



**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**  
**RCG 0456 – Oncologia Clínica**



# Como tratar um paciente com câncer?

**Leandro Machado Colli**

[leandroc@fmrp.usp.br](mailto:leandroc@fmrp.usp.br)

3602 2016

99174 4260

**Eu não tenho nenhum conflito de interesse.**

# O que eu preciso aprender hoje?

- 1. Por que estadiamento é feito? Como é feito?**
- 2. Qual planejamento terapêutico?**
  - 1. Modalidades de tratamento**
  - 2. Ferramentas terapêuticas**
- 3. Toxicidades principais**

## Apples and Oranges

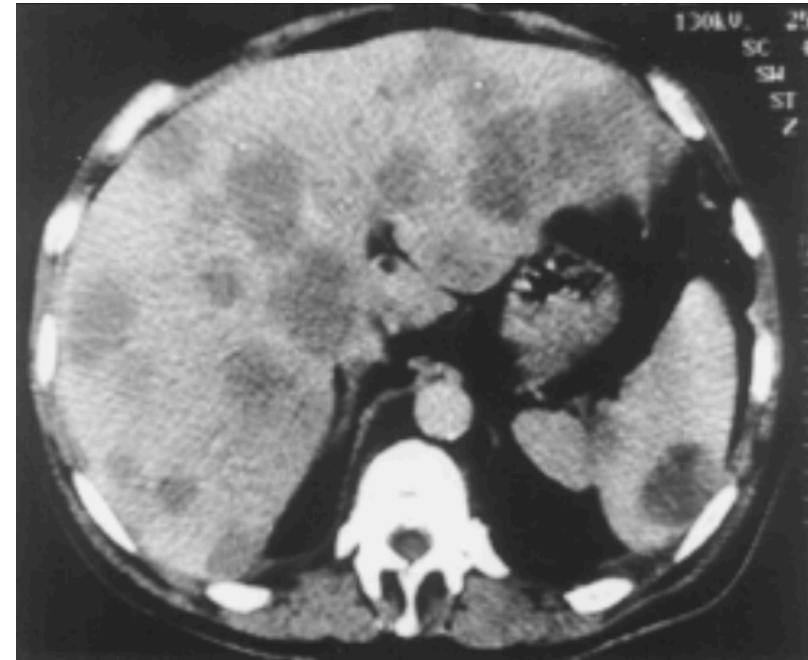
Pacientes com 59 anos relata surgimento de lesão pigmentada de 1 cm em dorso há 2 meses. Nega prurido, nega perda de peso, nega febre.



AP: Melanoma com 0.7 mm de profundidade, sem ulceracoes.

