margens livres e avaliação do ducto cístico. Se margens negativas do ducto cístico, apenas ressecção linfonodal regional. Se positivas: linfadenectomia + ressecção de ductos biliares extra-hepáticos.
- Se descoberta da malignidade pós cirurgia: Doença > T1a: reabordagem cirúrgica para colecistectomia estendida. Avaliar status do ducto cístico na peça cirúrgica. Se margens positivas, está indicado linfadenectomia e ressecção dos ductos biliares extra-hepáticos.
- T3/T4 apesar do pior prognóstico, cada vez mais operados.
- Sempre que possível linfadenectomia a D2.
 - D1: linfonodos do pedículo hepático e ligamento hepatoduodenal (artéria cística, artéria hepática, veia porta e ducto biliar comum).
 - D2: D1 + periaórtico, celíacos, mesentérica superior, veia cava inferior.

São contraindicações absolutas a ressecção:

- Metástases hepáticas, peritoneais ou ascite maligna
- Envolvimento de linfonodos paraorticais, paracavaais, artéria mesentérica superior e/ou artéria celíaca. Nesse caso, a doença é considerada sistêmica, e não locorregional.
- Envolvimento extenso do ligamento hepatoduodenal

Envolvimento direto do cólon, duodeno ou fígado não são contraindicações absolutas e devem ser discutidas em reunião clínica multidisciplinar.

Pacientes com icterícia a apresentação clínica devem ter sua conduta individualizada após discussão em reunião clínica.

VIII. Tratamento adjuvante:^{4,26,27}

Como os dados que respaldam adjuvância não são robustos, considerar participação em ensaio clínico quando disponível.

T1aN0- sem indicação de adjuvância⁴

>=T1b ou linfonodos acometidos:

- Capecitabina 1.250mg/m² duas vezes por dia D1-D14 a cada 21 dias por 08 ciclos ^{4,26} (preferencial)

Margem positiva:

- Capecitabina 1.250mg/m² duas vezes por dia D1-D14 a cada 21 dias por 08 ciclos ^{4,26}

ou

- Quimiorradioterapia: gencitabina 1.000mg/m² D1 e D8 + capecitabina 750mg/m² 2x/dia D1-D14 a cada 21 dias por 04 ciclos seguido por capecitabina 665mg/m² 2x/dia, diariamente (sete dias da semana), concomitante a radioterapia (RT 45Gy em linfonodos regionais e 54-59Gy no leito tumoral) ^{4,27}

IX. Tratamento – doença metastática ou doença irressecável.

- Biópsia pré-operatória para confirmação do diagnóstico.^{1,8}
- Se possível referenciar para *ensaio clínico*.^{1,8}

Terapia de primeira linha

- Regimes baseados em gencitabina.
 - Durvalumabe 1.500mg D1 + Cisplatina 25mg/m² D1 e D8 + Gencitabina 1.000mg/m² D1 e D8 a cada 03 semanas por 08 ciclos seguidos de manutenção com durvalumabe 1.500mg a cada 4 semanas até PD.³⁶
 - Pembrolizumab 200mg D1 + + Cisplatina 25mg/m² D1 e D8 + Gencitabina 1.000mg/m² D1 e D8 a cada 03 semanas por 08 ciclos seguidos de manutenção com Pembrolizumab 200mg a cada 21 dias por 2 anos ou até PD. 37
 - **Se contra indicação a imunoterapia:**
 - Cisplatina (25 mg/m²) D1 e D8 + gencitabina (1000 mg/m²) D1 e D8, a cada 21 dias.²²
 - **Se contra indicação a cisplatina:**
 - Gencitabina (1000 mg/m² D1) e Oxaliplatina (100 mg/m² D 2) a cada 02 semanas.^{24, 25}
 - Gencitabina (1000 mg/m² D1 e D8) + Capecitabina (650mg/m² duas vezes ao dia de D1 ao D14 a cada 21 dias).²¹
 - Gencitabina 1.000mg/m² D1 e D8 + Carboplatina AUC 5 D1 a cada 03 semanas. ²³
- Regimes baseados em fluoropirimidinas.
 - Capecitabina (750 mg/m² duas vezes ao dia D1 a D14) + Oxaliplatina (130 mg/m² no D1).¹⁹
- Como tratamento de segunda linha após progressão a regime de cisplatina e gencitabina favorecemos:
mFOLFOX 6 – Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1 +Leucovorin 400 mg/m² IV no D1 + 5-Fluorouracil 400 mg/m² IV em bolus no D1, seguido de 5-Fluorouracil 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46horas a cada 15 dias.
28

Medicina de precisão (se disponível):

- Realização de painel NGS (Next Generation Sequencing) para pesquisa de instabilidade de microssatélite e TMB (carga mutacional tumoral), além de mutações drivers (BRAF^{V600E}, IDH1, fusões do NTRK e fusões ou rearranjos do FGFR-2)^{29, 30}.
- Favorecemos as seguintes opções terapêuticas de acordo com os achados:
 - Caso não tenha sido realizada imunoterapia na 1ª linha, se TMB elevado (>10 mutações /megabase) ou MSI-H = pembrolizumabe 200 mg IV a cada 03 semanas ou 400mg a cada 06 semanas;^{30, 31}
 - Se mutação BRAF^{V600E} = Dabrafenibe 150mg VO, 2 x dia + Trametinibe 2 mg VO, 1 x dia;³²
 - Se mutação NTRK = Larotrectinibe 100 mg VO, 2 x dia;³³
 - Se mutação IDH1 = Ivosidenibe 500mg VO, 1 x dia, continuamente;³⁴
 - Se fusão ou rearranjo do FGFR-2 = Pemigatinibe 13,5 mg VO, 1 x dia, D1-D14, a cada 21 dias.³⁵
 - Se hiperexpressão ou amplificação do HER2 (imunohistoquímica HER2-3+ ou amplificação por FISH ou NGS) - dose ataque: Pertuzumabe 840mg + Trastuzumabe 8mg/kg a cada 21 dias seguido por pertuzumabe 420mg + Trastuzumabe 6mg/kg a cada 21 dias.³⁸

Atenção: Ivosidenibe e pemigatinibe são drogas, até o momento, não disponíveis para a utilização no Brasil.

X. Tratamento de suporte / manejo paliativo¹

- Icterícia obstrutiva:
 - Drenagem biliar percutânea.
 - Derivação bilio digestiva cirúrgica.
 - Bypass biliar.
 - Stent endoscópico.

XI. Vigilância pós-tratamento¹

- História e exame físico a cada 3-6 meses no 1º e 2º ano, a cada 6-12 meses do 3º-5º ano, e anualmente a partir do 5º ano
- Hemograma completo (CBC), perfil bioquímico, CEA e Ca 19.9 conforme indicação clínica.
- TCs de tórax, abdome e pelve a cada 06 meses nos 02 primeiros anos ou quando houver indicação baseado nos sintomas clínicos e em seguida anual até 05 anos.

XII. Referências

1. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 3.2024. (Acesso em 18 de julho de 2024).
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today> (acesso em 18 de julho de 2024).
3. RANDI G, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1591.
4. MEHROTRA B, SAAB-BEKALI T. Prognosis and adjuvant treatment for localized, resected gallbladder cancer. *UpToDate2022*. Disponível em: .(Acesso em 16 de setembro,2022).
5. RANDI G, MALVEZZI M, LEVI F, FERLAY J et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol*. 2009;20(1):146.
6. Silva VW, Askan G, Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(5):62.
7. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
8. MEHROTRA B, SAAB-BEKALI T. Treatment of advanced unresectable gallbladder cancer. *UpToDate2022*. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. (Acesso em 16 de setembro,2022).
9. FOSTER JM, HOSHI H, GIBBS JF, IYER R et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):833-40. Epub 2006 Nov 11.
10. PAWLIK TM, GLEISNER AL, VIGANO L et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *SO, J Gastrointest Surg*. 2007;11(11):1478.
11. AU FONG Y, JARNAGIN W, BLUMGART LH. TI Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. AU Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH *SO Ann Surg*. 2000;232(4):557.

12. AU YAMAGUCHI K, CHIJIWA K, ICHIMIYA H et al. Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. *SO ArchSurg*. 1996;131(9):981.
13. AU YAMAMOTO M, ONOYAMA H, AJIKI T, YAMADA I, FUJITA T, SAITOH Y. Surgical results of operations for carcinoma of the gallbladder. *Hepatogastroenterology*.1999;46(27):1552.
14. BIRNBAUM DJ, VIGANÒL, RUSSOLILLO N, LANGELLA S et al. Lymph node metastases in patients undergoing surgery for a gallbladder cancer. Extension of the lymph node dissection and prognostic value of the lymph node ratio. *SO Ann SurgOncol*. 2015 Mar;22(3):811-8. Epub 2014 Sep 9.
15. AU BEN-JOSEF E, GUTHRIE KA, EL-KHOUEIRY AB, CORLESS CL et al TI 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.
16. AU PARK HS, LIM JY, YOON DS, PARK JS, LEE DK, LEE SJ et al TI Outcome of adjuvant therapy for gallbladder cancer. 2010;79(3-4):168-73. Epub 2010 Dec 31.
17. AU NAKAMURA M, NAKASHIMA H, ABE T, ENSAKO T, YOSHIDA K. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy for patients with advanced gallbladder cancer. *Res*. 2014 Jun;34(6):3125-9.
18. AU. DUCREUX M, ROUGIER P, FANDI A et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol*. 1998;9(6):653.
19. NEHLS O, OETTLE H, HARTMANN JT, HOFHEINZ RD et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliar system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2008;98(2):309.
20. TSAVARIS N, KOSMAS C, GOUVERIS P et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Papalambros ESO Invest New Drugs*. 2004;22(2):193.
21. Alexander STEIN, Dirk ARNOLD, John BRIDGEWATER et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. Stein et al. *BMC Cancer* (2015) 15:564.

22. VALLE J, WASAN H, PALMER DH, CUNNINGHAM D et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. ABC-02 Trial Investigators. SO. N Engl J Med. 2010;362(14):1273.
23. JULKA PK, PURI T, RATH GK. A phase II study of gemcitabine and carboplatin combination chemotherapy in gallbladder carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006;5(1):110.
24. ANDRÉ T, TOURNIGAND C, ROSMORDUC O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. GERCOR Group. Ann Oncol. 2004;15(9):1339.
25. ANDRÉ T, REYES-VIDAL JM, FARTOUX L, ROSS P et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. Br J Cancer. 2008;99(6):862.
26. PRIMROSE JN, FOX RP, PALMER DH et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomized, controlled, multicenter, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 May;20(5): 663-673.
27. 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. Epub 2015 May 11
28. Angela LAMARCA, Daniel H. PALMER, Harpreet Singh WASAN et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4003).
29. MOSELE F, REMON J, MATEO J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2020; 31(11) 1491-506.
30. LEMERY S, KEEGAN P, PAZDUR R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication. N Engl J Med 2017; 377:1409-12.

31. MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: pprospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(10): 1353-65.
32. SUBBIAH V, LASSEN U, ĚLEZ E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600E} – mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open -label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9): 1234-43.
33. DRILON A, LAETSCH TW, KUMMAR S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-Positive Cancers in Aduks and Children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731-9.
34. ABOU-ALFA GK, MACARULLA T, JAVIE M, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 796-807.
35. 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.
36. OH D-Y, HE AR, QIN S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evidence*, publicado on line 01/06/22. DOI: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200015>
37. PROF ROBIN KATE KELLEY, MD, MAKOTO UENO ET AL pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4).
38. JAVLE M, BROAD MJ, AZAD NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER-2 positive,metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicenter open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021; 1290-300.

Colangiocarcinoma e Carcinomas Ampulares

COLANGIOCARCINOMA

I. Definição¹

- Neoplasias dos ductos biliares decorrentes da árvore biliar intra-hepática ou extra-hepática (peri-hilar ou distal), excluindo os tumores da vesícula biliar e ampola de Vater.

II. Epidemiologia¹

- Representam 3% de todas as malignidades gastrointestinais.
- Incidência nos Estados Unidos é de 1-2 por 100.000 habitantes.
- A incidência aumenta com a idade – idade média de acometimento entre 50 e 70 anos, ligeiramente mais frequente em homens.

III. Classificação²

- Colangiocarcinoma intra-hepático: ocorre nos ductos biliares dentro do parênquima hepático e também são chamados "colangiocarcinomas periféricos" – < 10% dos casos.
- Colangiocarcinoma hilar (também chamado de tumor de Klatskin): ocorre na junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo ou próximo a ela - 50% dos casos.
- Colangiocarcinoma extra-hepático: ocorre em qualquer lugar nos ductos biliares extra-hepáticos, a partir da junção do ducto hepático comum com o ducto cístico, acima da ampola de Vater; também chamados de distais - 40% dos casos.

IV. Fatores de risco^{1,2}

- Processos inflamatórios crônicos: colangite esclerosante primária, doença hepática fibropolicística, cálculos crônicos do ducto biliar, litíase intra-hepática, infecções parasitárias, doença inflamatória intestinal, infecção por HCV, HBV, e cirrose de qualquer etiologia.
- Exposições tóxicas: ocupacionais (indústrias de automóveis, borracha e químicos).
- Tabagismo e consumo de álcool são controversos.
- Diabetes, obesidade, síndrome metabólica.
- Infecção por HIV.
- Doenças genéticas: síndrome de Lynch, papilomatose biliar, fibrose cística, síndrome de predisposição tumoral BAP1.

V. Patologia¹

- Colangiocarcinoma
 - Adenocarcinoma – tipo histológico mais comum (>90%)
 - Esclerosante: mais comum.
 - Nodular.
 - Papilar: mais raro.
 - Carcinoma de células escamosas.
- Hepatocolangiocarcinoma (elementos combinados de hepatocarcinoma e colangiocarcinoma- estadiados como colangiocarcinomas intra-hepáticos).

VI. Patogênese¹

- Precusores: Neoplasia intraductal papilar dos ductos biliares e neoplasia biliar intraepitelial.
- Acúmulo gradual de anormalidades genéticas sucessivas
- Molecularmente, os precusores do carcinoma permanecem pouco caracterizados embora pareçam abrigar mutações em p53 e perda de SMAD4.

