

# CÂNCER DE BEXIGA

---

ANDRE LOPES SALAZAR  
DENILSON SANTOS CUSTÓDIO  
LUCIANO SOUSA VIANA  
ROBERTO FERREIRA FILHO  
STELLA SALA SOARES LIMA

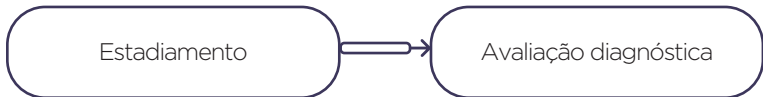
Coordenador: **VOLNEY SOARES LIMA**

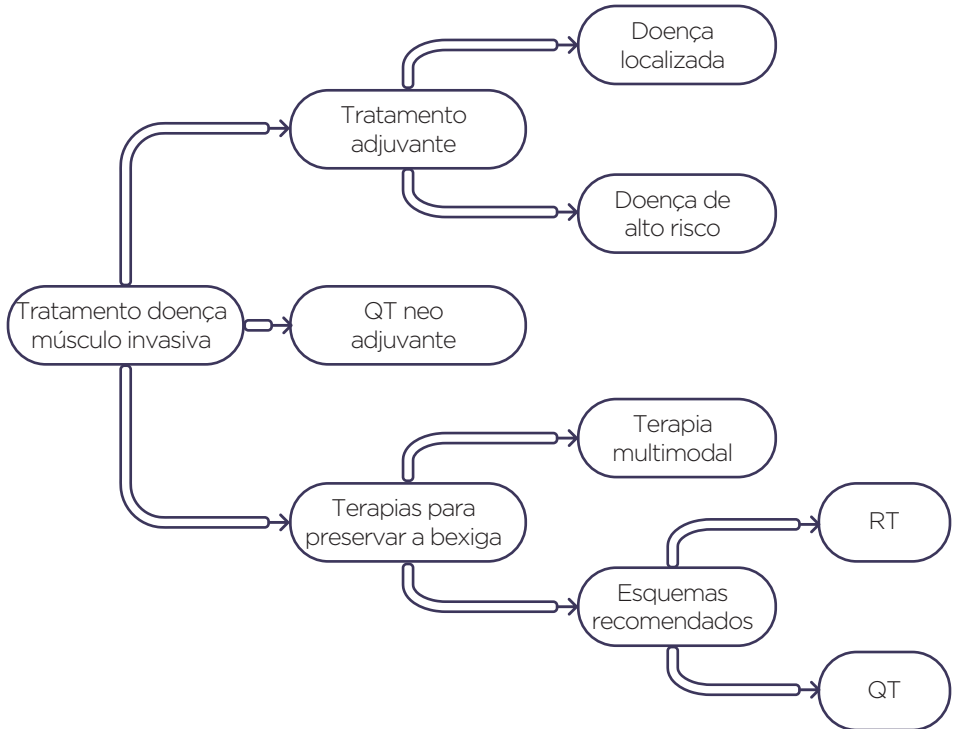
---

#### **OBSERVAÇÃO**

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).





## ESTADIAMENTO

### T - Tumor primário

<b>Tx</b>	Tumor primário não acessível	
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor primário	
<b>Ta</b>	Carcinoma papilar não invasivo	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: “flat tumour”	
<b>T1</b>	Tumor invade tecido conectivo sub-epitelial	
<b>T2</b>	Tumor invade camada muscular	<b>T2a</b> Tumor invade camada muscular superficial
		<b>T2b</b> Tumor invade camada muscular profunda
<b>T3</b>	Tumor invade tecido peri-vesical	<b>T3a</b> Microscopicamente
		<b>T3b</b> Macroscopicamente (massa extra-vesical)
<b>T4</b>	Tumor invade qualquer um dos órgãos: próstata, útero, vagina, parede pelvica, parede abdominal	<b>T4a</b> Tumor invade próstata, útero ou vagina
		<b>T4b</b> Tumor invade parede pélvica, parede abdominal

