

PORTARIA Nº 600, DE 26 DE JUNHO DE 2012

**Aprova as Diretrizes Diagnósticas e
Terapêuticas do Câncer de Pulmão.**

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das suas atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o câncer de pulmão no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS No 28, de 25 de agosto de 2010; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Pulmão.

§ 1º - As Diretrizes, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral do carcinoma de pulmão, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a cientificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizado para o tratamento do carcinoma de pulmão.

§ 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA

CARCINOMA DE PULMÃO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA Foi realizada em 16/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para câncer de pulmão no adulto: (systematic review [ti] OR metaanalysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR Cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol

assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt])) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR

inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR mainoutcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications

[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] R treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment

[pt]). Entre 749 referências encontradas, as 480 mais recentes (últimos cinco anos) foram revisadas e identificaram-se 96 estudos clínicos e meta-análises elegíveis; e não foram incluídos 112 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 106 revisões narrativas ou estudos opinativos, 110 artigos sobre doenças ou condições clínicas fora do escopo destas Diretrizes, 29 relatos de diretrizes internacionais de tratamento, 22 textos sobre produtos sem registro na ANVISA e 5 estudos farmacoeconômicos de outros países.

2. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável em todo o mundo, pois, em 90% dos casos diagnosticados, está associado ao tabagismo. Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países

desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. No Brasil, entre 2005-2009, foi o tipo de câncer que mais fez vítimas entre os homens e foi o segundo mais letal entre as mulheres[1-3].

O fator de risco mais importante para ocorrência do câncer de pulmão é o tabagismo. Fumantes têm o risco decuplicado de desenvolver a doença, em relação aos não fumantes, risco que está relacionado à quantidade de cigarros consumida, duração do hábito e idade em que iniciou o tabagismo. A cessação do tabagismo a qualquer tempo resulta na diminuição do risco de desenvolver câncer de pulmão. O tabagismo passivo, exposição ambiental ao gás radônio e exposição ocupacional prévia à mineração de amianto constituem fatores de risco adicionais para a doença[3]. Estas Diretrizes compreendem a conduta terapêutica geral

para o câncer de pulmão, compreendendo os seguintes tipos histológicos: carcinoma de pequenas células, carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, carcinoma adenoescamoso e carcinoma indiferenciado, classificados para fins terapêuticos e prognósticos em dois grupos: o carcinoma de pequenas células (CPPC) e os carcinomas de células não pequenas (CPCNP). A história natural de neoplasias como o carcinoma pleomórfico ou sarcomatoide, carcinoma mucoepidermoide e carcinoma adenocístico é pouco conhecida, e as modalidades terapêuticas aqui recomendadas são aplicáveis a estas doenças, a critério médico. Os tumores carcinoides constituem um grupo de doenças à parte, enquadrados para fins terapêuticos, entre os cânceres neuroendócrinos[3a].

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. A extensão da doença nos casos de câncer de pulmão de pequenas

células é classificada para fins terapêuticos em doença localizada e doença extensa. Doença localizada é aquela confinada ao hemitórax de origem, mediastino e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais, passíveis de tratamento por um mesmo campo de irradiação. A presença de derrame pleural ipsilateral enseja prognóstico intermediário entre casos de doença localizada e doença extensa. Doença extensa é aquela disseminada além da fossa supraclavicular ipsilateral, incluindo-se os casos de metástases à distância[4,5].

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica [5a].

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL

DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID)

C34 BRÔNQUIOS E PULMÕES:

C34.0 Brônquio principal, carina, hilo do pulmão;

C34.1 Lobo superior do pulmão, brônquio do lobo superior, língua;

C34.2 Lobo médio do pulmão, brônquio do lobo médio;

C34.3 Lobo inferior do pulmão, brônquio do lobo inferior;

C34.8 Lesão sobreposta do pulmão;

C34.9 Pulmão, bronquíolo, broncogênico - sem outra especificação.

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento), ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. Mesmo para fumantes, não é recomendado o rastreamento radiológico (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de baixa dose) para indivíduos assintomáticos; apesar de resultados promissores verificados no National Lung Screening Trial (NLST), permanecem indefinidas questões como a reprodutibilidade do método de aquisição e leitura das imagens, frequência do exame e população sob risco apropriada para a intervenção no Brasil [6-8].

O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito

após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central[9,10].

Como já mencionado, usa-se agrupar em dois grupos os casos de câncer de pulmão, segundo o tipo histopatológico, para finsterapêuticos e prognósticos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNPC). O

primeiro grupo (15%) corresponde aos casos de carcinoma de pequenas células, doença de evolução clínica mais agressiva, enquanto o segundo grupo (85%) agrega os demais tipos histopatológicos. No entanto, a experiência clínica acumulada com medicamentos antineoplásicos introduzidos na última década para tratamento do CPCNP demonstra que a segurança e eficácia deles podem guardar relação com o subtipo histopatológico e

características moleculares, sendo importante diferenciar, minimamente, os subtipos escamoso e não escamoso do CPCNP, bem como, idealmente, identificar a presença de mutação do receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) nos casos de adenocarcinoma [11,12].