VII. Manifestações clínicas³

- Colangiocarcinoma intra-hepático: dor no quadrante superior direito do abdome, perda de peso e raramente febre. Alguns pacientes são assintomáticos, com as lesões detectadas incidentalmente.
- Colangiocarcinoma extra-hepático: sintomas relacionados com a obstrução biliar: icterícia (90%), prurido, acolia fecal e colúria. Dor abdominal no quadrante superior direito (30-50%), hepatomegalia (25-40%), massa no quadrante superior direito do abdome (10%), sinal de Courvoisier (raro), perda de peso (30-50%) e febre (até 20%). Mal-estar, fadiga e sudorese noturna podem estar presentes. Colangite é uma apresentação incomum.
- Pode estar associado a síndromes paraneoplásicas cutâneas: síndrome Sweet, porfiria cutânea tardia, acantose *nigricans* e eritema multiforme.

VIII. DIAGNÓSTICO^{2,3}.

- Colangiocarcinoma intra-hepático:
 - Ressonância magnética de abdome superior com estudo vascular do sistema portal ou TC de abdome com estudo vascular em 4 fases.
 - Investigar outros sítios para afastar lesões secundárias:
 - Endoscopia Digestiva Alta
 - Colonoscopia
 - USG de Tireóide
 - Mulheres: Mamografia e USG Pélvico ou RNM de Pelve
 - Biópsia da lesão - reservada para pacientes irresssecáveis, cujo diagnóstico se faz necessário.
 - Lesões únicas cujo anatomopatológico seja adenocarcinoma, sem identificação de sítio primário, devem ser consideradas colangiocarcinoma.

- Colangiocarcinoma peri-hilar
 - Ressonância magnética do abdome superior com RM das vias biliares.
 - Colangiografia por CPER ou TPH - utilizar na intenção pré-operatória de descompressão biliar. Evitar na terapia diagnóstica.
 - Se os estudos de imagem são altamente sugestivos de colangiocarcinoma, passa-se diretamente para o estadiamento tumoral.
 - Se o diagnóstico permanece duvidoso, partir para ressecção cirúrgica – O diagnóstico de lesão oncológica biliar deve sempre nortear a investigação.
 - Citologia ou biópsias devem ser reservadas para pacientes com impossibilidade de ressecção e necessidade diagnóstica.

- Colangiocarcinoma extra-hepático:
 - Ressonância magnética do abdome superior com RM das vias biliares.
 - US endoscópico ou CPRE permitem a visualização direta da área afetada, a realização de biópsia (aspirativa por agulha fina ou citologia), e no caso de CPRE, intervenção terapêutica também pode ser possível (por exemplo, colocação de stent).
 - Biópsia guiada por TC ou RNM – assim como na aspiração por agulha fina, há risco de semear células tumorais.
 - Colangioscopia com biópsia da via biliar utilizando spyglass (sensibilidade de 90%)
 - Se achados radiológicos são suficientemente suspeitos para colangiocarcinoma tal que uma biópsia negativa seria caracterizada como um potencial falso-negativo e o tumor é aparentemente ressecável, então biópsia não está indicada.

IX. Exames de estadiamento²

- Hemograma e testes de função hepática.
- Marcadores tumorais: CEA, CA 19.9 e AFP.
- Sorologias para hepatites virais.
- TC / RM do abdome com contraste / colangiopancreatografia.
- TC de tórax com contraste.
- PET/CT – em candidatos a ressecção cirúrgica. Excluir metástase oculta.
- Laparoscopia de estadiamento – indicada nos casos de colangiocarcinoma hilar e distais candidatos a ressecção cirúrgica.

X. Estadiamento – TNM (AJCC 2017)⁴

- Colangiocarcinoma intra-hepático

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (tumor intraductal)
T1	Tumor solitário, sem invasão vascular, < ou = 5 cm ou > 5 cm
T1a	Tumor solitário < ou = 5 cm, sem invasão vascular
T1b	Tumor solitário > 5 cm, sem invasão vascular
T2	Tumor solitário com invasão vascular intra-hepática ou múltiplos tumores, com ou sem invasão vascular
T3	Tumor com perfuração do peritônio visceral
T4	Tumor com invasão direta de estruturas extra-hepáticas
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástase para linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a N0 M0
Estádio IB	T1b N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio IIIA	T3 N0 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0 qqT N1 M0
Estadio IV	qqTqqN M1

- **Colangiocarcinoma peri-hilar**

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado ao ducto biliar, com a extensão até a camada muscular ou de tecido fibroso
T2a	Tumor invade além da parede do canal biliar, atingindo o tecido adiposo circundante
T2b	Tumor invade parênquima hepático adjacente
T3	Tumor invade ramos unilaterais da veia porta ou artéria hepática
T4	Tumor invade veia porta principal ou seus ramos bilateralmente; ou a artéria hepática comum; ou as de segunda ordem radicais biliares bilateralmente; ou unilaterais de segunda ordem radicais biliares com veia porta contralateral ou envolvimento da artéria hepática

Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástases para 1 a 3 linfonodos regionais (incluindo linfonodos ao longo do ducto cístico, duto biliar comum, artéria hepática e veia porta)
N2	Metástase para 4 ou mais linfonodos citados anteriormente
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2a-b N0 M0
Estadio IIIA	T3 N0 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0
Estadio IIIC	qqT N1 M0
Estadio IVA	qqT N2 M0
Estadio IVB	qqTqqN M1

- **Colangiocarcinoma extra-hepático**

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com invasão < 5 mm da parede do ducto biliar
T2	Tumor com invasão > 5 mm a 12 mm da parede do ducto biliar
T3	Tumor invade a parede do ducto biliar além de 12 mm
T4	Tumor invade o tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástases para 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio IIA	T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0-1 M0
Estadio IIIA	T1-3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 qqN M0
Estadio IV	qqTqqN M1

XI. Tratamento:

TRATAMENTO CIRÚRGICO 2, 5-10

- Cirurgia é a única possibilidade de cura, mas apenas 20% dos pacientes apresentam doença em estágio inicial e são considerados candidatos à ressecção.
- Ressecção com margens negativas é o objetivo da terapia cirúrgica. Pacientes operados com margens comprometidas tem sobrevida igual ou inferior aos não operados.
- Avaliação cautelosa da performance status e reserva funcional do paciente.
- Critérios de ressecabilidade:
 - Ausência de metástases linfonodais retropancreáticas e paracelíacas ou metástases hepáticas distantes;
 - Ausência de invasão da veia porta ou artéria hepática principal (contra-indicação relativa);
 - Acometimento de artéria hepática ou ramo portal contralateral à lesão nos casos de lesão peri-hilar, ou via biliar contra-lateral;
 - A ausência de invasão de órgãos adjacentes
 - Ausência de doença disseminada;

- Fatores de pior prognóstico:
 - Margem positiva;
 - Comprometimento de linfonodos;
 - Colangiocarcinoma relacionado a colangite esclerosante primária.

Colangiocarcinoma intra-hepático

- Ressecção com margem negativa de pelo menos 1 cm: Considerar linfadenectomia para estadiamento preciso. Preferir hepatectomias regradas e não enucleações ou cirurgias não regradas.
- Linfadenectomia portal é questionável, pois fornece informações de estadiamento relevantes. Não acrescenta sobrevida, mas fornece dados prognósticos.
- Doença hepática multifocal geralmente é representativo da doença metastática e é uma contraindicação para ressecção. Em casos altamente selecionados com doença multifocal limitada, ressecção pode ser considerada.
- Metástases linfáticas macroscópicas na porta hepática indicam um prognóstico reservado e a ressecção só deve ser considerada em casos altamente selecionados.

Colangiocarcinoma hilar

- Considerar drenagem biliar prévia, pois o grau de ressecção pode ser subestimado na avaliação pré-operatória. (Controvérsia: Drenagem Interna X externa).
- Em casos de ressecções hepáticas maiores, deve-se avaliar sempre a volumetria hepática e necessidade de embolização portal.
- Abordagem cirúrgica depende da classificação de Bismuth-Corlette:
 - Tumores tipo I e II: ressecção em bloco dos ductos biliares extra-hepáticos e da vesícula biliar com 5 a 10 mm de margem do duto biliar e linfadenectomia regional com reconstrução hepaticojejunal em Y de Roux.
 - Tumores tipo III e IV: técnicas mais agressivas, tais como ressecção de múltiplos segmentos hepáticos, com ressecção da veia porta para alcançar margens negativas. Tumores tipo III geralmente exigem lobectomia hepática ou trisegmentectomia. Considerar lobectomia do caudado sempre nos tipos 3.

Colangiocarcinoma extra-hepático

- Tratado em cirurgia na entidade “Neoplasias peri-ampulares”, cujo tratamento consiste em duodenopancreatectomia. Neste caso, a linfadenectomia hilar hepática faz-se necessária, assim como ressecção biliar alargada.
- Drenagem biliar deve ser reservada para pacientes irressecáveis ou que não toleram o procedimento cirúrgico proposto. Associar biópsia endoscópica nestes casos.

TRATAMENTO ADJUVANTE DO COLANGIOCARCINOMA^{2,11,24}

Doença ressecada

- Quimioterapia adjuvante
 - Capecitabina 1.250mg/m² duas vezes por dia D1-D14 a cada 21 dias por 8 ciclos²⁴.

Ressecção com margem positiva

- Capecitabina 1.250mg/m² duas vezes por dia D1-D14 a cada 21 dias por 8 ciclos²⁴
ou
- Gemcitabina 1000 mg/m², IV em 30 minutos, no D1 e D8 + Capecitabina 1.500 mg/m²/dia, VO dividido em duas tomadas, do D1-D14, a cada 21 dias, por 4 ciclos. Seguido por Capecitabina 1.330mg/m²/dia, VO dividido em 2 tomadas (7 dias da semana) concomitante a radioterapia.¹¹
- RT: 25 a 30 frações (45 Gy para linfonodos regionais, 54 a 59.4 Gy para leito tumoral).¹¹

TRATAMENTO DA DOENÇA IRRESSECÁVEL

Colangiocarcinoma intra-hepático²

- Tratamento primário:
 - *Clinical trial*
 - Tratamento sistêmico (vide doença metastática)
 - Quimiorradioterapia baseada em fluoropirimidinas (vide acima – tratamento da doença ressecada margem positiva).
 - Terapia locorregional
Radioterapia: 3D, IMRT, braquiterapia transcateter, SBRT.
Ablação local por radiofrequência, quimioterapia intra-arterial hepática, embolização com ou sem quimioterapia intra-arterial, radioembolização com Ítrio-90.

Colangiocarcinoma extra-hepático²

- Considerar drenagem da via biliar.
- Biopsiar.
- Tratamento primário:
 - *Clinical trial*.
 - Tratamento sistêmico (vide tratamento da doença metastática)
 - Quimiorradioterapia baseada em fluoropirimidinas (vide acima – tratamento da doença ressecada margem positiva).
- **Terapia neoadjuvante⁵:** Considerar ressecção cirúrgica para pacientes altamente selecionados com colangiocarcinomas localmente avançados, que são tratados inicialmente com quimiorradioterapia ou quimioterapia e são convertidos para doença ressecável.
- **Transplante hepático⁵:** Até o presente, não pode ser considerado uma terapia padrão para colangiocarcinoma localizado. No entanto, no contexto de ensaio clínico, pode ser considerado para pacientes altamente selecionados:
 - Colangiocarcinoma em fase inicial que surge no contexto de colangite esclerosante primária ou aqueles com tumores pequenos (<3 cm), mas localmente irressecáveis, que concluíram com êxito estadiamento rigoroso e terapia neoadjuvante.
 - No Brasil o transplante hepático para o tratamento do colangiocarcinoma não é permitido.

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA ^{13,16- 21, 23,30}

- Biópsia
- Considerar drenagem biliar, se prurido intratável ou colangite.
- *Clinical trial.*

Tratamento de 1ª Linha

- Durvalumabe 1.500mg D1 + Cisplatina 25mg/m² D1 e D8 + Gencitabina 1.000mg/m² D1 e D8 a cada 03 semanas por 08 ciclos seguidos de manutenção com durvalumabe 1.500mg a cada 4 semanas até PD.³⁰
- Pembrolizumab 200mg D1 + + Cisplatina 25mg/m² D1 e D8 + Gencitabina 1.000mg/m² D1 e D8 a cada 03 semanas por 08 ciclos seguidos de manutenção com Pembrolizumab 200mg a cada 21 dias por 2 anos ou até PD. 31

Se imunoterapia contraindicada: Cisplatina (25 mg/m²) D1 e D8 + gencitabina (1000 mg/m²) D1 e D8, a cada 21 dias.¹⁹

- Esquemas alternativos:
 - GEMOX: Gencitabina (1000 mg/m² D1) e Oxaliplatina (100 mg/m² D 2) a cada 02 semanas.¹³
 - GemCap: Gemcitabina 1000 mg/m², IV, D1 e D8 + Capecitabina 1300 mg/m²/dia, VO, dividido em duas tomadas, de D1-D14, a cada 21 dias¹⁶.
 - 5-FU + Cisplatina: 5-FU 1000 mg/m²/dia, IV em infusão contínua, por 5 dias consecutivos+ Cisplatina 100 mg/m², IV em uma hora, no D2, a cada 4 semanas¹⁷.
 - CAPOX: Capecitabina 2000mg/m²/dia, VO dividido em duas tomadas, do dia D1-D14 + Oxaliplatina130mg/m², IV em uma hora, no D1, a cada 3 semanas¹⁸.
- Paciente com performance comprometido:
 - 1ª opção: Gemcitabina 1000 mg/m², IV, D1, D8 e D15 a cada 28 dias¹⁹.
 - Alternativa:
 - Capecitabina 2000 mg/m²/dia, VO dividido em duas tomadas, do D1-D14, a cada 21 dias²⁰.
 - 5-FU + LV: Leucovorin 25 mg/m²/dia IV em 2h seguido de FU 375 mg/m²/dia, IV em bolus, do D1-D5, repetido a cada três a quatro semanas²¹.

Tratamento de 2ª Linha

- FOLFOX: Oxaliplatina 85 mg/m², IV em 2 horas, no D1 + Leucovorin 400 mg/m²/dia IV, D1 + 5-FU 400 mg/m², IV em bolus, D1 + 5-FU 2.400 mg/m², IV em infusão contínua em 46h, a cada 2 semanas²³.
- CAPOX: Capecitabina 2000mg/m²/dia, VO dividido em duas tomadas, do dia D1-D14 + Oxaliplatina 130mg/m², IV em uma hora, no D1, a cada 3 semanas¹⁸
- Considerar medicina de precisão conforme descrito no capítulo de neoplasia de vesícula biliar.