## ESTADIAMENTO

---

### N - Linfonodos

---

**Nx** Linfonodos regionais não podem ser avaliados

---

**NO** Ausência de metástase em linfonodos regionais

---

**N1** Metástase em um único linfonodo na pelve verdadeira (hipogástrico, obturatório, íliaca externa, ou pre-sacral)

---

**N2** Metástases em múltiplos linfonodos na pelve verdadeira (hipogástrico, obturatório, íliaca externa, ou pré-sacral)

---

**N3** Metástases nos linfonodos da íliaca comum

---

## ESTADIAMENTO

---

### M - Metastases à distância

---

**Mx** Metástases à distância não podem ser acessadas

---

**MO** Ausência de metástases à distância

---

**M1** Metástases à distância presentes

---

## AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve é o exame mais utilizado para estadiamento. A fase excretora deve ser realizada para a exclusão de tumores uroteliais do trato urinário superior.<sup>1</sup>
- Ressonância nuclear magnética pode ser realizada no estadiamento mas implica em custos mais elevados com similar sensibilidade.<sup>2</sup> Deve ser realizada nos pacientes com alergia ao contraste iodado ou naqueles com contra indicação à tomografia.
- Cistoscopia com biópsia ou ressecção endoscópica de lesões devem ser sempre realizados para confirmação diagnóstica em todos os pacientes com achados de lesões suspeitas nos diversos exames de imagem.
- Citologia urinária tem grande sensibilidade para diagnóstico de tumores de alto grau e Carcinoma in situ . Especificidade do exame chega a 90% com examinadores experientes.<sup>3</sup>
- Ressecção endoscópica de lesões vesicais:
  - Deve envolver a lesão e todas as camadas da parede da bexiga.
  - Em casos de doença de alto grau, lesão residual é encontrada em até 33-53% dos pacientes<sup>4</sup>. Nestes casos uma segunda ressecção endoscópica está recomendada 4 a 6 semanas após a primeira ressecção.

## CLASSIFICAÇÃO DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DOS TUMORES

<b>Grupo de risco Estratificação</b>	<b>Características</b>
Tumores de baixo risco	Primário, solitário, Ta, G1, < 3 cm, não CIS
Tumores de risco intermediário	Tumores não definidos como baixo ou alto risco
Tumores de alto risco	Qualquer um dos critérios abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor T1</li> <li>• Tumor G3 (alto grau)</li> <li>• CIS</li> <li>• Múltiplos ou recorrentes ou grandes (&gt; 3 cm)</li> </ul> TaG1G2 (todas as condições devem estar presentes neste critério)
Tumores de muito alto risco	T1G3 associado à CIS concomitante, múltiplos e/ou grandes T1G3 e/ou recorrentes T1G3; T1G3 com CIS na topografia da uretra prostática, carcinomas uroteliais com histologia não típica. Falha da BCG.



## CLASSIFICAÇÃO DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DOS TUMORES

<b>Grupo de risco Estratificação</b>	<b>Descrição</b>
Tumores de baixo risco	Em pacientes com tumores com baixo risco, uma instilação intravesical de quimioterápico após a ressecção endoscópica, é recomendada como tratamento adjuvante completo. (NE1 GRA)
Tumores de risco intermediário	Em pacientes com tumores com risco intermediário, uma instilação intravesical de quimioterápico após a ressecção endoscópica é recomendada, seguida de esquema com instilações com BCG por um ano. (NE1 GRA)
Tumores de alto risco	Em pacientes com tumores com alto risco, uma instilação intravesical de quimioterápico após a ressecção endoscópica é recomendada, seguida de esquema com instilações com BCG por 1-3 anos, a duração do tratamento com BCG é baseado no custo e sua disponibilidade. (NE1 GRA)
Tumores de muito alto risco	Em pacientes com tumores com muito alto risco, cistectomia imediata deve ser considerada. Em pacientes com tumores com falha da adjuvância com BCG, cistectomia imediata deve ser considerada.

## CONSIDERAÇÕES

Três meta-análises com cerca de 1.476 a 3.103 pacientes, demonstraram que a instilação vesical após a RTU apresentou redução da recorrência de até 13% quando comparado à cirurgia sem adjuvância. Não há um quimioterápico com eficácia superior demonstrada. Mitomicina C, epirrubina e doxorubicina apresentaram os mesmos resultados. A instilação pós RTU deve ser feita em até 24 horas após o procedimento, não podendo ser realizada quando há ocorrência de perfuração vesical. A droga deve ser mantida por cerca de 1-2 horas.<sup>5,6</sup>