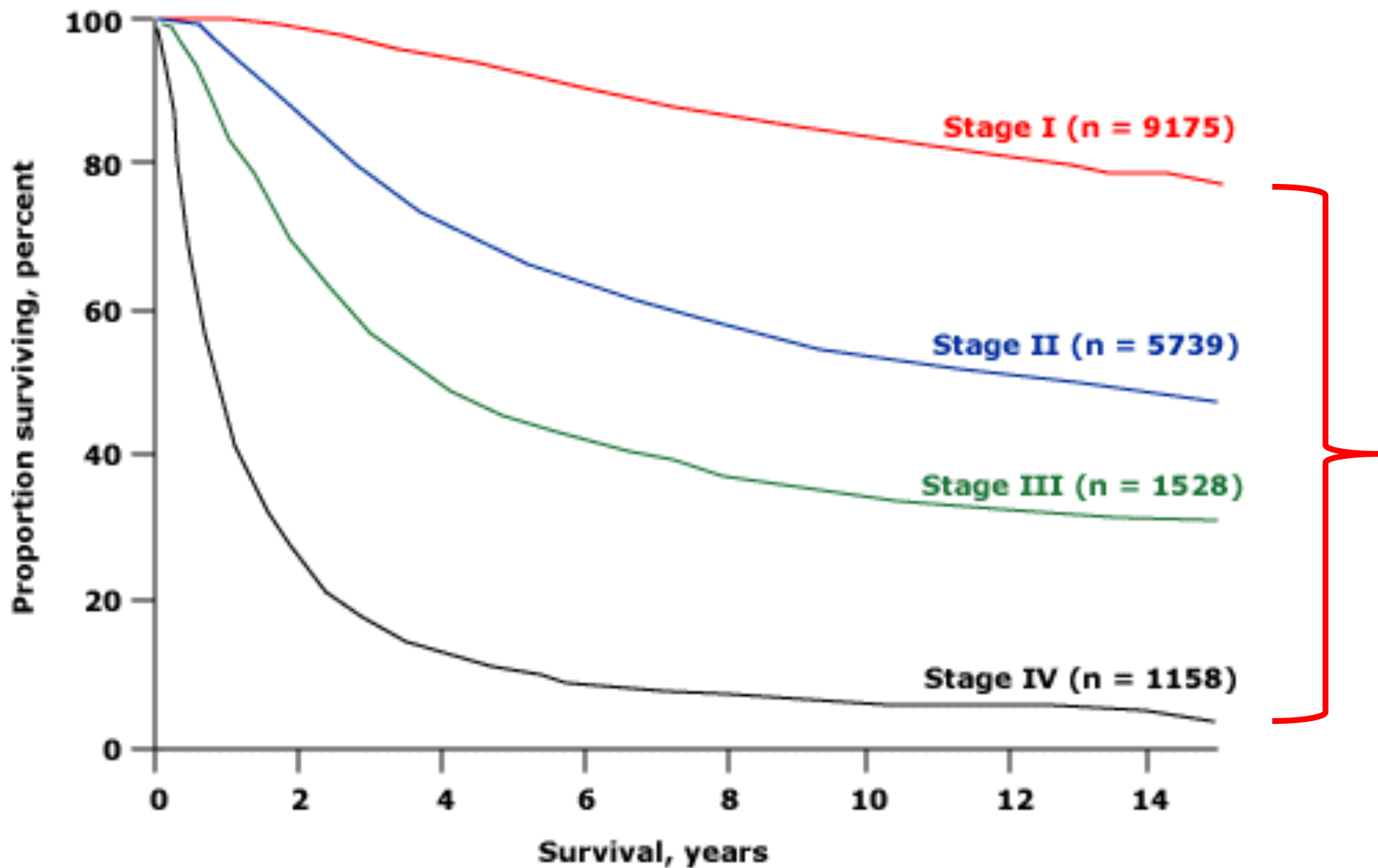
Sem lesões a distancia ou linfonodos.

Pacientes com 60 anos relata dor abdominal há 2 meses, associado a astenia, febre noturna e perda de peso.