XII. Seguimento²

- Anamnese e exame físico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após a cada 6 meses.
- Exames de imagem a cada 6 meses ou quando clinicamente indicado nos primeiros 2 anos, após anualmente.

TRATAMENTO DE SUPORTE E MANEJO PALIATIVO⁵

- Tratamento paliativo de icterícia obstrutiva: stent (endoscópico ou percutâneo, unilateral ou bilateral), bypass cirúrgico.
- Tratamento de dor e vômitos.

CARCINOMAS AMPULARES

I. Definição:²⁵

- São neoplasias que surgem dentro do complexo ampular, distal em relação à bifurcação do ducto biliar comum distal com o ducto pancreático.

II. Epidemiologia²⁵

- Tumores ampulares primários são raros; incidência de cerca de 4-10 para cada 1 milhão de habitantes e tem aumentado ao longo dos últimos 30 anos.
- Correspondem a apenas 6% das lesões que surgem na região periampular.
- Podem ocorrer esporadicamente ou relacionados à síndrome genética. A incidência 200 a 300 vezes maior entre os pacientes com polipose adenomatosa familiar (FAP) e câncer colorretal hereditário não-polipóide (HNPCC) em comparação com a população em geral.
- A média de idade no momento do diagnóstico de carcinomas ampulares esporádicos é de 60 a 70 anos. Em pacientes cujos carcinomas ampulares surgem no contexto de uma síndrome de polipose hereditária, a idade de apresentação é mais precoce.
- Neoplasias ampulares verdadeiras tem um prognóstico melhor do que malignidades periampulares de origem pancreática ou biliar extra-hepática, com melhores taxas de ressecabilidade (mais de 90% em algumas séries contemporâneas), e com taxas de sobrevivência em cinco anos de aproximadamente 30 a 50%, mesmo em pacientes com comprometimento de linfonodos.

III. Manifestações clínicas ²⁵

- Icterícia obstrutiva (80%) causada pela compressão do ducto biliar distal pelo tumor.
- Diarréia devido à má absorção de gordura (esteatorréia), perda de peso leve e fadiga.
- 1/3 dos pacientes têm perda crônica de sangue, muitas vezes oculta, com uma anemia microcítica associada ou fezes heme-positivas.
- Sintomas inespecíficos: dor abdominal (45%), febre (45%), náusea leve e dispepsia.
- Lesões grandes podem produzir obstrução da saída gástrica associada a náuseas e vômitos.

IV. Diagnóstico e exames de estadiamento²⁵

- Testes de função hepática
- Marcadores tumorais – CEA e CA 19-9 – não são específicos e tem papel limitado para o diagnóstico; útil para seguimento.
- USG de abdome – primeiro teste na avaliação de icterícia.
- TC de abdome – mais sensível que a USG para avaliação de tumores ampulares. É insuficiente para estadiamento, pois não determina o grau de invasão do tumor na parede do duodeno, pâncreas ou envolvimento vascular adjacente. Mais útil para avaliar presença de doença metastática a distância.
- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) – permite a identificação do tumor, a biópsia e descompressão, se necessário. Limitado para avaliação da extensão da invasão local do tumor (T).
- A taxa de falso negativo de biópsia endoscópica é elevada, em torno de 50%, dessa forma, um resultado negativo é insuficiente para excluir a presença de malignidade em uma lesão ampular.
- RM das vias biliares – indicada em pacientes que tem contraindicação à CPRE
- USG endoscópica – tão sensível quanto CPRE e superior à TC de abdome. Importante para o estadiamento por determinar com precisão a profundidade da invasão tumoral.

V. Fatores de mau prognóstico²⁶

- Grau de invasão local do tumor- (T) avançado
- Disseminação linfática.
- Grau histológico elevado.
- Tipo morfológico pancreatobiliar
- Margem cirúrgica positiva.
- Icterícia obstrutiva na apresentação.
- Elevação de marcadores tumorais (CEA e CA 19-9).

- VI. Estadiamento TNM (AJCC 2017) ⁴

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi ou tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão periesfintérica) e/ou submucosa duodenal
T1a	Tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi
T1b	Tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão periesfintérica) e/ou submucosa duodenal
T2	Tumor invade a muscular própria duodenal
T3	Tumor invade o pâncreas (até 0,5 cm) ou tumor invade além de 0,5 cm no pâncreas, ou invade tecidos periduodenais ou peripancreáticos ou serosa duodenal sem envolvimento do tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
T3a	Tumor invade o pâncreas até 0,5 cm
T3b	Tumor invade além de 0,5 cm no pâncreas, ou invade tecidos periduodenais ou peripancreáticos ou serosa duodenal sem envolvimento do tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
T4	Tumor envolve tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independente do tamanho
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais metastáticos
N1	Metástases para 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais

Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presente

Agrupamento	TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a N0 M0
Estadio IB	T1b-2 N0 M0
Estadio IIA	T3a N0 M0
Estadio IIB	T3b N0 M0
Estadio IIIA	T1a-3b N1 M0
Estadio IIIB	T4 Nqq M0
	Tqq N2 M0
Estadio IV	qqTqqN M1

VII. Tratamento

TRATAMENTO CIRÚRGICO ²⁶

- O único tratamento potencialmente curativo para o carcinoma ampular é a ressecção cirúrgica, com ressecção completa do tumor com margens negativas (ressecção R0).
- Pancreatoduodenectomia (cirurgia de Whipple) é considerada a abordagem padrão para as neoplasias ampulares.
- Importante a realização de linfadenectomia com retirada de, no mínimo, 12 linfonodos.
- Drenagem biliar pré-operatória: papel controverso na morbimortalidade pós-operatória.
- Complicações:
 - A complicação mais frequentemente relacionada com a pancreatoduodenectomia é a fístula pancreática.

- Outras complicações: esvaziamento gástrico retardado, hemorragia, sepse, fístulas biliares e diabetes pós-operatório (resultado de ressecção pancreática).
- Outras terapias:
 - Ressecção local (ampulectomia): casos selecionados. Pacientes não toleram pancreatoduodenectomia, com tumores não invasivos (Tis) ou ainda T1N0, com tumores < 6mm e histologia bem diferenciada.
 - Terapias minimamente invasivas (ressecção endoscópica, ablação a laser e terapia fotodinâmica): fornecem benefício paliativo. Estes métodos são apropriados apenas para pacientes que não são candidatos ou que recusam o tratamento cirúrgico.

TRATAMENTO ADJUVANTE ^{26,27,28,33}

- Dada a raridade da doença, não existe consenso sobre o melhor manejo de pacientes com carcinomas ampulares ressecados.
- Alguns centros não recomendam tratamento adjuvante, sugerindo melhor prognóstico desses tumores se comparados com outros tumores do trato biliar e ausência de estudos mostrando benefício com o tratamento adjuvante.
- O NCCN recomenda tratamento sistêmico adjuvante do ECI ao ECIII, podendo também ser considerado observação nos ECI e ECII. Orienta que o tratamento seja direcionado de acordo com o perfil imunohistoquímico (intestinal, pancreatobiliar ou misto).
- Mesmo que bem operados, aproximadamente metade desses pacientes recidivam e morrem pela doença. Além disso, existe muita sobreposição imunohistoquímica, o que dificulta a definição de subtipo histológico. Por isso, em nossa instituição, optamos por oferecer tratamento adjuvante para os carcinomas ampulares ressecados e baseado nos esquemas de tratamento descritos abaixo.

Opções de tratamento

Pacientes com Performance Status ECOG 0-1, bilirrubina < 1,5 VN

- mFOLFIRINOX – Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 14 dias por 6 ciclos³².
- Gencitabina 1.000mg/m² D1, D8 e D15 + Capecitabina 1.660mg/m², em duas tomadas, D1 a D21 a cada 28 dias por 6 ciclos¹⁶.

Alternativas:

- Gemcitabina 1.000 mg/m², IV, D1, D8 e D15, a cada 4 semanas, por 06 meses²⁸.
- Leucovorin 20 mg/m², IV em bolus seguido de 5-FU 425 mg/m²/dia, IV em bolus, do D1-D5, a cada 28 dias, por 06 meses²⁸

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA ^{26, 27}

- Vide tratamento de colangiocarcinoma e câncer de pâncreas, sessão “doença metastática”

VIII. Seguimento ²⁶

- Anamnese e exame físico + marcadores tumorais a cada 6 meses por 5 anos. Após, anualmente.
- Exame endoscópico semestral nos dois primeiros anos e anual por mais 3- 5 anos.
- Seguimento com tomografias de tórax e abdome total apenas se clinicamente indicado

- **IX. Referências**

- 1. LOWE RC, ANDERSON CD. Epidemiology, pathogenesis, and classification of cholangiocarcinoma. UpToDate 2022. Disponível em: (Acesso em 16 de setembro de 2022).
- 2. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 2.2022. Disponível em: <http://www.nccn.org/online>. (Acesso em 16 de setembro de 2022).
- 3. LOWE RC, ANDERSON CD, KOWDLEY KV. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma. UpToDate 2022. Disponível em: .(Acesso em 16 de setembro de 2022).
- 4. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
- 5. ANDERSON CD, STUART KE. Treatment of localized cholangiocarcinoma: Adjuvant and neoadjuvant therapy and prognosis. UpToDate 2022. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.(Acesso em 16 de setembro de 2022).
- 6. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 5ed., Vol. 1, Pg. 760-785.
- 7. CHERQUI D, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: results of aggressive surgical treatment. *Arch Surg*. 1995; 130:1073-8.
- 8. ENDO I, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008; 248:84-96.
- 9. NIMURA Y, et al.: Technique of inserting multiple biliary drainage and management. *Hepatogastroenterology*. 1995; 42:323-31.
- 10.The Bismuth-Corlette classification of biliary tract. White areas represent tumor and green areas normal bile duct. *Modified from de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. N Engl J Med 1999; 341:1368*.
- 11. 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. Epub 2015 May 11.

- 12. ANDRE T, TOURNIGAND C, ROSMORDUC O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: A GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15:1339 –1343.
- 13. ANDRÉ T, REYES-VIDAL JM, FARTOUX L, ROSS P et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer*. 2008;99(6):862.
- 14. AU BEN-JOSEF E, GUTHRIE KA, EL-KHOUEIRY AB, CORLESS CL et al. TSWOG 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.
- 15. Hezel AF and Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 2008;13:415-423.
- 16. KNOX JJ, HEDLEY D, OZA A et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:2332–2338.
- 17. DUCREUX M, ROUGIER P, FANDI A et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998; 9:653– 656.
- 18. NEHLS O, OETTL H, HARTMANN JT, HOFHEINZ RD et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2008;98(2):309.
- 19. VALLE J, WASAN H, PALMER DH, CUNNINGHAM D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J, ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273.
- 20. PATT YZ, HASSAN MM, AGUAYO A, NOOKA AK, Lozano RD, Curley SA, Vauthey JN, Ellis LM, Schnirer II, Wolff RA, Charnsangavej C, Brown TD. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer*. 2004;101(3):578.
- 21. CHOI CW, CHOI IK, SEO JH, KIM BS, KIM JS, Kim CD, Um SH, Kim JS, Kim YH. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(4):425.

- 22. SUBBIAH V, LASSEN U, ÉLEZ E, ITALIANO A, CURIGLIANO G, JAVLE M et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600E} – mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *The Lancet Oncol.* Published online: 2020; Aug 17.
- 23. NOVARINO AM, SATOLLI MA, CHIAPPINO I, GIACOBINO A, NAPOLETANO R, Ceccarelli M, Ciccone G, Schena M, Bertetto O, Ciuffreda L. FOLFOX-4 regimen or single-agent gemcitabine as first-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol.* 2013 Oct;36(5):466-71.
- 24. PRIMROSE JN, FOX RP, PALMER DH et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomized, controlled, multicenter, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5): 663-673.
- 25. MARTIN JA. Ampullary carcinoma: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and staging. UpToDate 2022. Disponível em: .(Acesso em 16 de setembro de 2022).
- 26. RYAN DP, MAMON H, FERNANDEZ-De CASTILLO C. Ampullary carcinoma: Treatment and prognosis. UpToDate 2022. Disponível em: .(Acesso em 16 de setembro de 2022).
- 27. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ampullary Adenocarcinoma. Version 1.2022. Disponível em: <http://www.nccn.org/online>. (Acesso em 17 de setembro de 2022).
- 28. NEOPTOLEMOS JP, MOORE MJ, COX TF, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012;308(2):147.
- 29. LE DT, URAM JN, WANG H, BARTLETT B, KEMBERLING H, EYRING A, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol.* 2015;33(18_suppl): LBA100–LBA100.
- 30. OH D-Y, HE AR, QIN S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evidence*, publicado on line 01/06/22. DOI: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDo2200015> (Acesso em 16 de setembro, 2022).
- 31. PROF ROBIN KATE KELLEY, MD, MAKOTO UENO ET AL. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract

cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4)

- 32. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395–406.
- 33. ACHARYA A, MARKAR SR, SODERGREN MH, MALIETZIS G, DARZI A, ATHANASIOU T, KHAN AZ. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(7):814.

Carcinoma Hepatocelular

I. Epidemiologia:

- Nos EUA, a incidência estimada de neoplasia de fígado e de ductos biliares intra-hepáticos é estimada em 41.630 casos e 29.840 óbitos no ano de 2024, correspondendo a 5ª causa de morte em homens no país e a 7ª causa em mulheres.¹
- No Brasil, a taxa de mortalidade em 2020 foi de 10.764 óbitos, correspondendo a 6.093 homens e 4.670 mulheres.² (Maior incidência por taxa ajustada Santa Catarina e Rondônia).
- Mundialmente, corresponde ao 6º câncer mais frequente, com incidência de 866.136 casos/ano, e a 2ª causa de morte, com mortalidade de 758.725 óbitos/ano.³(Grande maioria na África e Ásia).
- Pico de incidência é de 50 a 60 anos.⁴
- Maior incidência no sexo masculino com uma relação de 3,7:1.⁴

II. Fatores de risco⁴:

- Cirrose hepática (principal fator de risco, 80% dos pacientes são cirróticos).
- Hepatite B (maior risco em homens, genótipo c, coinfecção HCV ou HDV).
- Hepatite C (maioria está associado com cirrose, genótipo 1b).
- Hepatite autoimune.
- Esteatose hepática, NASH.
- *Diabetes mellitus* tipo 2.
- Fatores genéticos: hemocromatose hereditária, deficiência de alfa-1 antitripsina, porfiria aguda intermitente, doença de Wilson.
- Ambientais: álcool (associação de álcool e hepatite crônica aumenta a incidência), tabaco.