Uma vez obtida a confirmação da malinidade e do tipo histopatológico tumoral, procede-se ao estadiamento clínico por meio de tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome superior, com contraste. A cintilografia óssea com Tecnécio-99m é indicada para doentes com câncer de pulmão de pequenas células e, nos demais casos, quando há queixa de dor óssea. A cintilografia óssea apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de metástases, mas elevada taxa de resultados falso positivos por doenças degenerativas osteoarticulares ou trauma ósseo. Achados anormais à cintilografia devem ser confirmados por outros exames de imagem para se estabelecer o diagnóstico de metástase óssea. A investigação por TC ou ressonância magnética (RM) do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do CPCNP, devendo ser empregada para doentes com câncer de pulmão de pequenas células e, nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no sistema nervoso central[13].

O uso de imagens de fusão entre a TC e a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), ainda que de limitada disponibilidade no país pelo alto custo e complexa logística de suprimento do radiotraçador, quando disponível deve ser empregado no estadiamento clínico inicial. O PET-CT apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de acometimento linfonodal mediastinal e hilar se comparado à TC, permitindo maior acurácia no diagnóstico da doença localizada (estágio I)[14,15]. No entanto, o desempenho do exame é inferior para doentes em áreas endêmicas para tuberculose, pelo que, se há linfonodos mediastinais aumentados à TC (16 mm ou maior), se faz necessária a abordagem cirúrgica complementar, por mediastinoscopia cervical ou toracoscopia, para minimizar a indicação de toracotomias

desnecessárias[5,16,17]. Para o Ministério da Saúde, após estudo de avaliação da Tomografia de Emissão de Pósitrons em aplicações oncológicas, a indicação de PET-CT é para caso de CPCNP potencialmente ressecável, estando em curso um estudo de custo efetividade, como trâmite prévio à sua incorporação como procedimento na Tabela do SUS para a área de oncologia.

5. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1. CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

5.1.1. CIRURGIA

O tratamento cirúrgico não é recomendado para este tipo de neoplasia, pelo seu comportamento biológico de propensão precoce a originar metástases à distância.

Quando este diagnóstico é firmado após uma ressecção cirúrgica pulmonar, o doente deve receber tratamentos sistêmicos complementares compatíveis com o estadiamento da doença. O papel da cirurgia não foi estudado prospectivamente nesta neoplasia, mas doentes operados com tumor localizado lograram melhor prognóstico, em séries históricas, quando comparados aos tratados por radioquimioterapia [18-20].

5.1.2. RADIOTERAPIA

A irradiação torácica aumenta a sobrevida de doentes com câncer de pulmão de pequenas células, sendo costumeiramente indicada. A irradiação craniana com finalidade profilática (25 Gy em 10 frações de 250 cGy) previne a recorrência da doença no sistema nervoso central, sendo indicada para doentes que obtiveram controle da doença torácica, e permite o controle temporário de sintomas de metástases no sistema nervoso central [21,22].

5.1.3. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia aumenta a sobrevida de doentes com câncer de pulmão de pequenas células (CPCP), sendo indicada em associação à radioterapia para doentes com doença localizada (quimioterapia prévia) e isoladamente para doentes com doença avançada ou metastática (quimioterapia paliativa). No entanto, mesmo com a assistência terapêutica integral poucos doentes são curados e a expectativa de sobrevida em 5 anos para doentes com doença limitada e extensa é de 10% e 5%, respectivamente [23]. Nos casos de CPCP inexistente benefício com quimioterapia de manutenção ou com intensificação de dose [24].

O esquema terapêutico, quimioterápico, padrão envolve a associação de derivado da platina (cisplatina ou carboplatina) e etoposídeo. Outros esquemas que produzem resultados similares e toxicidade variável incluem: ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (CAV); ciclofosfamida, doxorubicina e etoposídeo; ciclofosfamida, etoposídeo e vincristina; cisplatina e topotecano; cisplatina e irinotecano; ifosfamida, cisplatina e etoposídeo; carboplatina e paclitaxel; carboplatina e gemcitabina [25-28].