Existem cinco estudos de revisão que corroboram a utilização da BCG intra-vesical adjuvante após a RTU com resultado superior na prevenção de recorrência quando comparado à RTU isolada ou RTU associada à instilação com quimioterápico. Observou-se diminuição ou adiamento da progressão tumoral com uso da BCG.<sup>7</sup> Não há consenso acerca do melhor esquema a ser utilizado (número, manutenção, duração ou dose). A EORTC (EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer) indica a dose full (120 mg) durante três anos como padrão para os tumores de alto risco. A dose de 1/3 (40 mg) durante um ano, para os tumores de risco intermediário é o preconizado, pois não há justificativa para se manter por mais tempo esta terapia nos pacientes de risco intermediário, uma vez que não se observou superioridade neste grupo de pacientes. Não há diferença na toxicidade das duas doses. Em comparação aos dois esquemas de tratamento nos pacientes de alto risco, a dose full durante três anos, apresentou menos recorrência em comparação ao esquema de 1/3 e um ano, porém sem mudança na melhora na progressão e sobrevida em um segmento mais longo. Para escolha de utilização entre os dois esquemas de doses disponíveis, tem-se que levar em conta também o custo, a sensibilidade individual, a acessibilidade ao tratamento e a adesão ao mesmo.

Contraindicações absolutas ao uso da BCG intra-vesical: nas duas primeiras semanas após a RTU; nos pacientes com hematúria macroscópica; após cateterização uretral traumática; pacientes com infecção do trato urinário (sintomáticos).

## **SEGUIMENTO**

O seguimento é baseado em cistoscopias de rotina. Pacientes com baixo risco, cistoscopia aos 3 meses, se negativo, após 9 meses e então anual por 5 anos. Pacientes com alto risco, cistoscopia e citologia urinária aos 3 meses, se negativo, a cada 3 meses por dois anos e então a cada seis meses até 5 anos e após anual. (NE5 GRB)

## TRATAMENTO DOENÇA MÚSCULO INVASIVA

### Tratamento adjuvante

<p><b>Doença localizada (<math>\leq</math> T2N0)</b> submetidos a cistectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral</p>	<p>Sem indicação de terapia adjuvante</p>
<p><b>Doença de alto risco (T3-4 e/ou N+)</b> submetidos a cistectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral, que não tenham recebido QT na neoadjuvância. (NE3 GRB)</p>	<p>Quimioterapia adjuvante com regime GC (cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> D1 associada a gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> D1, D8, D15 a cada 28 dias, 4 ciclos)</p> <p>M-VAC (metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> D1, D15, D22; vimblastina 3 mg/m<sup>2</sup> D2, D15, D22; doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> D2; cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> D2; ciclos a cada 28 dias, 4 ciclos)</p>

### CONSIDERAÇÕES

Permanece controverso o papel da quimioterapia adjuvante. Entretanto, pacientes com doença localmente avançada (pT3-4 e/ou com metástase linfonodal) submetidos a cistectomia radical sem quimioterapia neoadjuvante são elegíveis para quimioterapia adjuvante se não apresentarem contra-indicações clínicas (ECOG  $\geq$  2, neuropatia periférica  $\geq$  grau 2, clearance de creatinina  $<$  60 ml/min). Para doentes com idade  $>$  70 anos, acrescentar o cálculo do índice de vulnerabilidade clínico-funcional pelo IVCF-20.

O racional para essa indicação reside na elevada taxa de recidiva sistêmica e alta taxa de mortalidade relacionada ao câncer de bexiga em 5 anos após cistectomia radical. Estudo fase III demonstrou melhora da sobrevida livre de progressão com a terapia adjuvante (EORTC 30994)<sup>11</sup>. Recentemente, a ASCO publicou um guia de conduta para câncer invasivo de bexiga recomendado quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina para doentes com doença invasiva de alto risco (T3-T4 ou N+) que não receberam quimioterapia neoadjuvante.<sup>8</sup>

## QUIMIOTERAPIA NEO ADJUVANTE (NE1,GRA)

### Pacientes elegíveis



Doença músculo invasiva T2-T4a e que possam receber cisplatina: Performance Status 0 e 1; ClCr  $\geq$  60 mL/min, neuropatia ausente ou de grau leve, perda de acuidade auditiva ausente ou de grau leve.