III. Fatores de proteção⁴:

- Estatinas, aspirina, metformina.
- Fatores dietéticos (carne branca, vegetais, vitamina E, café).
- Atividade física.

IV. Patologia do carcinoma hepatocelular:

- **Classificação histológica (OMS 2018):**
 - Carcinoma hepatocelular (clássico)
 - Carcinoma hepatocelular fibrolamelar
 - Carcinoma hepatocelular de células claras
 - Carcinoma hepatocelular cromóforo
- **Grau de diferenciação celular de Edmonson e Steiner, 1954.**
 - **Grau I:** É o tipo mais bem diferenciado e consiste em células tumorais com o modelo trabecular.
 - **Grau II:** As células tumorais são muito semelhantes às células hepáticas normais, porém com nucléolos maiores, mais hipercrômicos, com citoplasma abundante e mais acidófilo.
 - **Grau III:** Os nucléolos são maiores e mais hipercrômicos do que no grau II. Células tumorais gigantes e numerosas.
 - **Grau IV:** As células tumorais são pouco diferenciadas. O nucléolo ocupa quase toda a célula e é muito hipercrômico.

V: Manifestações clínicas:

- Frequentemente assintomático.
- Dor abdominal, perda de peso, saciedade precoce, massa palpável em hipocôndrio direito.
- Sinais clínicos de cirrose hepática: ascite, encefalopatia, icterícia, varizes de esôfago.
- Síndrome paraneoplásica: hipoglicemia, eritrocitose, diarreia, febre, hipercalcemia.

VI: Rastreamento⁵:

- Todos os pacientes cirróticos, portadores de hepatite B crônica ou com fatores de risco genéticos:
 - USG de abdome a cada 6 meses com ou sem dosagem de alfafeto proteína (AFP).
- Diretrizes de nódulos hepáticos em pacientes com alto risco para HCC submetidos a rastreamento:
 - Nódulo < 1cm na USG = USG 3/3 meses por 2 anos.
 - Nódulo > 1cm na USG = TC ou RM de abdome contrastadas.
 - Nódulo > 1cm em TC ou RM de abdome com características próprias compatíveis com HCC (LI-RADS 5) o diagnóstico de HCC está firmado.
 - Nódulos > 1cm atípicos pela TC e RM (LI-RADS M ou 4) = biópsia.
- Em pacientes sem cirrose pode-se utilizar RM contrastada com contraste hepatobiliar específico para realização de diagnóstico diferenciais.
- Biópsia negativa = USG 3/3 meses.
- AFP elevado sem nódulo hepático = Acompanhamento

VII. Diagnóstico por imagem:

Os critérios diagnósticos na TC de multifase ou na RNM multifase (com contraste gadolínio) incluem:

- Nódulo hepático >1cm em fígado cirrótico e captação precoce do contraste na fase arterial;
- Presença de *washout* não-periférico
- Presença de cápsula.

Outros achados na RNM que podem sugerir HCC são: hiperintensidade na fase T2, restrição de difusão e aumento de gordura intratumoral.

O diagnóstico de HCC não pode ser feito pela imagem em paciente sem cirrose e nestes casos a biópsia é recomendada.

Os nódulos hepáticos com mais de 1cm devem ser classificados pelo sistema LI-RADS⁶ (*Liver Imaging Reporting and Data System*).

Probabilidade do nódulo hepático ser HCC baseado na classificação LI-RADS:

- LI-RADS 1 (nódulo definitivamente benigno): 0%
- LI-RADS 2 (nódulo provavelmente benigno): 11%
- LI-RADS 3 (nódulo intermediário): 33%
- LI-RADS 4 (nódulo provavelmente HCC): 80%
- LI-RADS 5 (HCC): 96%
- LI-RADS M (nódulo maligno, não definitivamente HCC): 42% de ser HCC e 57% de ser tumor metastático

VIII. Exames de estadiamento:

- RM abdome total com contraste;
- TC de tórax com contraste;
- Cintilografia óssea (em pacientes com sintomas ósseos e/ou nos candidatos a transplante hepático);
- Endoscopia digestiva alta;
- Hemograma, bioquímica hepática (bilirrubinas, aminotransferases, fosfatase alcalina), tempo de protrombina, albumina, ureia, creatinina, DHL, AFP, Ca 19-9, CEA, sorologias para hepatites B e C.

IX: Estadiamento TNM (AJCC 2017)⁷

- TX: tumor primário não pode ser avaliado.
- T0: sem evidência de tumor primário.
- T1: tumor solitário < ou = 2 cm ou > 2 cm sem invasão vascular.
T1a: Tumor solitário < 2 cm
T1b: Tumor solitário > 2 cm sem invasão vascular
- T2: tumor solitário > 2 cm com invasão vascular ou múltiplos tumores, nenhum > 5 cm.
- T3: múltiplos tumores, pelo menos um > 5 cm.
- T4: Tumor solitário ou múltiplos tumores de qualquer tamanho, envolvendo ramo principal da veia porta ou veia hepática ou tumor com invasão direta de outros órgãos adjacentes (exceto vesícula biliar) ou perfuração do peritônio visceral.

- NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0: ausência de metástases em linfonodos regionais.
- N1: presença de metástases em linfonodos regionais.
- M0: ausência de metástases à distância.
- M1: metástases à distância.

X. Agrupamento TNM:

Estadio	TNM
IA	T1aN0M0
IB	T1bN0M0
II	T2N0M0
IIIA	T3N0M0
IIIB	T4N0M0
IVA	qqTN1M0
IVB	qqTqqNM1

XI. Avaliação do prognóstico:

- **Escore MELD:**

- $MELD = 0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10$ e arredondar para valor inteiro:
 - Caso os valores de laboratório sejam menores que 1, arredondar para 1,0.
 - A creatinina poderá ter valor máximo de 4,0, caso seja maior que 4,0 considerar 4,0.
 - Caso realize diálise, mais de duas vezes por semana, o valor da creatinina automaticamente se torna 4,0.

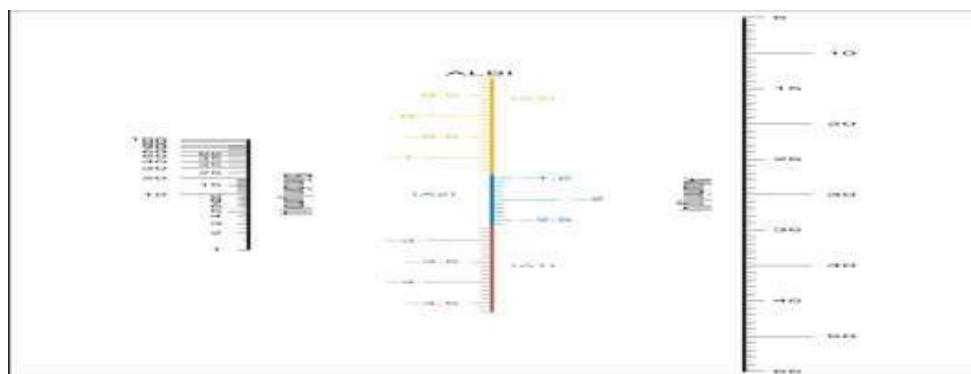
- **CLIP**

Escore	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfologia do tumor	Unifocal e < 50% de comprometimento fígado	Multinodular e < 50% de comprometimento fígado	>50% comprometimento do fígado
AFP	< 400 ng/dl	≥400 ng/dl	
Trombose de veia porta	Não	Sim	

Sobrevida de acordo com CLIP score: 0: 42,5 meses; 1: 32 meses; 2: 16,5 meses; 3: 4,5 meses; 4: 2,5 meses; 5 ou mais: 1 mês.

- ALBI

Nomograma abaixo. Escore correlacionado com sobrevida, risco de recidiva e insuficiência hepática pós hepatectomia.



- **Classificação de Barcelona (BCLC)¹⁰: Critérios com importante papel na definição de condutas em pacientes com HCC, sobretudo com maior utilidade prática do que os agrupamentos TNM.**

Estádio	PS	Tamanho	Child-Pugh
0	0	Único <2cm	A
A1	0	Único <5cm	A (BT normal s/ HP)
A2	0	Único <5cm	A (BT normal c/ HP)
A3	0	Único <5cm	A (BT aumentada c/ HP)
A4	0	3 nódulos <3cm	A-B
B	0	Multinodular	A-B
C	1-2	IV ou DEH	A-B
D	3-4	Qualquer	C

IV= invasão vascular, DEH= disseminação extra-hepática, BT= bilirrubina, HP= hipertensão portal

- **Fatores anatomopatológicos de mau prognóstico:**

- Nódulo satélite.
- Micro invasão vascular.
- Grau III/IV de Edmonson.

XII. Tratamento:

1. Doença ressecável localizada – BCLC 0, A

a) Ressecção cirúrgica:¹¹

- Pacientes não cirróticos ou cirróticos com MELD < 10 e Child A sem hipertensão portal (avaliado pelo: gradiente portocava ou por métodos indiretos como plaquetopenia, esplenomegalia e varizes de esôfago).
- Reserva hepática adequada (volume remanescente entre 40 e 50% se presença de cirrose e 30% em fígado não cirrótico).
- Cirurgias:
 - T1= Segmentectomia.
 - T2=Hemi-hepatectomia ou hemi-hepatectomia estendida.
- Objetivar margem cirúrgica negativa.

Não há indicação para tratamento adjuvante pós ressecção com sorafenib (estudo fase III negativo, STORM trial)¹².

Estudo chinês fase III em pacientes com HCC ressecados com invasão microvascular randomizados para QT intra-arterial (FOLFOX 1-2 ciclos) vs observação mostrou benefício em sobrevida livre de doença e sobrevida global, com toxicidade aceitável¹³. Ainda sem dados para população ocidental com essa abordagem.

Em pacientes ressecados ou submetidos a procedimento de radiologia intervencionista de radioablação e que apresentem alto risco de recidiva (tumores pouco diferenciados, invasão vascular macro ou microscópica, com

mais de quatro lesões e principalmente pelo menos uma lesão acima de 5 cm), consideramos oferecer tratamento adjuvante com bevacizumabe e atezolizumabe, baseado em estudo fase 3 apresentado na ASCO annual meeting em 2023 com vantagem de sobrevida livre de doença¹³.

- **Atezolizumabe 1200 mg IV + Bevacizumabe 15 mg/Kg IV a cada 21 dias, por 17 ciclos** (paciente antes de iniciar o tratamento deve ter instigação e tratamento de possíveis varizes esofágicas com a finalidade de diminuir o risco de sangramento digestivo alto pelo uso do anti-angiogênico).

b) **Transplante hepático:**¹⁵

- BCLC Estadio 0 ou A.

Pacientes cirróticos selecionados pelos critérios de Milão (nódulo único de até 5cm ou até 3 nódulos de até 3cm).

- Sem sinais de doença extra-hepática ou invasão macro vascular.

- Sobrevida livre de doença em 5 anos: 70-80%.

c) **Tratamento local:**

- BCLC Estadio A ou B - Pacientes com doença localizada e não elegíveis às opções cirúrgicas.

- Opções de tratamento pré-transplante ou pré ressecção cirúrgica.

○ Ablação por radiofrequência ou micro-ondas (<3cm)^{1, 10}.

○ Ablação por alcoolização (<3cm).¹⁷

○ IRE (Eletroporação irreversível).¹⁰

○ Quimioembolização (contraindicado: bilirrubina >3, trombose de veia porta).¹⁷

○ TARE (Radioembolização trans-arterial).¹⁰

- Após procedimento de ablação considerar tratamento adjuvante com atezolizumabe + bevcizumabe conforme descrito no tratamento cirúrgico;¹³

- Após quimioembolização o estudo Emerald 1 apresentado na ASCO GI de 2024 demonstrou benefício de sobrevida livre de progressão naqueles pacientes que receberam durvalumabe + bevacizumabe até progressão em relação a quem realizou apenas a TACE, aguardamos amadurecimento dos dados e publicação do estudo para avaliarmos a indicação de rotina, uma vez que não está totalmente esclarecido o benefício dessa estratégia em estudos com desenhos semelhantes utilizando inibidores de tirosina multiquinase antiangiogênicos^{18, 19, 20, 21,22.}

2. Doença localmente avançada, não elegíveis para cirurgia - BCLC Estadio B.

Obs.: o algoritmo BCLC não considera o potencial valor de ressecção para pacientes que não preenchem seus critérios de elegibilidade, incluindo alguns pacientes com tumores grandes ou múltiplos nódulos ou invasão macrovascular limitada, que podem se beneficiar de cirurgia quando bem selecionados em discussões multidisciplinares.

a) Quimioembolização:²³

- Indicado no tumor irresssecável e restrito ao fígado.
- Função hepática preservada e fluxo normal da veia porta.
- O procedimento deve ser restrito a um lobo hepático por sessão, separados por 45-60 dias.
- O tratamento é repetido até desaparecimento completo do fluxo das lesões tumorais
- Quimioterápico utilizado:

Doxorrubicina 50-100mg.

Cisplatina 50-75mg

- Tratamento adjuvante: Ler considerações do tópico anterior (tratamento local).

b) Considerar opção:

- Radioterapia estereotóxica fracionada²⁴ (1-3 lesões, com mínima doença extra-hepática).

- Radioembolização trans-arterial com Y90.

O consenso Asia-Pacífico de 2019 considera inelegíveis para TACE, sugerindo tratamento sistêmico os seguintes casos²⁵:

- Doença multinodular confluyente ou mal diferenciada ou com alterações sarcomatoides após TACE (porém geralmente biópsias não são realizadas para preencher estes critérios).

- Além do critério “up-to-seven” (especialmente multilobar): soma do tamanho do maior tumor em cm com o número de tumores ≤ 7 .

- Escore ALBI ≥ 2 .

3. Doença localmente avançada, elegíveis para cirurgia - BCLC Estadio B.

Após tratamento, avaliar condições de ressecção ou transplante. ³⁸

a. Terapia locorregional.

- Quimioembolização²³ (1ª opção).

b. Terapia Sistêmica (Alternativa).