A neoplasia na maioria dos doentes responde inicialmente à quimioterapia, mas recidiva em geral no primeiro ano após o início do tratamento. A chance de resposta à quimioterapia de 2ª linha varia segundo a resposta obtida ao tratamento inicial: doentes responsivos com recidiva 60-90 dias após o término do tratamento inicial (doença sensível) têm maior possibilidade de resposta à quimioterapia de 2ª linha. Doentes responsivos com recidiva dentro de 60-90 dias do término do tratamento inicial (doença refratária) ou que não respondem ou progridem na vigência do tratamento inicial (doença quimiorresistente) apresentam menor chance de benefício à quimioterapia de 2ª linha. O esquema de quimioterapia de 1ª linha pode ser repetido nos casos de "doença sensível", especialmente quando a recidiva ocorre tardiamente (acima de seis meses). Pacientes com "doença refratária" ou "quimiorresistente" raramente logram benefício de quimioterapia paliativa de 2ª

linha; quando indicada, podem ser usados esquemas baseados nos antineoplásicos não utilizadas no tratamento de 1ª linha, em monoterapia ou em associação, sendo maior a experiência clínica acumulada com uso do topotecano ou do esquema CAV [29,30].

5.1.4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Doença localizada:

Quimioterapia sistêmica associada à irradiação torácica, com ou sem irradiação craniana nos casos de resposta clínica completa no pulmão.

Quimioterapia sistêmica, com ou sem irradiação craniana nos casos de resposta clínica completa no pulmão. Ressecção cirúrgica, seguida por quimioterapia sistêmica ou quimioterapia associada à irradiação torácica, com ou sem irradiação craniana, para doentes no estágio I.

Doença extensa:

Quimioterapia sistêmica, com ou sem irradiação craniana nos com resposta clínica completa no pulmão. Radioterapia paliativa torácica ou para metástases cerebrais, epidurais ou ósseas.

5.2. CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAR NÃO PEQUENAS

5.2.1. CIRURGIA

A cirurgia é a modalidade terapêutica com maior potencial curativo para os casos de carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP), nos doentes com doença localizada ao diagnóstico realizada por toracotomia ou toracosopia vídeo-assistida[31,32]. No intra-operatório, o cirurgião optará, dependendo da extensão real do tumor e da necessidade de se preservar a função pulmonar, pela ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia ou mesmo pneumectomia com ressecção das cadeias linfáticas regionais[33]. Enquantonos ensaios clínicos com doentes em estágio I o prognóstico após lobectomia ou uma ressecção menor parece ser similar, dados acumulados da prática clínica sugerem que os resultados oncológicos são inferiores com ressecções em cunha e segmentectomias[34,35]. Em casos selecionados de metástase cerebral isolada, sincrônica ou metacrônica, a ressecção cirúrgica completa da lesão enseja prognóstico mais favorável que o tratamento paliativo exclusivo[36].

5.2.2. RADIOTERAPIA

A radioterapia externa (teleterapia) tem indicação nos casos de CPCNP em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia.

A irradiação ablativa estereotática (83,2 Gy a 146 Gy) é uma modalidade de radioterapia que pode ser indicada para doentes no estágio I que não apresentem condições clínicas para tratamento cirúrgico[37-39].

A irradiação torácica associada à quimioterapia sistêmica promove a cura de uma pequena parcela de doentes com doença localizada inoperável[40,41]. A irradiação craniana profilática não é indicada para casos de CPCNP[42].

Sintomas de progressão locorregional ou de acometimento metastático ósseo ou do sistema nervoso podem ser paliados com a teleterapia; a braquiterapia endoluminal pode ser empregada na palição de sintomas respiratórios, mas não parece conferir vantagem adicional à radioterapia externa [43].

5.2.3. QUIMIOTERAPIA

O esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante do CPCP é associação de cisplatina com o etoposido. A quimioterapia adjuvante confere maior sobrevida para doentes com doença localizada operados[44,45]. Alguns doentes com doença localmente avançada logram benefício com quimioterapia prévia à cirurgia, tratamento associado ou não à radioterapia[46-48]. Em doentes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura, [49-53].

Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento[49]. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamento possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico[54,55]. Em um único ensaio clínico, a adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com carboplatina e paclitaxel promoveu aumento de sobrevida (diferença de 2 meses no tempo mediano de sobrevida) para um subgrupo selecionado de doentes: capacidade funcional 0 ou 1, subtipo histológico não escamoso, sem metástase cerebral, sem hemoptise, e à custa de maior toxicidade[56]. Inexiste evidência de benefício semelhante para a associação de bevacizumabe a outros esquemas de quimioterapia de 1ª linha, e revisões sistemáticas dos estudos de fase III publicados são contraditórias quanto a haver alguma vantagem para tratamentos contendo bevacizumabe[57-59]. A adição de cetuximabe à quimioterapia de 1ª linha com cisplatina e vinorelbina promoveu aumento de sobrevida (diferença de 1,2 meses) para um subgrupo selecionado de doentes (capacidade funcional 0 ou

1, tumores com expressão do receptor para o fator de crescimento epitelial) e à custa de maior toxicidade[60,61]. Apesar de que tal benefício não foi observado com o cetuximabe em associação ao esquema carboplatina e paclitaxel[62], revisões sistemáticas de estudos

controlados de fase II-III sugerem incremento de sobrevida com cetuximabe associado a esquemas contendo cisplatina - diferença de 6% na taxa de sobrevida em 1 ano [63,64]. Há necessidade de corroboração dos resultados de eficácia e segurança das pesquisas clínicas

com bevacizumabe e cetuximabe no tratamento do câncer de pulmão, antes que seu uso possa ser adotado rotineiramente.

A presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) é um fator preditivo de resposta aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR, tais como o erlotinibe e o gefitinibe. Nesta condição, monoterapia com um destes medicamentos é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico[65-68].

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha seja realizada apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod. Inexiste evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo de 2ª ou 3ª linha seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional comprometida (nível igual ou maior que 2 na escala de Zubrod). O esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados, indicando-se preferencialmente medicamentos antineoplásicos em monoterapia[49,69,70]. O início imediato da quimioterapia de 2ª linha após o término da quimioterapia inicial ou "tratamento e manutenção", com erlotinibe ou pemetrexede[71,72], parece conferir vantagem sobre o

mesmo tratamento quando iniciado após a progressão clínica da doença, mas há necessidade de corroboração dos resultados de eficácia iniciais e melhor definição do perfil de doentes que se beneficiariam, antes que esta conduta possa ser generalizada como rotina[73-75].

5.2.4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS POR ESTÁGIO CLÍNICO Estágio 0:

Ressecção cirúrgica conservadora: segmentectomia ou ressecção em cunha.

Estágio I:

Ressecção cirúrgica conservadora: lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha;

Radioterapia torácica radical, para doentes com contraindicação médica para cirurgia.

Estágio II:

Ressecção cirúrgica: pneumectomia, lobectomia ou ressecção segmentar pulmonar;

Radioterapia torácica radical, para doentes com contraindicação médica para cirurgia;

Quimioterapia adjuvante, após a cirurgia; Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica (tumor do ápice pulmonar -

tumor de Pancoast - ou invasão de parede torácica). Estágio IIIA:

Ressecção cirúrgica (T3N1M0): pneumectomia, lobectomia

ou ressecção segmentar pulmonar; Radioterapia torácica radical associada à quimioterapia, para doentes com invasão linfática N2 ou contraindicação médica para cirurgia; Radioterapia torácica radical, para doentes com contra-indicação médica para quimiorradioterapia;

Quimioterapia adjuvante, após cirurgia; Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica (tumor de Pancoast ou invasão de parede torácica). Estágio IIIB, IV e doença recidivada: Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia;

Quimioterapia paliativa; Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana; Radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas; Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.

6. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico sistêmico deve ser feita pelos critérios RECIST, sempre que aplicáveis[76].

6.2. CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de[55,77,78]: Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional; Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2,3 ou 4 da escala de Zubrod; Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia;

Após 6 ciclos de quimioterapia, nos doentes responsivos; A qualquer tempo, na evidência de progressão neoplásica; Falta de aderência ao tratamento; Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento os riscos envolvidos.

7.ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Doentes tratados com intenção curativa devem ser reavaliados quanto a complicações relacionadas aos procedimentos médicos em um prazo de 3-4 meses após o término do tratamento. No seguimento, recomenda-se a realização de consulta médica e exames de imagem (radiografia de tórax ou TC de tórax) a cada 6 meses por 2 anos e, então, anualmente.

Exames laboratoriais, marcadores tumorais, citologia de escarro, broncoscopia e PET-CT não são modalidades recomendadas para fins de acompanhamento pós-tratamento[79]. Doentes que são fumantes devem ser encorajados a abandonar hábito e ser encaminhados para tratamento antitabágico – comportamental e de apoio farmacoterápico.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer de pulmão devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em

Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada. São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do câncer de pulmão:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO

03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado

03.04.02.022-2 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas avançado

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE) – ADULTO

03.04.04.009-6 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia)

03.04.04.010-0 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas (prévia)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) -

ADULTO

03.04.05.017-2 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (adjuvante)

03.04.05.018-0 - Quimioterapia de carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas (adjuvante)

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Atlas de Mortalidade por Câncer. Instituto Nacional de Câncer 2012.

2 - Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar- Apr;61(2):69-90.

3 - Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893- 917.

3a-Novaes FT et al Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008000800009 - nt. J. bras. pneumol. vol.34 no.8 São Paulo Aug. 2008. (Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008000800009)

4 - Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Feb;15(1):4-9.

5 - Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. Cancer Imaging. 2011;11:253-8. 5a-BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.

6 - Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409.

7 - Bach P B. Inconsistencies in findings from the early lungcancer action project studies of lung cancer screening. Journal of theNational Cancer Institute. 2011 Jul 6;103(13):1002-6.