#### MVAC x 3 ciclos

- Metotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> D1 + D15 + D22  
cada 28 dias
- Vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup> D2 + D15 + D22  
cada 28 dias
- Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> D2  
cada 28 dias
- Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> D2  
cada 28 dias

#### HD-MVAC x 3 a 4 ciclos

- Metotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> D1  
cada 14 dias
- Vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup> D2  
cada 14 dias
- Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> D2  
cada 14 dias
- Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> D2  
cada 14 dias
- G-CSF  
(Peg-filgrastima D3 ou Filgrastima D3-D7)

#### CMV x 3 ciclos

- Metotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> D1 + D8  
cada 21 dias
- Vinblastina 4 mg/m<sup>2</sup> D1 + D8  
cada 21 dias
- Cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> D2  
cada 21 dias
- Acido fólico 15 mg VO 6/6h x 4 doses D2+D9  
cada 21 dias

#### GC x 4 ciclos

- Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> D 1 + D8  
cada 21 dias
- Cisplatina 35 mg/m<sup>2</sup> D1 + D8  
cada 21 dias  
(alternativamente 70 mg/m<sup>2</sup> apenas no D1)

## CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação:

1) Estudo fase III com 317 pacientes que investigou MVAC neoadjuvante a cirurgia versus cirurgia isolada e mostrou ganho de sobrevida em 5 anos de 43% para 57%;  $p = 0,06$  (ganho de sobrevida média de 46 m com cirurgia isolada para 77 m com quimioterapia seguido de cirurgia). Meta-análise com 3.005 pacientes, mostrou que poli quimioterapia baseada em cisplatina aumenta a sobrevida em 5 anos em 5% (de 45 para 50%) e reduz o risco de morte em 14% (HR 0,86, IC 95% 0,77-0,95,  $p = 0,003$ ).<sup>9</sup>

2) Estudo fase III que investigou a efetividade de CMV (cisplatina, metotrexate e vimblastina) em 976 pacientes mostrou, em seguimento de 8 anos, redução de mortalidade de 16% (HR 0,84; IC 95% 0,72-0,99,  $p = 0,037$ ), com aumento da sobrevida em 10 anos de 30 para 36%.<sup>10</sup>

3) 2 estudos fase II com HD-MVAC mostraram eficácia em termos de taxa de resposta completa com quimioterapia neoadjuvante. O *guideline* do NCCN recomenda o uso de HD-MVAC baseado em estudo fase III que comparou MVAC clássico com HD-MVAC em doença avançada que mostrou melhor eficácia e menos efeitos colaterais com HD-MVAC.<sup>11,12</sup>

4) Estudo fase III em doença avançada que comparou MVAC x GC mostrando benefício de sobrevida similar em ambos os braços, mas com menor toxicidade no braço que recebeu GC. *Guideline* do NCCN recomenda GC x 4 ciclos cada 21 dias (diferentemente do estudo original, cada 28 dias), baseado em estudo retrospectivo em neoadjuvância que mostrou resposta patológica completa em 26% dos pacientes que receberam GC versus 28% para MVAC em controle histórico.<sup>13</sup>

## TERAPIAS PARA PRESERVAR A BEXIGA

### Indicação

- carcinoma urotelial
- doença músculo-invasiva
- localizada (ideal: T2-T3a), sem metástase a distância
- não candidatas a cistectomia radical ou que recusam tratamento cirúrgico
- ressecção completa do tumor na RTU (ideal)
- sem hidronefrose ou alteração da função renal (ideal, não obrigatório)
- sem carcinoma in situ extenso associado (ideal)
- tumor unifocal com < 5 cm de diâmetro (ideal)
- bexiga com função preservada

## TERAPIA MULTIMODAL (NE2 GRB) <sup>15</sup>

### **Ressecção trans-uretral máxima (RTU) > quimiorradioterapia > nova citologia urinária e RTU (após 40-45 Gy):**

- Se resposta completa ou parcial (Ta ou Tis) > prosseguir quimiorradioterapia até dose de 60-64 Gy
- Se ausência de resposta ou progressão > cistectomia radical

## ESQUEMAS RECOMENDADOS

### **Radioterapia**

- 40-45 Gy em toda a bexiga, próstata, uretra proximal e drenagem linfática pélvica. Se resposta completa ou parcial, *boost* de 10-15 Gy em toda a bexiga seguido de *boost* de 10 Gy no tumor (total: 64-65 Gy)
- alternativa: 64 Gy em 32 frações, em toda a bexiga (protocolo UK)

### **Quimioterapia**

- Cisplatina (70 mg/m<sup>2</sup>, D1 e D22 da RT + 1 dose adicional, se prosseguir QT-RT)
- Fluouracil (500 mg/m<sup>2</sup>, D1-5 e D16-20 da RT) + mitomicina-C (12 mg/m<sup>2</sup>, D1 da RT), em pacientes com alteração da função renal ou pior status performance.