- Vale salientar, que a doença locorregional irresssecável, em pacientes BCLC B ou C, pode ser manejada com tratamento semelhante ao da metastática conforme descrito a seguir;^{26, 38}.

c. Considerar opção:

- Radioterapia estereotóxica fracionada²⁴ (1-3 lesões, com mínima doença extra-hepática)

4. Doença Metastática - BCLC estadio B com contraindicação ou progressão à terapia local ou BCLC estadio C.

Todos os casos devem ser discutidos em Tumor Board, sobretudo se locorregional irresssecável;³⁸

○ 1ª linha:

- Atezolizumabe, 1.200 mg EV, a cada três semanas associado a bevacizumabe, 15 mg/kg EV, a cada 3 semanas (preferível, por maior sobrevida global, taxa de resposta, melhor perfil de toxicidade e qualidade de vida).³¹
- Tremelimumabe 300mg dose única associado a durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas.³⁷
- Nivolumabe 1mg/Kg +Ipilimumabe 3 mg/Kg IV a cada 3 semanas, por 4 ciclos seguido de manutenção com Nivolumabe 480 mg IV a cada 4 semanas até progressão de doença ou toxicidade limitante (estudo ainda não publicado e sem aprovação para essa indicação no Brasil).³⁹

Em pacientes não candidatos a imunoterapia:

- Lenvatinibe, 12 mg/dia (peso > 60 kg) ou 8 mg/dia (peso < 60 kg) até sinais evidentes de progressão clínica (Não inferior ao sorafenibe e com melhor perfil de toxicidade. Alternativa para quem tem contraindicação a imunoterapia).³²
- Sorafenibe 400mg 2x dia, uso contínuo, até progressão de doença ou toxicidade²⁶

○ 2ª linha:

- Regorafenibe, 160 mg, 1x/dia, do D1 ao D21, a cada 4 semanas ou cabozantinibe, 60 mg, 1x/dia.^{33,36}

- Nivolumabe, 1 mg/kg associado a ipilimumabe, 3mg/kg, a cada 3 semanas, por 4 doses, seguido de manutenção com nivolumabe, 240 mg EV, a cada 2 semanas (para os que não receberam imunoterapia em 1ª linha).³⁴
- Alternativas:
 - Ramucirumabe, 8 mg/kg, a cada 2 semanas (apenas para pacientes com alfafetoproteína > 200).³⁵
 - Doxorrubicina 75mg/m² IV a cada 21 dias²⁷
 - Capecitabina 1000mg/m² VO D1-14 a cada 21 dias²⁸
 - FOLFOX - Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² em 46 h a cada 15 dias²⁹
 - GEMOX- Gencitabina, 1.000 mg/m² D1, oxaliplatina 100mg/m² D2, a cada 15 dias³⁰

5. Tratamento paliativo - BCLC Estadio D.

Suporte clínico e tratamento sintomático.

XIII. Seguimento após tratamento curativo:⁴

6. Nos primeiros 3 anos:TC ou RM abdome e pelve a cada 3 meses.
7. No 4º e 5º ano:TC ou RM abdome e pelve a cada 6 meses.
8. Após o 5º ano:TC ou RM abdome e pelve anualmente.

XIV. Reativação viral (Hepatite B)

- Comum em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.
- Solicitar HBsAg e Anti-HBs antes de terapia imunossupressora ou imunoterapia.
- Reativação = Aumento de 10x da carga viral basal e aumento 3x transaminases.
- Profilaxia: Lamivudina, tenofovir, adenovir ou entecavir.

XV. Referências:

1. SIEGEL RL, MILLER KD, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin, volume 74, issue 1, p.12-49.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL 2022.: Flama, 2020a.
3. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Globocan 2022. Disponível em <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
4. SCHWARTZ JM, CARITHERS RL, MD. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma. UpToDate 2024. Acessado em julho/2024.
5. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary cancer. V.2.2024. Disponível em: <http://www.nccn.org>.
6. MARRERO JA, KULIK LM, CI SIRLIN, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, 2018; Vol. 68, No. 2.
7. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
8. PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, et. al. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. Br J Surg. 1973; 60:646.
9. 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; 56:918-28.
10. REIG M, FORNER A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification: The 2022 update. J Hepatol 2022; 76:681–693.
11. LLOVET JM, FOSTER J, BRUIX J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999; 30:1434–40.

12. BRUIX J, TAKAYAMA T et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 16(13):1344-54.
13. KUDO M, CHEN M, et al. Efficacy, safety and patient reported outcomes (PROs) from the phase III IMbrave050 trial of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of disease recurrence following resection or ablation. *J Clin Oncol*. 2023 41(16): suppl 4002.
14. LI S, MEI J, CHENG Y et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusional chemotherapy (HAIC) with FOLFOX to improve outcomes of patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A prospective multicenter, phase 3, randomized, controlled clinical trial. Abst 4013, ASCO meeting 2022.
15. MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693–9.
16. LAU WY, LAI EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009; 249:20–25.
17. KOTOH K, SAKAI H, SAKAMOTO S, et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:194–8.
18. LENCIONI R, KUDO M, ERINJERI J, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular eligible for embolization. *J Clin Oncol* 2024, 42 (suppl 3; abstr LBA432).
19. PARK J-W, KIM YJ, KIM DY, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. *Jornal of Hepatology* 2019; 70: 684-691.

20. KUDO M, UESHIMA K, IKEDA M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut* 2020; 69: 1492-1501.
21. 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): 117-127.
22. FAN W, ZHU B, CHEN S, et al. Survival in patients with recurrent intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Sorafenib plus TACE vs TACE alone randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2024; Published online June 20,
23. LLOVET JM, REAL MI, MONTANA X, For the Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734–9.
24. FACCIUTO ME, SINGH MK, ROCHON C et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol*. 2012 105(7):692-8.
25. KUDO M, HAN KH et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*. 2020;9(3):245.
26. LLOVET, J.M., RICCI, S, et al, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359:378–390.
27. WINIEYEO, TONY S. MOK, BENNY ZEE et al. A Randomized Phase III Study of Doxorubicin Versus Cisplatin/Interferon α - 2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 97 (20): 1532-1538.

28. PATT YZ, HASSAN MM, AGUAYO A, NOOKA AK, Lozano RD, Curley SA, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gall bladder carcinoma. *Cancer*. 2004;101(3):578-86.
29. LICCIONI A, REIG M, BRUIX J et al. FOLFOX-4 vs. doxorubicin for hepatocellular carcinoma: could a negative result be accepted as positive? *J Hepatol*. 2014; 61(1):164-5.
30. SAMY LOUAFI, VALE'RIE BOIGE, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*. 2007;109(7): 1384–90
31. FINN RS, QIN S, IKEDA M, GALLE PR, DUCREUX M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020 14;382(20):1894–905.
32. KUDO M, FINN RS, QIN S, HAN K-H, IKEDA K, PISCAGLIA F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018 Mar;391(10126):1163–73.
33. BRUIX J, QIN S, MERLE P, GRANITO A, HUANG Y-H, BODOKY G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 Jan;389(10064):56–66.
34. YAU T, KANG Y-K, KIM T-Y, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib. The CheckMate 040 Randomized Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (11) e204564.
35. ZHU AX, KANG Y-K, YEN C-J, FINN RS, GALLE PR, LLOVET JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Feb;20(2):282–96.

36. ABOU-ALFA GK et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018 5;379(1):54-63.
37. ABOU-ALFA GK et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022; 1(8).
38. TREVISANI F, VITALE A, KUDO M, et al. Merits and boundaries of the BCLC staging and treatment algorithm: Learning from the past to improve the future with a novel proposal. *Journal of hepatology* 2024; 80:661-669.
39. GALLE PR, DECAENS T, KUDO M, et al. Nivolumab (NIVO) plus Ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from Checkmate 9DW. *J Clin Oncol* 2024; 42(17) suppl LBA 4008.

Tumor Estromal do Trato Gastrointestinal (GIST)

I. Epidemiologia

- Corresponde a 1% dos tumores gastrointestinais.¹
- Nos EUA são estimados 7 a 8 casos por milhão de habitantes/ano.²
- No Brasil não há dados específicos sobre incidência.
- Média de idade é de 63 anos.²
- O sítio primário mais frequente é o estômago (60%), seguido do intestino delgado (25%), reto (5%) e esôfago (<3%).²

II. Fatores de risco⁶

- Maioria são esporádicos.
- GIST familiar.
- Neurofibromatose tipo I.
- Síndrome de Carney.

III. Alterações genéticas:³

- Mutação do KIT (80%).
- Localização no exon 11 (70%).
- Localização no exon 9 (13%).
- Localização no exon 13 (4%)
- Localização no exon 17 (4%).
- Mutação do PDGFR (15%) (Localizados nos éxons 18,12,14).
- Mutação do BRAF (5%)

IV. Patologia:

- Morfologia:²
 - Células tipo Splinder (70%).
 - Células tipo Epitelióide (20%).
 - Células tipo misto (10%).

É fundamental a análise do número de mitoses por 50 campos de grande aumento.

- Imunohistoquímica:²
 - KIT (CD117): Positivo em 95%.
 - CD34: Positivo em 70%.
 - DOG-1: Positivo em 95%.
 - PKC-h: Positivo em 70%.
 - S100: Positivo em 5%

V. Manifestações clínicas:²

- Maioria assintomático (sintomas variam de acordo com localização e tamanho).
- Saciedade precoce, distensão abdominal.
- 1/3 já são metastáticos ao diagnóstico (mais comum: hepática e peritoneal).

V. Diagnóstico:²

- Geralmente diagnosticados incidentalmente.
- Tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve.
- Biópsia por ultrassonografia (USG) endoscópica (não é necessária para lesão suspeita e ressecável).
- Evitar biopsia percutânea pelo risco de contaminação do trajeto.

VI. Exames de estadiamento

- TC ou ressonância magnética (RM) de abdome e pelve.
- TC de tórax.
- No tumor inicial de esôfago, estômago ou reto considerar USG endoscópico.
- Estadiamento intraoperatório nos pacientes submetidos à ressecção curativa.
- Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) na doença localmente avançada ou irresssecável.

VII. Estadiamento TNM – AJCC 2017⁴:

- T1: Tumor de até 2cm
- T2: Tumor de 2,1 a 5cm
- T3: Tumor de 5,1 a 10cm
- T4: Tumor maior que 10cm

- N0: Sem evidência de metástase linfonodal
- N1: Presença de metástase linfonodal

- M0: Sem evidência de metástase a distância
- M1: Presença de metástase a distância

- G1 (Baixo grau): índice mitótico (IM) $\leq$ 5 mitoses por 50 CGA
- G2 (Alto grau): índice mitótico (IM) $>$ 5 mitoses por 50 CGA

VIII. Agrupamento:⁴

- Tumores gástricos e do omento.
 - IA: T1-2N0M0 e G1.
 - IB: T3N0M0 e G1.
 - II: T1-2N0M0 e G2 ou T4N0M0 e G1.
 - IIIA: T3N0M0 e G2.
 - IIIB: T4N0M0 e G2.
 - IV: qqTN1M0 e qqIM ou qqTqqNM1 e qqIM.

- Tumores nas demais localidades
 - I: T1-2N0M0 e G1.
 - II: T3N0M0 e G1.
 - IIIA: T1N0M0 e G2 ou T4N0M0 e G1.
 - IIIB: T2-4N0M0 eIM2.
 - IV: qqTN1M0 e qqIM ou qqTqqNM1 e qqIM.

IX. Estratificação de risco:

Critérios de Joensuu 2008⁵

Grupo de risco	Tamanho (cm)	Atividade mitótica	Sítio primário
Muito baixo	<2	≤ 5	Qualquer
Baixo	2,1 – 5	≤ 5	Qualquer
Intermediário	2,1 - 5	≥ 5	Gástrico
	≤ 5	6 - 10	Qualquer
	5,1 - 10	≤ 5	Gástrico
Alto	Qualquer	Qualquer	Ruptura tumoral
	> 10	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	> 10	Qualquer
	> 5	> 5	Qualquer
	< 5	> 5	Não gástrico
	5,1 - 10	≤ 5	Não gástrico

- Outros fatores de pior prognóstico:

- Mutação do KIT (exón 9).
- Margem comprometida.

- Taxa de SLR em 5 anos:⁵

- Muito baixo risco 100%
- Baixo risco 94%
- Risco intermediário 86%
- Alto risco 26%

X. Tratamento:

Doença localizada ressecável

- **Observação**³²

- Em tumores de estômago < 2 cm, assintomáticos e com avaliação por USG endoscópica favorável (ausência de características de risco alto: borda extraluminal irregular, espaços císticos, focos ecogênicos e padrão ecográfico heterogêneo), a monitorização por US endoscópica pode ser recomendada em centros de referência.

- **Cirurgia:**

- Ressecção cirúrgica completa com margens negativas.⁶
- Ressecção em cunha ou ressecção segmentar é suficiente na maioria dos casos (evitar ruptura da pseudocápsula tumoral).
- Raramente ressecção multivisceral será necessária.
- Avaliação histológica por congelação incluindo as margens de ressecção.
- Não há necessidade de linfadenectomia locorregional, considerar em wild-type GISTs deficientes em SDH (Succinato desidrogenase).^{7,8}

- **Tratamento Adjuvante:**

- Todos os pacientes candidatos à terapia sistêmica devem ser submetidos a análise molecular do tumor.
- Alto risco de recorrência:⁹
 - Imatinibe 400mg VO 1 x dia por 3 anos.
- Risco intermediário de recorrência.¹⁰
 - Individualizar o uso do Imatinibe (benefício em sobrevida livre de doença é menor).
 - Opção: Imatinibe 400mg VO 1x dia por 1 ano.
- Baixo risco de recorrência.¹⁰
 - Observação.