8 - Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. J Thorac Oncol. 2010 Aug;5(8):1233-9.

9 - Vansteenkiste J, Doooms C, De Leyn P. Early stage nonsmall- cell lung cancer: challenges in staging and adjuvant treatment: evidence-based staging. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii189-95.

10 - Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2011 Dec;18(6):e304-10.

11 - Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244-85.

12 - Paech DC, Weston AR, Pavlakakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jan;6(1):55-63.

13 - Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):178S-201S.

14 - Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/ computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and metaanalysis. *J Thorac Oncol*. 2011 Aug;6(8):1350-8.

15 - Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clinical lung cancer*. 2012 Mar;13(2):81-9.

16 - Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim S, et al. 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of nonsmall- cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Nov;36(11):1794- 802.

17 - Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K, Wilson L, McGovern E, et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Jun;6(3):350-3.

18 - Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2009;4:30.

19 - Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1350-7.

20 - Lim E, Belcher E, Yap YK, Nicholson AG, Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol*. 2008 Nov; 3(11): 1267- 71.

21 - Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004 22003-08004 , RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *The lancet oncology*. 2009 May;10(5):467-74.

22 - Herrmann MK, Bloch E, Overbeck T, Koerber , Wolff HA, Hille A, et al. Mediastinal radiotherapy after multidrug chemotherapy and prophylactic cranial irradiation in patients with SCLC--treatment results after long-term follow-up and literature overview. *Cancer Radiother*. 2011 Apr;15(2):81-8.

23 - Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, Agra Varela Y. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009(4):CD001990.

24 - Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2010 Nov;70(2):119-28.

25 - Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(4):CD006849.

26 - Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):75-80.

27 - de Jong WK, Groen HJ, Koolen MG, Biesma B, Willems LN, Kwa HB, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide compared with carboplatin and paclitaxel in patients with extensive disease small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Nov;43(16):2345-50.

28 - Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2011 Dec;5(12):1986- 93.

29 - Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2007 Apr;2(4):348-54.

30 - Riemsma R, Simons JP, Bashir Z, Gooch CL, Kleijnen J. Systematic Review of topotecan (Hycamtin) in relapsed small cell lung cancer. *BMC cancer*. 2010;10:436.

31 - Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic

surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2553-62.

32 - Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008 Dec;86(6):2008-16; discussion 16-8.

33 - Hughes MJ, Chowdhry MF, Woolley SM, Walker WS. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Sep;13(3):311-5.

34 - Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Maddaus MA, Habermann EB, D'Cunha J. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a populationbased analysis. *Ann Thorac Surg.* 2011 Dec;92(6):1943-50.

35 - Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):661-8.

36 - Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Apr;8(4):467-73.

37 - Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012 May 1;83(1):348-53.

38 - Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2011 Nov 15;81(4):e305-16. 39 - Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1; 82(3): 1149- 56.

40 - O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2010(6):CD002140.

41 - Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181-90.

42 - Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):272-8.

43 - Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2008(2):CD004284.

44 - Stuschke M, Pottgen C. Chemotherapy: Effectiveness of adjuvant chemotherapy for resected NSCLC. *Nature reviews*. 2010 Nov; 7(11): 613- 4.

45 - Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010 Apr 10;375(9722):1267-77.

46 - Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochranedatabase of systematic reviews* (Online). 2007(3):CD006157.

47 - Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1929-37.

48 - Bakir M, Fraser S, Routledge T, Scarci M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Sep;13(3):303- 10.

49 - Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Dec;57(6):686-91.

50 - Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007 Sep;2(9):845-53.

51 - NSCLCCG. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010(5):CD007309.

52 - NCCLCCG. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4617-25.

53 - Pat K, Dooms C, Vansteenkiste J. Systematic review of symptom control and quality of life in studies on chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how CONSORTed are the data? Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2008 Oct;62(1):126-38.

54 - Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(4):CD004569.

55 - Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. J Thorac Oncol. 2010 Feb;5(2):260-74.

56 - Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006 Dec 14;355(24):2542-50.

57 - Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Ann Oncol. 2010 Sep;21(9):1804-9.

58 - Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2011 Oct;74(1):89-97.

individualizado pelos achados do método limitam a aplicação clínica desta técnica - assim, tal procedimento deve ser restrito a protocolos clínicos experimentais.

A ressecção cirúrgica padrão deve visar margem distal livre de infiltração neoplásica, quando houver na peça operatória um limite de ressecção superior a 1,5 a 2,0 cm, com ressecção de no mínimo 15 linfonodos[12,13]. A realização concomitante da ooforectomia pode ser reservada apenas para doentes menopausadas. Havendo suspeita de comprometimento de órgãos ou estruturas vizinhas à lesão, deve-se visar à ressecção completa em monobloco[1].

O tratamento cirúrgico pode ainda ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido[14-19].