### **Bases científicas:**

A cistectomia radical é o tratamento padrão para câncer de bexiga, doença músculo-invasiva. Não existem estudos de fase III que comparam a cistectomia radical x terapia multimodal com preservação do órgão, e a comparação entre as séries prospectivas das duas abordagens é significativamente influenciada pelo viés de seleção dos pacientes (habitualmente pacientes com pior performance status são direcionados para a terapia multimodal) e pela diferença do estadiamento cirúrgico x estadiamento clínico.

Na terapia multimodal, quimiorradioterapia é mais eficaz que radioterapia isolada (grau IB), após RTU. Compilado de estudos do RTOG,<sup>16</sup> grandes séries do Massachusetts General Hospital, e estudo britânico (BC2001)<sup>17</sup> confirmam que a terapia multimodal, incluindo RTU, quimioterapia e radioterapia conferem taxa de resposta de cerca de 70%. 20-30% dos pacientes necessitam cistectomia radical a despeito do tratamento, e a sobrevida global em 5 anos é de aproximadamente 55%.

No contexto da terapia multimodal, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante permanecem em investigação, com resultados de estudos conflitantes.



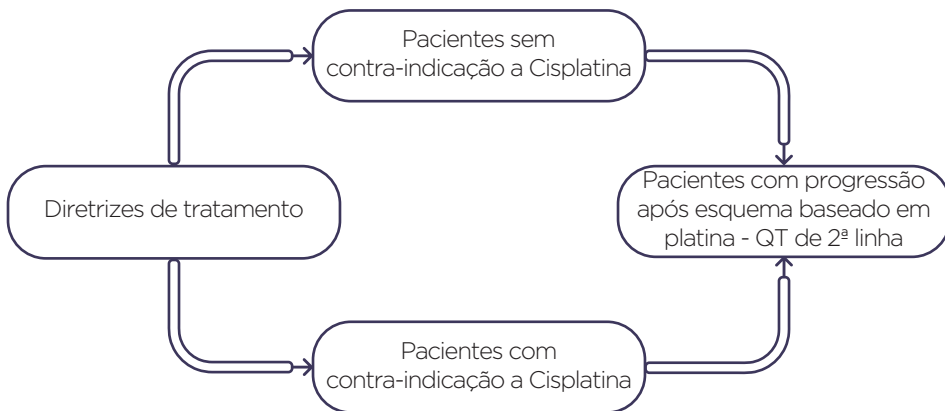
## Referências

1. Paik, M.L., et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000. 163: 1693
2. Rajesh, A., et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol*, 2011. 66: 1140
3. Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
4. Miladi, M., et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*, 2003. 43: 241.
5. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31.
6. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, et al. perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013 Apr;11(4):477-84..
7. Han RF, pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216-23.
8. Grossman HB, Natale R, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang N, Trum DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *New Engl J Med* 2003;349:859-66.
9. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: an update of systematic review and meta-analysis of individual patients data. *Eur Urol* 2005; 48: 202-206.

10. International Collaboration of Trialists. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-77.
11. Choueiri TK, et al: Neoadjuvant Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine,, Doxorubicin and Cisplatin with Pegfilgrastim Support in Muscle-invasive Urothelial Cancer: Pathologic, Radiologic, and Biomarker Correlates. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1889-94.
12. Plimack ER, et al: Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin is Safe, Effective and Efficient Neoadjuvant Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of a Multicenter Phase II Study with Molecular correlates of Response and Toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1895-1901
13. Dash A, et al: A Role for Neoadjuvant Gemcitabine plus Cisplatin in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: *Cancer* 2008; 113: 2471-77.
14. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, Coen JJ, Skowronski RY, Paly JJ, McGovern FJ, Zietman AL. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):705-11.
15. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman AL. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3801
16. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart RA, BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr;366(16):1477-88.