OBS1: Tratamento adjuvante não é recomendado em pacientes com GISTs com mutação D842V do PDGFR-alfa (mutação de resistência ao imatinibe) e discutir observação naqueles com GISTs wild-type.^{11, 12}

OBS2: Considerar dobrar dose do imatinibe em pacientes com mutação do KIT éxon 9, extrapolando os dados de doença metastática.^{11, 12}

Doença localmente avançada

- **Tratamento neoadjuvante:**

- Indicados em pacientes com doença localmente avançada potencialmente ressecável.
- Ressecção cirúrgica de alta complexidade ou morbidade.
- Imatinibe 400mg VO 1 x dia até máxima resposta ou tumor tornar-se ressecável.^{13,14}
- Tempo máximo de neoadjuvância de 12 meses.
- Avaliação de resposta com PET CT.
- Considerar dobrar dose do imatinibe em pacientes com mutação do KIT éxon 9, extrapolando os dados de doença metastática.^{11, 12}
- Para portadores de mutação de PDGFR-alfa em éxon 18 (incluindo a mutação D842V), considerar tratamento neoadjuvante com avapritinibe, 300 mg VO/dia, se disponível.³²

- **Cirurgia:**

- Cirurgia nos mesmos moldes da doença localizada ressecável.¹⁵

- **Tratamento adjuvante pós neoadjuvância e ressecção total:**

- Imatinibe 400mg VO 1x dia até concluir 3 anos.¹⁴

Doença Metastática:

Tratamento de primeira linha:

- Imatinibe 400mg VO 1x dia até progressão de doença ou intolerância.¹⁶
- Se exón 9 mutado:
 - Imatinibe 800mg VO 1x dia até progressão de doença ou intolerância ^{17,18}
- Mutação de PDGFR-alfa em éxon 18 (incluindo a mutação D842V):
 - Avapritinibe, 300 mg VO/dia, até progressão (se disponível). ²⁷
- Se metástases potencialmente ressecáveis:¹⁹
 - Imatinibe 400mg VO 1x dia até resposta máxima.
 - Ressecção cirúrgica das lesões.
 - Manter imatinibe 400mg VO 1x dia até 3 anos de tratamento.
- GIST *wild-type* e deficiência de SDH, considerar:
 - sunitinibe, 50 mg VO/dia (preferencialmente em jejum), por 4 semanas, a cada 6 semanas, ou 37,5 mg/dia VO contínuo;³³
 - ou regorafenibe, 160 mg VO/dia, por 3 semanas, a cada 4 semanas.³⁴
- Fusões do gene NTRK, considerar:³⁵
 - larotrectinibe, 100 mg VO, 2x/dia.
- Se doença metastática com progressão focal com imatinibe 400mg²⁰
 - Imatinibe 800mg VO 1x dia até resposta máxima.
 - Se resposta clínica realizar a ressecção cirúrgica da lesão.
 - Manter Imatinibe 800mg VO 1 x dia até nova progressão.

Doença refratária

- **Pacientes refratários ao Imatinibe:**

- Imatinibe 800mg VO 1x dia.²¹
- Sunitinibe 50mg VO 1x dia por 4 semanas a cada 6 semanas.²²
- Sunitinibe 37,5mg VO 1x dia contínuo.
- Ripretinibe 150 mg VO/dia, se disponível.³⁶

- **Pacientes refratários ao Imatinibe e Sunitinibe**

- Regorafenibe 160mg 1x dia por 3 semanas a cada 4 semanas (tratamento de preferência)⁴¹
- Nilotinibe 400mg VO 12/12 h uso contínuo²⁴
- Dasatinibe 70mg VO 12/12 h uso contínuo²⁵

- **Quarta linha de tratamento:**

- Ripretinibe, 150mg VO/dia, até progressão (tratamento de preferência, se disponível);²⁸
- Nilotinibe 400mg VO 12/12 h uso contínuo;²⁴
- Sorafenibe, 400 mg VO (em jejum ou com alimentos pouco gordurosos), de 12/12 h;³⁷
- Pazopanibe, 800 mg VO/dia;³⁸
- Cabozantinibe, 60 mg VO/dia;³⁹
- Avapritinibe, 300mg VO/dia, até progressão (se disponível);²⁷
- Pimitepibe, 160 mg VO/dia, por 5 dias consecutivos, seguidos de um descanso de 2 dias, se disponível.⁴⁰

XI. Critérios de resposta:

- RECIST não deve ser aplicado.
- Usar os critérios de Choi por TC ou PET CT.

XII. Critérios de CHOI²⁶

Resposta completa	Desaparecimento de todas as lesões
Resposta parcial	Redução da dimensão $\geq 10\%$ ou Redução da densidade $\geq 15\%$
Doença estável	Sem critérios de RC, RP ou PD
Progressão de doença	Aumento das dimensões $\geq 10\%$ Sem variação da densidade Sem nova lesão Aumento ou surgimento de nódulos intramurais

XII. Seguimento:²

- Exame físico 3/3 meses por 2 anos, depois 6/6 meses até o 5º ano, depois anualmente.
- TC de abdome e pelve 6/6 meses por 5 anos, depois anualmente.

XIII. Referências:

1. MA GL, MURPHY JD, MARTINEZ ME, SICKLICK JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:298.
2. Jeffrey MORGAN, Chandrajit P RAUT. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. Uptodate 2024. Disponível em: www.uptodate.com/online
3. A HOEBEN, P SCHOFFSKI, M DEBIEC-RYCHTER. Clinical implications of mutational analysis in gastrointestinal stromal tumours. *British Journal of Cancer* 2008, 98:684 – 688.
4. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.
5. RUTKOWSKI P1, BYLINA E, WOZNIAK A et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour – the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):890-896.
6. DEMATTEO RP, LEWIS JL, LEUNG D, MUDAN SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
7. JOENSUU H, HOHENBERGER P, CORLESS CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013; 14;382(9896):973-983.
8. SOALPATROS A, BOIKOS MD, ALBERTO S, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGRFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the Nacional institutes of Health Gastrintestinal Stroomal Tumor Clinic. *Jama Oncol*. 2016; 2(7):922-8.
9. JOENSUU H, ERIKSSON M, SUNDBY Hall K, et al. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. *JAMA*. 2012; 307:1265-1272.

10. RONALD P. DEMATTEO, Karla V. BALLMAN, CRISTINA R. ANTONESCU et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet*. 2009; 28: 373(9669): 1097–1104.
11. CORLESS CL, BALLMAN KV, ANTONESCU CR, et al. Pathologic and Molecular Features Correlate With Long-Term Outcome After Therapy of Resected Primary GI Stromal Tumor: The ACOSOG Z9001 Trail. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15):1563-70.
12. MAKI RG, BLAY J-Y, DEMETRI G, et al. Key Issues in the Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: An Expert Discussion. *The Oncologist* 2015. 20:823-30.
13. EISENBERG, B.L., HARRIS, J., BLANKE, C.D., DEMETRI, G.D., Heinrich, M.C., Watson, J.C. et al, Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J. Surg. Oncol* 2009; 99:42–47.
14. BLESIIUS, A., CASSIER, P.A., BERTUCCI, F., FAYETTE, J., RAY-COQUARD, I., BUI, B. et al, Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer* 2011; 11:72.
15. TIELEN, R., VERHOEF, C., VAN COEVORDEN, F., GELDERBLUM, H., Sleijfer, S., Hartgrink, H.H. et al, Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2013; 39:150–155.
16. GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR META-ANALYSIS GROUP. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1247–1253.

17. BENJAMIN, R.S., RANKIN, C., FLETCHER, C., BLANKE, C., Von Mehren, M., Maki, R. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1-1-2003;22 (Abstract 3272).
18. VERWEIJ, J., CASALI, P.G., ZALCBERG, J. et al, Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet.* 2004; 364:1127–1134.
19. RAUT, C.P., 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; 24:2325–2331.
20. GRONCHI, A., FIORE, M., MISELLI, F. et al, Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg.* 2007; 245:341–346.
21. ZALCBERG, J.R., VERWEIJ, J., CASALI, P.G. et al, Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer.* 2005; 41:1751–1757.
22. DEMETRI, G.D., VAN OOSTEROM, A.T., GARRETT, C.R. et al, Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006; 368:1329–1338.
24. REICHARDT, P, BLAY, JY, GELDERBLOM, H et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1680–1687.
25. J. TRENT et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *ASCO Annual Meeting Abstract* 2011.

26. CHOI H, CHARNSANGAVEJ C, FARIA S, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25:1753-1759
27. HEINRICH MC, JONES RL, VON MEHREN M, BAUER S, KANG Y-K, SCHOFFSKI P, et al. Clinical activity of avapritinib in $\geq$ fourth-line (4L+) and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 May 20;37(15_suppl):11022–11022. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11022.
28. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):923. Epub 2020 Jun 5.
29. MOHAMMADI M, GELDERBLOM H. Systemic therapy of advanced/metastatic gastrointestinal stromal tumors: an update on progress beyond imatinib, sunitinib, and regorafenib. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Feb;30(2):143-152. doi: 10.1080/13543784.2021.1857363. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33252274.
30. HUANG WK, et al. Systemic Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumor: Current Standards and Emerging Challenges. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Sep;23(9):1303-1319. doi: 10.1007/s11864-022-00996-8. Epub 2022 Aug
31. Paul S Sepe, William R Brugge; A Guide for Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Cell Tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;6(6):363-71. doi: 10.1038/nrgastro.2009.43. Epub 2009 Apr 14.
32. Jones, RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumors: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer* 2021; 145:132-142.

33. 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.
34. Javier Martin-Broto, Claudia Valverde, Nadia Hindi, et al. REGISTRI: Regorafenib in first-line of KIT/PDGFRA wild type metastatic GIST: a collaborative Spanish (GEIS), Italian (ISG) and French Sarcoma Group (FSG) phase II trial. *Mol Cancer.* 2023 Aug 9;22(1):127. doi: 10.1186/s12943-023-01832-9.
35. Alexander Drilon, Theodore W Laetsch, Shivaani Kummar, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-739.
36. Bauer S, Jones RL, Blay JY, et al. Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3918. Epub 2022 Aug 10.
37. Kindler H, Campbell NP, Wroblewski K, et al. Final results of a University of Chicago phase II consortium trial of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM)- and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST) (abstract). Data presented at the 2011 ASCO GI Cancers Symposium, January 20-22, San Francisco, CA. Resumo disponível online em https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.10009 (Acessado em Julho 16, 2024).
38. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):632. Epub 2016 Apr 5.

39. Schöffski P, Mir O, Kasper B, et al. Activity and safety of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour after treatment with imatinib and sunitinib: European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II trial 1317 'CaboGIST'. *Eur J Cancer*. 2020; 134:62. Epub 2020 May 26.
40. Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, et al. Pimipib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2022;33(9):959. Epub 2022 Jun 8.
41. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295. Epub 2012 Nov 22.

Tumores Neuroendócrinos

I. Definição e epidemiologia

- Família de neoplasias de origem neuroectodérmica ou de células pluripotentes, caracterizadas pela presença de grânulos neurosecretores. ¹
- Grupo heterogêneo que difere no comportamento biológico, na aparência histológica e na resposta ao tratamento. ¹
- Estão distribuídos amplamente por todo o corpo. ¹
- A incidência anual nos Estados Unidos é de aproximadamente 3.56 a cada 100.000 habitantes. ²
- Podem estar associados a síndromes hereditárias como NEM -1, Von Hippel Lindau, neurofibromatose¹, esclerose tuberosa.
- Fatores de risco são pouco compreendidos. ³
- O termo tumor neuroendócrino não deve ser usado como sinônimo de tumor carcinóide. ¹

II. Patologia⁴

- Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: caracterizam-se por um padrão sólido, trabecular, giriforme ou glandular, com núcleos razoavelmente uniformes, cromatina sal e pimenta e citoplasma finamente granuloso. Apresentam crescimento lento e baixo potencial de metástases.⁴
- Tumores neuroendócrinos mal-diferenciados: são carcinomas de alto grau que se assemelham a pequenas células ou carcinoma neuroendócrino de células grandes do pulmão. São frequentemente associados a um curso clínico rápido.⁴
- Informações requeridas no histopatológico:⁵
 - Sítio anatômico do tumor;
 - Diagnóstico;
 - Grau;
 - Ki67 e taxa mitótica;
 - Tamanho do tumor;
 - Presença de doença multicêntrica;
 - Presença de invasão vascular;
 - Presença de invasão perineural;
 - Presença de componentes não neuroendócrinos;
 - Número de linfonodos comprometidos;
 - Status da margem;
 - Estadiamento TNM.
- Imunohistoquímica⁵
 - Marcadores específicos incluem cromogranina A, sinaptofisina e CD56 (Este último o menos específico);
 - Marcadores que auxiliam na definição do sítio de origem: TTF-1 (pulmão), CDX-2 (intestino ou pâncreas), Isl1 e PAX8 (pâncreas e reto).

III. Classificação histológica dos tumores neuroendócrinos (OMS 2019)⁶

Diferenciação	Grau	Contagem mitótica* Ki-67 (%)	OMS 2019
Bem diferenciado	1	< 2 <3	TNE grau 1
Bem diferenciado	2	2-20 3-20	TNE grau 2
Bem diferenciado	3	> 20 > 20	TNE grau 3
Pobremente diferenciado	3	> 20 > 20	Carcinoma neuroendócrino, pequenas células.
Pobremente diferenciado	3	> 20 > 20	Carcinoma neuroendócrino grandes células.
MINEN*	VARIÁVEL		

- Neoplasia mista neuroendócrina e não neuroendócrina
- A classificação de tumor neuroendócrino de pulmão e timo costuma variar em relação aos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, não inclui avaliação do Ki67 e envolve avaliação de necrose.⁶

IV. Quadro clínico⁷

- Podem ser divididos em funcionantes e não funcionantes.
- Funcionantes: sinais e sintomas associados a hormônios ou neurotransmissores secretados. Podem ser produtos não específicos, como histamina, hormônio antidiurético ou peptídeo relacionado ao paratormônio, ou relativamente específicos para certos tipos de neoplasia, como glucagon, gastrina, insulina e VIP (peptídeo intestinal vasoativo).
- Os tumores carcinoides clássicos tendem a produzir principalmente serotonina (síndrome carcinoide).
- A síndrome carcinoide clássica caracteriza-se por diarreia, rubor facial (*flushing*), taquicardia, broncoespasmo e pelagra.
- Insulinomas: usualmente benignos, causam sintomas de hipoglicemia e são caracterizados por glicemia < 40 mg/dL, insulina sérica > 6 UI/mL, peptídeo C > 0,2 mmol/L, pró-insulina > 5 UI/mL e teste de jejum prolongado por 72 h positivo em 99% das vezes.
- Gastrinomas: usualmente malignos, causam hipergastrinemia com úlceras pépticas em locais diversos, dor abdominal ou retroesternal e diarreia (síndrome de Zollinger-Ellison). São caracterizados por pH gástrico < 2, gastrina sérica > 10 vezes o nível normal e teste da secretina positivo (elevação). Embora originados no duodeno (56%), podem localizar-se também no pâncreas (37%), no fígado (6%) e no ovário (1%).
- Glucagonomas: são raros e usualmente malignos; podem ser assintomáticos, mas normalmente causam eritema migratório necrolítico.
- VIPomas: são muito raros, causam diarreia secretória severa (cólera pancreática ou síndrome de Werner-Morisson), hipocalcemia, acloridria, acidose metabólica e *flushing*. São tumores de localização pancreática em 90% dos casos.
- Somatostatinomas: poucos casos associados a esteatorreia e colelitíase foram relatados na literatura. Usualmente malignos.
- Não funcionantes: secretam peptídeos ou neurotransmissores não ativos, como polipeptídeo pancreático.