5.1.2. CÂNCER DE RETO

O tratamento padrão para o câncer do reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário. Excetuando-se lesões T1, passíveis de excisão local em casos selecionados, a cirurgia requer a excisão total do mesorreto. A via de acesso laparoscópica permite a cirurgia com resultados oncológicos equiparáveis à via aberta[10,20]. Mesmo após cirurgia ótima, a taxa de recorrência local nesta doença justifica a realização de tratamento multidisciplinar para os doentes com doença no estágio II e III. A quimiorradioterapia complementar pode ser administrada antes da cirurgia (neoadjuvante) para doentes com a doença classificada como em T3/T4 ou N1, ou após o procedimento cirúrgico (adjuvante) para doentes com doença em estágio II ou III.

5.2. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia adjuvante está indicada para doentes com câncer colorretal no estágio III e, excepcionalmente, no estágio II, a critério médico[21,22]. Empregam-se esquemas terapêuticos, quimioterápicos, baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina - para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III)[23-25]. Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon. O início do tratamento adjuvante deve ocorrer entre 4 e 6 semanas após à cirurgia[3], havendo evidência de que o ganho em termos de sobrevida reduz-se 14% a cada 4 semanas de atraso, havendo porém algum benefício para tratamentos iniciados até 12 semanas após o tratamento cirúrgico[26].

A quimioterapia prévia (pré-operatória) está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina[27]. Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe na quimioterapia prévia do câncer de reto.

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.

Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis (número limitado de lesões, localização intrahepática, ausência de envolvimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, reserva funcional hepática adequada), a ressecção completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 25% a 40%[16].

Doentes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com objetivo de reduzir o

volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica. Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos), porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nestes doentes[28].

A quimioterapia intra-arterial pode promover redução do risco de metástase hepática e maior sobrevida[29], enquanto no tratamento paliativo de metástases hepáticas promove maior taxa de resposta e retarda a progressão da doença, mas há dúvidas se isoladamente oferece benefício adicional à quimioterapia sistêmica[30- 32]. Alguns doentes com carcinomatose peritoneal pode se beneficiar de quimioterapia intracavitária após cirurgia citorrredutora máxima, havendo dúvida se tal conduta oferece vantagem adicional à quimioterapia paliativa sistêmica[33].

Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como 5- fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano[34-38]. Doentes em tratamento com esquema baseado em oxaliplatina, com benefício antitumoral, mas que apresentem neuropatia periférica sintomática, podem receber tratamento com 5-FU e ácido folínico como terapia de manutenção[39].

A adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina e oxaliplatina não resultou em benefício em termos de ganho de sobrevida para os doentes tratados em um estudo primário[40], em que pese análise de subgrupo posterior (doentes maiores de 65 anos), não planejada antes do experimento, e meta-análise de estudos negativos sugerirem o contrário[41,42]. Com esquemas contendo irinotecano, recomenda-se a associação com fluoropirimidina por infusão prolongada ou em formulação oral. Não há demonstração de vantagem em termos de ganho de sobrevida para a adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina infusional e irinotecano. O uso do bevacizumabe associase a um maior risco de perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca[41,43,44].

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha sejam realizadas apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod, pois não há

evidência científica de queo tratamento antineoplásico paliativo seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional 2. O esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados[45-47].

O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida[48]. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados terapêuticos com o uso deste medicamento[49].

5.3. RADIOTERAPIA

A radioterapia não é recomendada rotineiramente no tratamento pós-operatório de doentes com câncer de cólon. Há limitada evidência sugerindo que doentes selecionados poderiam ser beneficiados pela irradiação do leito tumoral em situações clínicas específicas (lesão T4, presença de perfuração ou obstrução intestinal e doença residual pós-operatória)[50]. A decisão quanto à indicação da radioterapia adjuvante para doentes com câncer de reto no estágio I deve considerar a extensão da neoplasia e o grau de diferenciação histológica do tumor: tumor bem diferenciado (Grau I), restrito à submucosa, não necessita tratamento complementar; tumor moderadamente diferenciado (Grau II) ou que atinge a muscular própria se beneficia de radioterapia adjuvante;

tumor indiferenciado (Grau III) ou que atinge gordura perirretal ou que apresenta invasão vascular é de indicação de quimioradioterapia. A radioterapia é recomendada como parte do tratamento para doentes com câncer retal em estágio II ou III, consistindo na irradiação pélvica (45Gy a 55Gy) associada à quimioterapia com fluoropirimidina, ou na irradiação exclusiva abreviada (25Gy em cinco frações). O tratamento combinado não promove ganho de sobrevida ou maiores taxas de resposta patológica e de preservação do esfíncter do que a radioterapia abreviada[51-53].

5.4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS POR ESTÁGIO CLÍNICO

5.4.1. CÂNCER DE CÓLON:

Estágio 0:

Excisão local ou polipectomia, com margens livres. Ressecção segmentar do cólon, para lesões que não são passíveis de excisão local.