Níveis de evidência

Graus de recomendação



**NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS**

<b>Níveis de evidências</b>	<b>Tipo de estudo</b>
1	Revisão sistemática com meta-análise Estudo randomizado com amostra adequada
2	Estudo randomizado com amostra não calculada ou inadequada
3	Estudo prospectivo, não randomizado Estudo randomizado com comparador não padrão
4	Estudo retrospectivo
5	Relatos de casos, opiniões de especialistas, estudos pré-clínicos

## GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Tipo de estudo</b>
A (muito forte)	A evidência é confiável, as incertezas são pequenas e pode ser usada para guiar a prática clínica
B (forte)	A evidência existente é confiável e pode ser usada para guiar a prática clínica na maioria dos casos, pois há algumas incertezas a considerar
C (moderada)	A evidência existente proporciona algum suporte para as recomendações, mas sua aplicação pode ser discutível
D (fraca)	A evidência existente é fraca, ou as incertezas são muito grandes. As recomendações devem ser aplicadas com cuidado

## DIRETRIZES DE TRATAMENTO

### ESQUEMAS TERAPÊUTICOS INDICADOS

#### Pacientes sem contra-indicação a cisplatina

Terapia deve ser mantida até melhor resposta ou toxicidade importante (em geral 6 meses de tratamento).

##### **MVAC, E.V. a cada 4 semanas (NE1 GRC)**

Metotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> D1, D15, D22  
Vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup> D2, D15, D22  
Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> no D2  
Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D2

##### **MVAC dose-densa, a cada 2 semanas (NE1 GRA)**

Metotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> D1  
Vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup> D2  
Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> no D2  
Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D2  
Suporte de fator de crescimento de granulócitos

##### **Cisplatina e gemcitabina (GC), a cada 3 semanas (NE1 GRA)**

Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> E.V., no D1  
1.000 mg/m<sup>2</sup> E.V., no D1 e D8

##### **Paclitaxel, gemcitabina e cisplatina (PCG) - repetido a cada 3 semanas (NE1 GRC)**

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> EV, nos D1 e D8,  
gemcitabina, 1.000 mg/m<sup>2</sup> EV, nos D1 e D8,  
cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> EV, no D1

### CONSIDERAÇÕES

Estudo randomizado em tumores avançados uroteliais demonstrou que GC teve eficácia semelhante a M-VAC em termos de SG aliado a menor toxicidade. A opção para utilização do esquema conhecido como M-VAC dose densa se baseia em estudo em que a taxa de resposta foi de 64% para M-VAC dose densa versus 50% para M-VAC convencional. O PCG apresentou taxa de resposta superior ao GC porém o ganho na SG foi de significância apenas borderline, não sendo portanto escolha usual.

1. J Clin Oncol 18:3068, 2000;
2. J Clin Oncol 23:4602, 2005;
3. Eur J Cancer 42:50, 2006;
4. J Clin Oncol 30:1107, 2012.

## Pacientes com contra-indicação a cisplatina

### **Carboplatina e gemcitabina (CaG), a cada 3 semanas (NE1 GRA)**

Carboplatina AUC 5.0 no D1,  
gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8

### **Paclitaxel e carboplatina (PC), repetido a cada 3 semanas (NE2 GRB)**

Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> no D1,  
carboplatina AUC 5.0 no D1

## CONSIDERAÇÕES

Metanálise que comparou esquemas baseados em cisplatina versus esquemas baseados em carboplatina demonstrou, para pacientes tratados com carboplatina, menores taxas de resposta.

Assim, sempre que possível, recomendamos a utilização de regimes contendo cisplatina em pacientes que não apresentem contra-indicação para esta droga.

Estudo randomizado com 142 pacientes não candidatos à terapia com cisplatina (clearance de creatinina entre 30 e 60 mL/min e/ou PS-2) comparou CaG com MCVI. O regime CaG teve maior taxa de resposta e menor toxicidade grave apesar da SG equivalente nos dois braços.

1. J Clin Oncol 29:2432, 2011;
2. J Clin Oncol 29:abstr e15027, 2011;
3. J Clin Oncol 27:5634, 2009;
4. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA4500).

## Pacientes com progressão após esquema baseado em platina - quimioterapia de 2<sup>a</sup> linha

### **Vinflunina (Vin), a cada 3 semanas (NE1 GRB)**

Vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> no D1 (dose pode ser reduzida para 280 mg/m<sup>2</sup> em pacientes com ECOG 2)

### **Paclitaxel- repetido semanalmente repetido a cada 4 semanas (NE3 GRB)**

Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> no D1, D8 e D15

## CONSIDERAÇÕES

A opção Vin baseia-se em estudo randomizado de fase III comparado com BSC, em que houve discreto ganho de sobrevida livre de progressão, apesar das taxas de resposta modestas, sendo esse o único quimioterápico recomendado baseado em estudo comparativo. O paclitaxel semanal, assim como outros agentes, foi avaliado em estudos de fase II com taxas de resposta modestas.

1. J Clin Oncol 27:4454, 2009;
2. J Clin Oncol 20:937, 2002.