V. Classificação dos tumores neuroendócrinos quanto a origem embriológica⁸

- Foregut (Intestino proximal): tumores brônquicos, gástricos, duodenais, pancreáticos e de vesícula biliar.
- Midgut (Intestino médio): tumores do intestino delgado, apêndice e cólon ascendente.
- Hindgut (Intestino distal): tumores do cólon transverso, descendente, sigmoide e reto.

VI. Avaliação diagnóstica⁹

- Avaliação bioquímica pode auxiliar no manejo diagnóstico inicial, particularmente se sintomas de hiperprodução hormonal. Por exemplo: avaliação de secreção de serotonina pela dosagem de 5-HIAA urinário.
- Cromogranina A pode auxiliar como marcador tumoral em pacientes com tumor não funcionante, mas não deve ser usada isoladamente para o acompanhamento destes pacientes, pela sua baixa especificidade e alta variabilidade pelo uso de medicações.
- Pacientes com suspeita de tumor neuroendócrino devem ser avaliados com exames de imagem para definição de sítio primário e extensão da doença.
- TC e RM são amplamente utilizadas.
- Se metástases hepáticas preferir RM ou TC multifásica em função da hipervascularização de muitos tumores neuroendócrinos.
- Se disponível, PET-CT com Gálio 68 deve fazer parte da avaliação, já que pode modificar estadiamento em 20% dos casos e é de extremo valor na avaliação de tumores neuroendócrinos de sítio primário desconhecido.¹⁰
- Na indisponibilidade do PET-CT com Gálio68, pode ser utilizado o Octreoscan.
- O exame por PET-TC com fluordesoxiglicose (FDG) tem valor limitado em tumores e carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados, mas demonstra, em geral, forte captação em carcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados, sendo melhor que o octreoscan nesses pacientes.¹¹

- Outros exames necessários variam conforme o sítio primário: colonoscopia, endoscopia digestiva alta, cápsula endoscópica, ultrassom endoscópico, broncoscopia.
- Solicitar ecocardiograma nos pacientes com síndrome carcinóide.
- Acrescentar exames de avaliação de hiperparatireoidismo – cálcio e fósforo séricos e PTH, pela associação de Neoplasia Endócrina Múltipla.

VII. Estadiamento – TNM (AJCC 2017)¹³

Varia conforme sítio primário:

- Estômago:
 - Tumor primário (T).
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - Tis: *in situ* ou displasia (< 0.5 mm confinado a mucosa).
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 1 cm de tamanho.
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 1 cm de tamanho.
 - T3 tumor invade subserosa.
 - T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral ou tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.
 - Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
 - Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

- Duodeno, ampola de Vater:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 1 cm de tamanho (tumores duodenais) e tumor < ou = 1 cm e confinado dentro do esfíncter de Oddi (tumores ampulares).
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 1 cm de tamanho (duodenal) e tumor invade a submucosa ou muscular própria duodenal através do esfíncter ou é > 1 cm (ampular).
 - T3 tumor invade o pâncreas ou tecido adiposo peripancreático.
 - T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral (serosa) ou outros órgãos ou estruturas adjacentes.
 - Linfonodos Regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
 - Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE de estômago, duodeno e ampola de Vater

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

- Jejuno e íleo
 - Tumor primário (T).
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - Tis: *in situ* ou displasia (< 0.5 mm confinado a mucosa).
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 1 cm de tamanho.
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 1 cm de tamanho.
 - T3 tumor invade subserosa.
 - T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral ou tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.
 - Linfonodos Regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em < 12 linfonodos regionais.
 - N2 Massa mesentérica grande (>2 cm) e/ou extenso comprometimento linfonodal (>12), principalmente aqueles que envolvem vasos mesentéricos superiores.

- Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE de jejuno e íleo

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1-2M0
IV	qqTqqNM1

- Cólon e reto:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 Tumor invade lâmina própria ou submucosa, < 2 cm de tamanho.
 - T1a Tumor < 1 cm
 - T1b Tumor de 1 a 2 cm
 - T2 tumor invade muscular própria ou > 2 cm com invasão da lâmina própria ou submucosa.
 - T3 tumor invade subserosa.
 - T4 tumor penetra a superfície do peritônio visceral ou tumor aderido a outros órgãos ou estruturas.

- Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.

- Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE cólon e reto

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T2N0M0
IIB	T3N0M0
IIIA	T4N0M0
IIIB	qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

- Pâncreas:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 tumor limitado ao pâncreas ou < 2 cm.
 - T2 tumor limitado ao pâncreas ou 2-4 cm.
 - T3 tumor limitado ao pâncreas > 4 cm ou tumor invade duodeno ou ducto biliar
 - T4 tumor invade órgãos adjacentes (estômago, baço, cólon, adrenal) ou parede de grandes vasos (tronco celíaco ou artéria mesentérica superior)
 - Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
 - Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE pâncreas

Estadio	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

- Apêndice:
 - Tumor primário (T):
 - TX tumor primário não pode ser avaliado.
 - T0 sem evidência de tumor primário.
 - T1 Tumor ≤ 2 cm de tamanho.
 - T2 tumor ≥ 2 cm e $<$ ou $= 4$ cm.
 - T3 tumor > 4 cm ou com invasão de subserosa ou envolvimento do mesoapêndice.
 - T4 tumor perfura peritônio ou invade outros órgãos ou estruturas adjacentes (excluindo extensão mural direta para subserosa do intestino adjacente) como parede abdominal ou músculo esquelético.
 - Linfonodos regionais (N):
 - Nx Linfonodos não podem ser avaliados.
 - N0 Ausência de linfonodos comprometidos.
 - N1 Metástases em linfonodos regionais.
 - Metástases à distância (M):
 - M0: Sem metástase à distância.
 - M1: Metástase à distância.
 - M1a: Metástase limitadas ao fígado.
 - M1b: Metástases em pelo menos um sítio extra-hepático.
 - M1c: Metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Agrupamento para TNE do apêndice

Estadio	TNM
I	T1N0M0
II	T2-3N0M0
III	T4N0M0 qqTN1M0
IV	qqTqqNM1

VIII. Tratamento

- RESSECÇÃO CIRÚRGICA DOENÇA LOCALIZADA^{13,14}
 - A extensão da ressecção cirúrgica depende do sítio primário e do tamanho tumoral.¹³
 - Cirurgia conservadora pode ser considerada em casos de tumores bem diferenciados de pâncreas, pequenos (< 2 cm) ou insulinomas periféricos em que seja possível enucleação.¹³
 - Tumores neuroendócrinos de pâncreas com extensão entre 01-02 cm tem pequeno, mas considerável risco de metástases linfonodais. Assim, a dissecação linfonodal deve ser associada nestes casos.¹³
 - Se tumores > 02 cm, funcionantes ou mal diferenciados indicar cirurgia mais agressiva. Se primário de cabeça de pâncreas, a indicação é de duodenopancreatectomia (Cirurgia de Whipple). Se tumores de corpo e cauda, tratar com pancreatectomia distal e esplenectomia. Se insulinoma benigno, pode ser considerada preservação do baço.¹³
 - Ressecção de neuroendócrinos gastrointestinais devem incluir dissecação de linfonodos regionais.
 - Ressecção de doença linfonodal recorrente, metástase a distância isolada e doença locorregional irresssecável borderline deve ser discutida individualmente em reunião multidisciplinar.¹⁴
 - Colecistectomia é recomendada quando cirurgia para tumores neuroendócrinos for realizada, pois pacientes em uso de terapia com análogos de somatostatina a longo prazo podem desenvolver sintomas biliares e colecistite.
 - Terapia com análogos de somatostatina parenteral deve ser realizada antes da indução anestésica em casos de tumores neuroendócrinos funcionantes para prevenção de crise carcinoide.
 - Em casos de tumores gástricos < 01 cm, de baixo grau e superficiais pode ser considerada ressecção endoscópica.
 - Não há dados que apoiem tratamento adjuvante nesses pacientes.

- DOENÇA METASTÁTICA RESSECÁVEL

- A ressecção completa de metástases hepáticas tem intuito curativo e deve ser reservada para tumores ressecáveis, com boa reserva hepática.
- Nos tumores neuroendócrinos pancreáticos, a ressecção de doença hepática pode trazer alívio de sintomas e ganho de sobrevida global.

15

- DOENÇA IRRESSECÁVEL ASSINTOMÁTICA

- O tratamento deve ser individualizado para cada paciente, podendo ser considerada conduta expectante em casos de pacientes sem sinais de doença consumptiva, com doença estável e baixa carga tumoral.
- Se optado por tratamento inicial, considerar análogos de somatostatina. São opções: ^{15,17}
Lanreotide, 120 mg, via SC, mensal.¹⁹
Octeotride LAR, 30 mg, via IM, mensal.¹⁸

- DOENÇA IRRESSECÁVEL SINTOMÁTICA

- Se tumores funcionantes, recomendamos uso de análogos de somatostatina.^{18,19}
- São opções:
Lanreotida autogel, 90 mg SC, a cada 4 semanas.
Octeotride, 100 mcg SC, 3×/dia, ajustando a dose de acordo com sintomas até dose máxima diária de 1.500 mcg SC. Após cerca de 2 semanas do uso de octreotida de ação curta, iniciar tratamento com octreotida LAR, 20 mg IM, 1×/mês, mantendo a dose de octreotida de ação curta por mais 2 semanas até a formulação octreotida LAR atingir nível terapêutico.
Caso persistam os sintomas, escalonar dose de lanreotida autogel para 120 mg SC, a cada 4 semanas, ou octreotida LAR para 30 mg ou 40 mg IM, 1×/ mês.
Ondansetrona se diarreia refratária a análogos da somatostatina.²⁰

Em casos de risco de crise carcinoide após manipulação tumoral e excessiva liberação de serotonina:²¹

- Dose extra de octreotida, 50 mcg/h EV BIC, 12 h antes, durante e por 48 h após o procedimento.
- Em situações emergenciais, deve-se aplicar octeotride, 500 mcg SC, 1 a 2 h antes do procedimento.

- DOENÇA IRRESSECÁVEL PREDOMINANTEMENTE HEPÁTICA.

- Considerar embolização hepática sem quimioterapia (QT) ou radioembolização com ítrio-90 (Y-90) em pacientes com boa função hepática.^{22, 23}
- Transplante hepático deve ser discutido para pacientes jovens, sem nenhuma evidência de doença extra-hepática e com tumores de histologia bem diferenciada.^{24, 25}
- Critérios de seleção para transplante hepático:²⁵(European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2012 e os critérios de Milão de 2007).
 - Tumores bem diferenciados (Ki-67 < 10%).
 - Idade < 55 anos.
 - Doença estável por pelo menos 6 meses antes do transplante.
 - < 50% de envolvimento hepático.

- TUMOR NEUROENDÓCRINO PANCREÁTICO E DOENÇA PREDOMINANTEMENTE EXTRA- HEPÁTICA.

- Em casos de pacientes que não necessitem de elevadas taxas de resposta (doença indolente, baixa carga tumoral).^{28,29}
- Everolimus 10 mg VO ao dia²⁴
- Sunitinibe 37,5 mg VO ao dia.²⁵
- Considerar Lenvatinib 24mg VO ao dia após progressão a Sunitinib.

26

- Considerar lutécio radioativo (177-Lu-octreotato) para aqueles com octreoscan ou PET-TC Gálio-68 positivo.²⁷
- Em casos de pacientes que necessitam de elevadas taxas de resposta.
 - Capecitabina, 750 mg/m² VO 2×/dia, do D1 ao D14, com temozolomida, 200 mg/m² VO, do D10 ao D14, a cada 4 semanas.³¹
 - XELOX (capecitabina, 2.000 mg/m² VO, divididos em duas tomadas a cada 12 h, por 14 dias, e oxaliplatina, 130 mg/m² EV, no D1, repetidos a cada 3 semanas).³²
 - Se paciente com baixo status performance é possível também considerar:
 - Dacarbazina como agente único, 1.000 mg/m² EV, a cada 3 semanas.³³
 - Em pacientes com octreoscan ou PET-TC com Gálio-68 positivo, considerar lutécio radioativo (177-Lu-octreotato).³⁴
- TUMOR NEUROENDÓCRINO NÃO PANCREÁTICO E DOENÇA PREDOMINANTEMENTE EXTRA- HEPÁTICA.
 - Everolimo, 10 mg VO/dia, em combinação com lanreotida autogel, 90 mg SC, a cada 4 semanas ou octreotide LAR 20 a 30 mg IM, mensalmente.³⁵
 - Em pacientes com octreoscan ou PET-TC com Gálio-68 positivo, considerar lutécio radioativo (177-Lu-octreotato).³⁶
 - TUMOR NEUROENDÓCRINO POUCO DIFERENCIADO (PEQUENAS CÉLULAS E GRANDES CÉLULAS) RESSECÁVEL
 - Cisplatina, 25 mg/m² EV, nos D1 a D3, e etoposídeo, 100 mg/m² EV, também D1 a D3, a cada 21 dias, por 4 a 6 ciclos adjuvante.³⁸

- TUMOR NEUROENDÓCRINO POUCO DIFERENCIADO (PEQUENAS CÉLULAS E GRANDES CÉLULAS) IRRESSECÁVEL/METASTÁTICO.
 - Em doença localizada, considerar radioquimioterapia concomitante conforme câncer de pulmão pequenas células.³⁸
 - Em doença não localizada:
 - Cisplatina 30 mg/m² EV, nos D1 e D8, e irinotecano, 60 mg/m² EV, em 90 min, nos D1 e D8, a cada 21 dias.³⁸
 - Cisplatina 25 mg/m² EV, nos D1 a D3, e etoposídeo, 100 mg/m² EV, também D1 a D3, a cada 21 dias.³⁸
 - 2ª Linha:
 - Para paciente que não realizaram Irinotecano, uma opção é o regime FOLFIRI (Irinotecano, folinato, 5-FU).
 - Nivolumabe 480 mg (dose fixa a cada 4 semanas) + Ipilimumabe 1 mg/Kg a cada seis semanas.³⁹
- TUMOR NEUROENDÓCRINO METASTÁTICO GRAUS 1 E 2 NÃO PANCREÁTICO OU PULMONAR.
 - Everolimus 10mg via oral, contínuo (tratamento prévio permitido*).

37

- SÍNDROMES GENÉTICAS ASSOCIADAS A TUMORES NEUROENDÓCRINOS.