Estágio I:

Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Estágio II:

Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Quimioterapia adjuvante não é recomendada rotineiramente, podendo ser empregada para casos selecionados (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquema terapêutico com fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de ganho de sobrevida com a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe. Estágio III:

Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica. Quimioterapia adjuvante com esquema terapêutico baseado em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida, quando comparados aos esquemas contendo apenas fluoropirimidina.

Estágio IV ou doença recidivada:

Ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica. Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática. Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

5.4.2. CÂNCER DO RETO

Estágio 0:

Polipectomia simples ou excisão local.

Ressecção local transanal ou transcoccígea.

Radioterapia externa e endocavitária.

Estágio I:

Ressecção ampla e anastomose término-terminal ou coloanal.

Amputação abdominoperineal do reto.

Ressecção local transanal ou transcoccígea, seguida ou não por radioterapia ou radioquimioterapia.

Estágios II e III:

Quimiorradioterapia prévia seguida por cirurgia radical.

Excisão mesorretal total e ressecção anterior baixa ou amputação abdominoperineal.

Quimiorradioterapia adjuvante após cirurgia radical.

Quimioterapia adjuvante para casos selecionados no estágio II (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de ganho de sobrevida para a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe.

Quimioterapia adjuvante (casos em estágio III) com esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida quando comparados aos tratamentos contendo apenas fluoropirimidina. Estágio IV ou doença recidivada: Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal. Ressecção de metástase hepática ou pulmonar. Quimiorradioterapia paliativa. Quimioterapia paliativa.

Radioterapia paliativa.

6. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico sistêmico deve ser feita pelos critérios RECIST, sempre que aplicáveis[54]:

RC (resposta completa) = desaparecimento das lesões-alvo;

RP (resposta parcial) = redução de pelo menos 30% na soma do maior diâmetro das lesões-alvo;

PD (progressão de doença) = aumento de 20% ou mais na soma do maior diâmetro das lesões alvo;

DE (doença estável) = pequenas alterações que não cumprem os critérios acima.

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de[3,55]: Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos por grupos cooperativos norte-americanos, de uso internacional[56,57];

Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod; Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia; A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença; Falta de aderência ao tratamento; ou Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

6.2. CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de[3,59]:

Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos por grupos cooperativos norte-americanos, de uso internacional[60,61];

Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod; Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia; A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença; Falta de aderência ao tratamento;

Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

7. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O objetivo do seguimento de doentes com câncer colorretal tratado com intenção curativa (estádio I, II ou III) é diagnosticar precocemente a recorrência da doença, o aparecimento de lesões pré-malignas ou de segunda neoplasia colorretal em momento oportuno para tratamento. Neste sentido, recomenda-se[62,63]:

Consultas médicas regulares, a cada 3-6 meses, nos primeiros três anos após o tratamento; a cada 6 meses até o quinto ano; e segundo indicação médica após este período;

Dosagem sérica do CEA, a cada três meses nos primeiros três anos após o término do tratamento, para doentes tratados no estágio II ou III;

Tomografia computadorizada do tórax e do abdome anual nos primeiros três anos; tomografia da pelve é recomendada para doentes com câncer retal que não receberam radioterapia; Colonoscopia, a se realizar pelo menos um ano após a cirurgia; se normal, repetir a intervalos de 5 anos; se anormal, repetir em um ano. Doentes com maior risco para síndromes hereditárias associadas ao câncer colorretal necessitam periodicidade mais frequente deste exame;

Retossigmoidoscopia flexível, anual por cinco anos, indicada para doentes com câncer de reto no estágio II e III; doentes que não receberam irradiação pélvica necessitam ser avaliados semestralmente por cinco anos.

Os exames a seguir não são recomendados rotineiramente no seguimento de doentes com câncer colorretal: hemograma e testes de função hepática; teste de sangue oculto nas fezes; radiografia de tórax; e PET-CT.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer colorretal devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento. Enquanto os doentes com diagnóstico de câncer de cólon ou de

junção retossigmoide podem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com ou sem serviço de radioterapia, doentes com câncer de reto devem ser tratados em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP - Sistema de

Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, com versão mensalmente disponibilizada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do carcinoma de cólon ou do reto:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO

03.04.02.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 1ª linha

03.04.02.002-8 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 2ª linha

03.04.02.009-5 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 1ª linha

03.04.02.010-9 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 2ª linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE) - ADULTO

03.04.04.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (prévia) 03.04.04.005-3 - Quimioterapia do carcinoma epidermoide de reto/canal anal/margem anal

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) - ADULTO

03.04.05.002-4 - Quimioterapia de adenocarcinoma de cólon 03.04.05.003-2 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (adjuvante)

QUIMIOTERAPIA - PROCEDIMENTOS ESPECIAIS

03.04.08.004-7 - Quimioterapia intra-arterial

03.04.08.006-3 - Quimioterapia intracavitária

Para fins de avaliação e controle, deve ser considerada quimioterapia de 2ª linha toda quimioterapia antineoplásica paliativa realizada após uma quimioterapia paliativa inicial (1ª linha) não importa em que estabelecimento ou sistema de saúde tenha sido realizada.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Cordeiro F, Yamaguchi NH, Habr-Gama A, Cutait R, Reinan RJ, Abramoff R, et al. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. São Paulo: AMB/CFM, 2001. 12p.

2 - Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lion: IARC 2000.3 - BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.

4 - Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Am J Med. 2007 Mar;120(3):203-10 e4.

5 - Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin. 2004 Nov- Dec;54(6):295-308.

6 - Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010 Dec;257(3):674-84.

7 - Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Aug;38(8):1560- 71.

8 - Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. Ann Surg. 2011;253(4):666-71.

9 - Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for colorectal cancer. J Cancer. 2011; 2: 425- 34.

10 - Ohtani H, Tamamori Y, Azuma T, Mori Y, Nishiguchi Y, Maeda K, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for rectal cancer. J Gastrointest Surg. 2011 Aug;15(8):1375-85.

11 - van der Pas MH, Meijer S, Hoekstra OS, Riphagen, II, de Vet HC, Knol DL, et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2011 Jun;12(6):540-50.

12 - Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. Ann Surg. 2006 Oct;244(4):602-10.

13. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Mar 21;99(6):433-41.

14 - Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg.* 2008 Apr;143(4):352-8; discussion 8.

15 - Anwar S, Peter M, Dent J, Scott N. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis.* 2011 Sep 8.

16 - Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery.* 2007 Jan;141(1):9-18.

17 - Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg.* 2010 Apr;34(4):797-807.

18 - Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):1083- 90.

19 - Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review. *Int J Clin Oncol.* 2011 Oct;16(5):452-63.

20 - Baik SH, Gincher M, Mutch MG, Birnbaum EH, Fleshman JW. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jan;54(1):6-14.

21 - Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol.* 1999 May;17(5):1349-55.

22 - Wu X, Zhang J, He X, Wang C, Lian L, Liu H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg.* 2011 Mar;16(3):646-55.

23 - Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1797-806.

24 - Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198-204.

25 - Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.

26 - Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(22):2335-42.

27 - Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a metaanalysis. *Colorectal Dis*. 2010 Nov;12(11):1075-83.

28 - Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2011;13(9):e252-65.

29 - Tang JT, Wang JL, Fang JY. Meta-analysis: perioperative regional liver chemotherapy for improving survival and preventing liver metastases in patients with colorectal carcinoma. *J Dig Dis*. 2010 Aug;11(4):208-14.

30 - Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007823.

31 - Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2300-9.

32 - Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer*. 2010;10:309.

33 - Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2152-65.

34 - Zhao G, Gao P, Yang KH, Tian JH, Ma B. Capecitabine/ oxaliplatin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2010;12(7):615-23.

35 - Zhuang L, Bai J, Huang H, Tang C, Yang J, Zhou B, et al. Meta-analysis of chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin-involved regimen for untreated metastatic advanced colorectal cancer. *Oncol Res*. 2010;18(9):437-44.

36 - Cassidy J, Saltz L, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Kang Y, et al. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2604-9.

37 - Koukourakis GV, Zacharias G, Tsalafoutas J, Theodoridis D, Kouloulis V. Capecitabine for locally advanced and metastatic colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2011; 2(8): 311- 21.

38 - Petrelli F, Cabiddu M, Barni S. 5-Fluorouracil or capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):1020-9.

39 - Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5727-33.

40 - Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013- 9.

41 - Galfrascoli E, Piva S, Cini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43(4):286-94.

42 - Whyte S, Pandor A, Stevenson M, Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess*. 2011;14(Suppl. 2):47-53.

43 - Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010 Apr;49(3):287-97.

44 - Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):613-23.

45 - Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Van der Graaf WT, Ottevanger PB. Systematic review of benefits and risks of second-line irinotecan monotherapy for advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2010 Sep;21(8):749-58.

46 - Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, et al. Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. *Eur J Cancer*. 2011;47(12):1826-36.

47 - Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2011.

48 - Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer*. 2011;118(6):1523-32. 49 - Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(7):823-33.

50 - Martenson JA, Jr., Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3277-83.

51 - Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1215-23.

52 - Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, Janciauskiene R, Juozaityte E, Saladzinskas Z, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis*. 2012 Mar;14(3):294-8.

53 - Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Jun 15;124(12):2966-72.

54 - Choi JH, Ahn MJ, Rhim HC, Kim JW, Lee GH, Lee YY, et al. Comparison of WHO and RECIST criteria for response in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2005 Oct;37(5):290-3.

55 - BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.

56 - Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.

57 - Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176-81.