Síndrome	Gene/proteína envolvida	Apresentação clínica
NEM 1	MEN 1	Adenoma de pituitária, hiperplasia de paratireoide, TNE, adenoma de adrenal.
Von Hippel Lindau	VHL	Hemangioblastoma de SNC e retina, carcinoma de células claras renais, feocromocitoma, adenoma adrenal, TNE.
Neurofibromatose	NF 1	Neurofibromatose, manchas café com leite, glioma de nervo ótico, TNE.
Esclerose Tuberosa	TSC1/TSC2	Hamartomas em múltiplos órgãos, TNE.

XII. Referências

1. KALTSAS GA, BESSER GM, GROSSMAN AB/The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
2. DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3:133542.
3. HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, MILLER D, BISHOP K, ALTEKRUSE SF, KOSARY CL, YU M, RUHL J, TATALOVICH Z, MARIOTTO A, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Aggregated WithState, Total US (1969-2012) <Katrina/RitaPopulation Adjustment>*. Bethesda, MD:National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, CancerStatistics Branch; 2015; underlying mortality data provided by National Center forHealth Statistics 2015.
- 5.KIM SJ, KIM JW, OH DY, HAN SW, LEE SH, KIM DW, IM SA, KIM TY, HEO DS, BANG YJ *Am. J Clin Oncol.* 2012 Dec;35(6):549-56. doi: 10.1097/COC.0b013e31821dee0f/Clinical course of neuroendocrine tumors with different origins (the pancreas, gastrointestinal tract, and lung).
6. Digestive System Tumours – WHO Classification of Tumours, 2019. 5th Edition, Volume 1.

7. TRAVIS WD, BRAMBILIA E, MULLER- HERMELING HK, HERRIS CC. World Health Organization Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004.

8. JENSON RT, NORTON JA. Carcinoid tumors and carcinoide syndrome. In: DEVITA, HELLMAN S. Cancer: principle and practice of oncology, vol 02.

9. VASSILIKI L. TSIKITIS¹, Betsy C. WERTHEIM, Marlon A. GUERRERO. Trends of Incidence and Survival of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors in the United States: A Seer Analysis. Journal of Cancer 2012; 3: 292-302. doi: 10.7150/jca.4502.

10. YANG X, YANG Y, LI Z, et al. Diagnostic value of circulation cromogranin for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. Plos One 2015; 10(4): e0124884. doi: 10.1371/journal.pone.0124884.

11. ILHAN H¹, FENDLER WP, CYRAN CC, SPITZWEG C, AUERNHAMMER CJ, GILDEHAUS FJ, BARTENSTEIN P, ANGELE MK, HAUG AR Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. Ann Surg Oncol. 2015 Jan;22(1):164-71. doi: 10.1245/s10434-014-3981-2. Epub 2014 Sep 5.

12. SUNDIN A¹, ERIKSSON B, BERGSTRÖM M, et al. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. Ann N Y Acad Sci; 1014:246-57, 2004.

13. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer New York, Inc.

14. SAUND MS, AL NATOUR RH, SHARMA AM, et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcionoids. Ann Surg Onco, 2011.

15. YUAN CH, WANG J, Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):244-9.
16. LESURTEL M, NAGORNEY DM, MAZZAFERO D, et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practices recommendations. *HPB (Oxford)*; 17 (1):17-22, 2015.
17. OBERG K, NORHEIM I, THEODORSSON E. treatment of malignant midgut carcinoid tumours with a long-acting somatostatin analogue octreotide. *acta oncol*; 30(4):503, 1991.
18. MATTHEW H. KULKE, M.D., AND ROBERT J. MAYER, M.D. REVIEW ARTICLE, Carcinoid Tumors. *N Engl J Med*; 340:858-868, 1999.
19. ANJA RINKE, HANS-HELGE MU'LLER, CARMEN SCHADE-BRITTINGER, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind. Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656-4663. © 2009 by American Society of Clinical Oncology.
20. MARTYN E. CAPLIN, D.M., MARIANNE PAVEL, et al., Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors CLARINET Study Group, *N Engl j Med* 371;3, 2014.
21. KELLIE A. TAYLOR, PHARM.D., M.P.H. CAROL A. et al. Ondansetron for Diarrhea Associated with Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 368;20, 2013.

22. R. C. ROY, R. F. CARTER AND P. D. WRIGHT /Somatostatin, anaesthesia, and the carcinoid syndrome Peri-operative administration of a somatostatin analogue to suppress carcinoid tumour activity, *Anaesthesia*, Volume 42, pages 627-632, 1987.
23. SANJAY GUPTA, MARCELLA M. JOHNSON, M.S. et al. Hepatic Arterial Embolization and Chemoembolization for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors Variables Affecting Response Rates and Survival, *Cancer* October 15, 2005 / Volume 104 / Number 8/2005 American Cancer Society.
24. PHILIPPE RUSZNIEWSKI, PHILIPPE ROUGIER, T ALAIN ROCHE, et al. Hepatic Arterial Chemoembolization in Patients with Liver Metastases of Endocrine Tumors. A Prospective Phase I1 Study in 24 Patients/ **Cancer** April 15, 1993, Volume 71, No. 8.
25. DOUSSET B, SAINT-MARC O, PITRE J, et al. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. 20(7):908-14; 1996.
26. CAPDEVILA J, FAZIO N, LOPEZ C, TEULÉ A, 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 Jul 10;39(20):2304-2312. doi: 10.1200/JCO.20.03368. Epub 2021 May 4. PMID: 33945297.

27. STROSBERG JR, CAPLIN ME, KUNZ PL, et al. NETTER-1 investigators. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6. Epub 2021 Nov 15. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2): e59. PMID: 34793718.
28. LANG H, M, OLDHAFFER KJ, WEIMANN A, et al. Liver Transplantation for Metastatic Neuroendocrine Tumors/ *Annals of Surgery* Vol. 225, No. 4, 347-354 © 1997 Lippincott-Raven Publishers.
29. YAO JC, SHAH MH, ITO T, et al. For the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group/ Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors/ *N Engl J Med* 364;6 nejm.org february 10, 2011.
30. RAYMOND E, DAHAN L, RAOUL J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors/ *N Engl J Med* 364;6 nejm.org february 10, 2011.
31. STROSBERG JR, FINE RL, CHOI J, et al. First-Line Chemotherapy With Capecitabine and Temozolomide in Patients With Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas / *Cancer*, January 15, 2011.
32. BAJETTA E, CATENA L, PROCOPIO G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours. *Cancer Chemother Pharmacol.* 59(5):637-42, 2007.

33. RAMANATHAN K, CNAAN A, HAHN RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282/ Annals of Oncology 12: 1139-1143. 2001. © 2001 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.
34. KWEKKEBOOM DJ, DE HERDER WW, KAM BL, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu -DOTA 0 , Tyr 3] Octtreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. J Clin Oncol. 26:2124-30, 2008.
35. PAVEL ME, HAINSWORTH JD, BAUDIN E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet, 2011 Dec 10;378(9808):2005-12. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X. Epub 2011 Nov 25.
36. STROSBERG J, EL-HADDAD G, WOLIN E. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. ;376(2):125-135, 2017.
37. STROSBERG JR, COPPOLA D, KLIMSTRA DS, et al. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Poorly Differentiated (High-Grade) Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas. Pancreas. 39 (6):799-800, 2010.
38. PIJLS-JOHANNESMA M, DE RUYSSCHER D, VANSTEEENKISTE, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Treat Rev; 33(5): 461-73, 2007.

39. PATEL SP, OTHU M, KURXROCK R, et al. A Phase II Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Non-Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res; 26(10): 2290-96, 2020.

Abordagem agnóstica e tumores do TGI

I. Introdução ¹

- O tratamento do câncer classicamente é realizado por meio de cirurgia, radioterapia e quimioterapia citotóxica não específica. A escolha do tratamento era baseada no conhecimento sobre comportamento biológico e resposta a determinada classe de quimioterápicos ou a combinação de drogas.
- Com o avanço nos estudos e maior acesso a testes de NGS e plataformas de sequenciamento, surgiu um novo tipo de tratamento oncológico que usa terapia direcionada a alterações gênicas independentemente do sítio primário da doença.
- Esse tipo de abordagem é denominado de tratamento tumor-agnóstico: são exemplos uso de imunoterapia em tumores MSI-high, com alto TMB (>10 mutações por megabase no foundation one) e a terapia com os inibidores de tirosina quinase larotrectinibe e entrectinibe para as doenças com mutação do NTRK.

II. Instabilidade de microssatélites ^{2, 3}

- O mismatch repair é um mecanismo de reparo aos danos contra o DNA, que ocorrem constantemente. Ele ocorre mediante a ação de enzimas como MLH1, PSM2, MSH2 e MSH6. Quando ocorre perda da expressão de enzimas de reparo há correlação bastante alta com MSI-high. Primeira pode ser diagnosticada por imunohistoquímica enquanto a segunda pode ser identificada por NGS ou PCR.
- Opções de tratamento:
- Pembrolizumabe 200mg EV a cada 3 semanas ou 400mg a cada 6 semanas (2a linha em colorretal e não colorretal e 1a linha em colorretal); ^{4,5}
- Para colorretal há a possibilidade de nivolumabe 240mg a cada 2 semanas ou 480 a cada 4 semanas ou a combinação de nivolumabe 3mg/kg+ipilimumabe 1mg/kg a cada 21 dias por 04 ciclos seguridade nivolumabe 240 ou 480mg (2a e 1a linha colorretal); ^{6,7,}

III. Alta carga mutacional (TMB) ⁸

- Algumas mutações presentes na célula do câncer possuem a capacidade de expressar neoantígenos, proteínas que podem ser processadas pelo MHC (complexo maior de histocompatibilidade) e de serem expressas na superfície celular. Esse processo facilita sua identificação pelos linfócitos T. Por tanto quanto maior o TMB (tumor mutacional burden), maior a capacidade de ativar linfócitos T e maior a chance de resposta a inibidores de checkpoint. ⁹
- Pode ser diagnosticado a partir de sequenciamento do exoma completo (WES), mas atualmente é identificada em painéis de sequenciamento dirigido de NGS. O TMB tem menos peso na decisão sobre imunoterapia, quando comparado a MSI-High, entretanto se enquanto melhor evidencia para tratamento agnóstico quando seu valor maior ou igual a 10 mutações por megabase pela plataforma Foundationone®. ⁹
- Pembrolizumabe 200mg EV a cada 3 semanas ou 400mg a cada 6 semanas (2a linha em colorretal, canal anal, vias biliares, carcinoma neuroendócrino etc; ⁵

IV. Fusão do NTRK ¹⁰

- Os NTRK 1, 2 e 3 (neurotrophic receptor tyrosine kinase) são genes responsáveis pela codificação das tropomyosin receptor kinase A, B, C e D. Estas têm função na iniciação da organogênese, na proliferação celular, diferenciação e morte celular programada. Processo que ocorre em células neuronais e em outros tipos celulares por meio das vias RAS/MAP/ERK, PCL-g e PI3K. ¹⁰
- Fusões do NTRK podem ser diagnosticadas pelo método de NGS, FISH e RT-PCR. A imunohistoquímica pode ser utilizada como método de rastreio, com sensibilidade de 97% e especificidade de 98%: se positiva confirmar com um dos métodos citados acima. ¹⁰
- No Brasil, é aprovado pela ANVISA o larotrectinibe 100mg, por via oral, duas vezes por dias; ¹¹

V. Mutação do BRAF V600E ^{12, 13}

- A mutação do BRAF V600E, ocorre no códon V600 pela substituição de valina por ácido glutâmico (V600E), determina ativação constitutiva da cascata de MEK e ERK.
- O diagnóstico pode ser feito com RT-PCR ou NGS;
- Recomendação é baseada em coortes de diferentes estudos que incluíram trato biliar, intestino delgado e GIST em linha subsequente: dabrafenibe 150mg 2x/dia+trametinibe 2mg 1x/dia. ¹³

V. Mutação do HER2 ¹⁴

- O DESTINY-PanTumor01 é estudo de fase II que avaliou 102 pacientes previamente tratados. Foram excluídos câncer de pulmão HER-2 mutado, além de tumores de mama, estômago ou junção gastroesofágica HER-2 positivos (IHQ 3+ ou 2+/FISH positivo). Foram razoavelmente bem representados colorretal (n=20), vias biliares (n=19) e esôfago-gástrico (n=9).
- O diagnóstico pode ser feito com NGS;
- Recomendação: Trastuzumabe-deruxtecan 5,4mg/kg EV, a cada 3 semanas, em linha subsequente.

VI. Referências.

1. Yan and Zhang Cancer Commun: Precision medicine becomes reality—tumor type-agnostic therapy. (2018) 38:6 <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0274-3>
2. Zhao et al. Journal of Hematology & Oncology (2019): Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/ PD-L1 immunotherapy efficacy. 12:54 <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>.
3. The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 13, No. 3, May 2011 Copyright © 2011 American Society for Investigative Pathology and the Association for Molecular Pathology. Quality Assessment and Correlation of Microsatellite Instability and Immunohistochemical Markers among Population- and Clinic-Based Colorectal Tumors. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2010.12.004
4. J Clin Oncol 38:11-19. © 2019 by American Society of Clinical Oncology: Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164.
5. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):929-938. doi: 10.1016/j.ann onc.2022.05.519.
6. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):510. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30638-1]. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191. doi:10.1016/S1470-2045(17)30422-9;

7. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1052-1060. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.008

8. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):992-1000. doi:10.1200/JCO.18.01042.

9. Joseph D. Szustakowski, George Green, William J. Geese, Kim Zerba, Han Chang; Abstract 5528: Evaluation of tumor mutation burden as a biomarker for immune checkpoint inhibitor efficacy: A calibration study of whole exome sequencing with FoundationOne®. *Cancer Res* 1 July 2018; 78 (13_Supplement): 5528. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-5528>.

10. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731-747. doi:10.1038/s41571-018-0113-0.

11. 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):731-739. doi:10.1056/NEJMoa1714448.

12. Peyssonnaud C, Eychène A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biol Cell.* 2001;93(1-2):53-62. doi:10.1016/s0248-4900(01)01125-x.

13. Adashek JJ, Menta AK, Reddy NK, Desai AP, Roszik J, Subbiah V. Tissue-Agnostic Activity of BRAF plus MEK Inhibitor in BRAF V600-Mutant Tumors. *Mol Cancer Ther.* 2022;21(6):871-878. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0950.

14. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):47-58. doi:10.1200/JCO.23.02005.