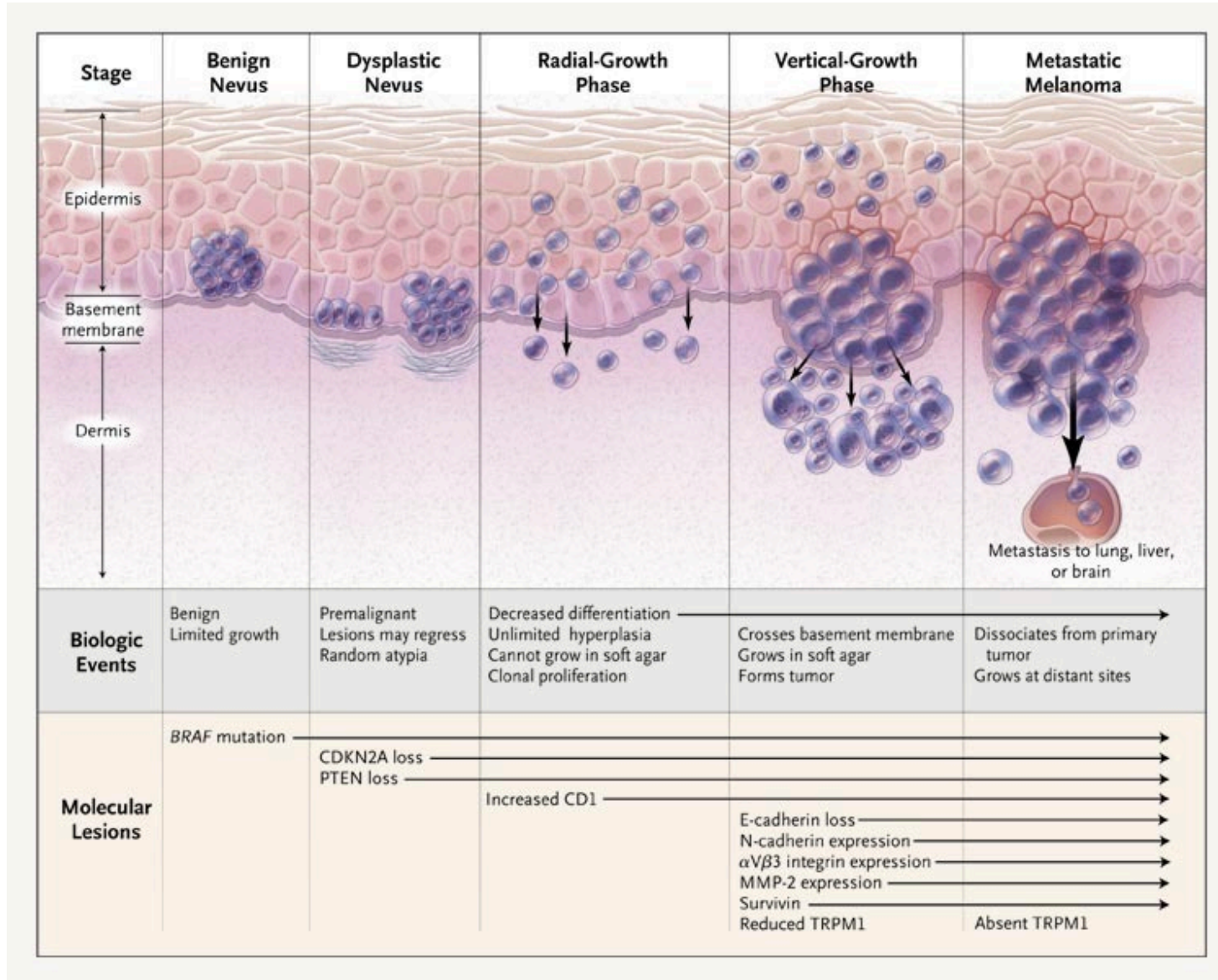


AP: Melanoma metastático

# Apples and Oranges



# Apples and Oranges



## Princípios de Estadiamento: regras gerais

- Confirmação patológica é mandatória;
- Estadiamento (e exames realizados) são feitos **antes** do tratamento definitivo;
- Múltiplos tumores no mesmo órgão: utilizado o mais avançado e a letra (m)
- Tumores sincrônicos: estadiamento independentes
- Primário Oculto: estadiamento baseado no tumor principal de suspeição.

# Princípios de Estadiamento

TNM	Descrição	Opcoes
T	TUMORAL: avalia o tamanho, contiguidade e/ou extensão do tumor	T0 – sem evidencia de tumor primário Tis – in situ T1-4 – aumento de tamanho/extensão TX – não possível avaliar
N	LinfoNODOS: presença ou ausência de cancer em cadeias linfáticas de drenagem (número de linfonodos)	N0 – sem acometimento linfonodal N1-3 – aumento no numero de linfonodos acometidos NX - não possível avaliar
M	METÁSTASE: presença ou ausência de metastases (disseminação tumoral maior do que regional)	M0 – sem evidencias me metz M1 – presença de metz`



# Princípios de Estadiamento

TNM Clínico(c): antes do tratamento definitivo; sem patologia

TNM Patológico (p): utilizando dados de estudos patológicos

Avaliação de Margem:

R0: sem tumor residual

R1: tumor residual microscopico

R2: tumor residual macroscopico

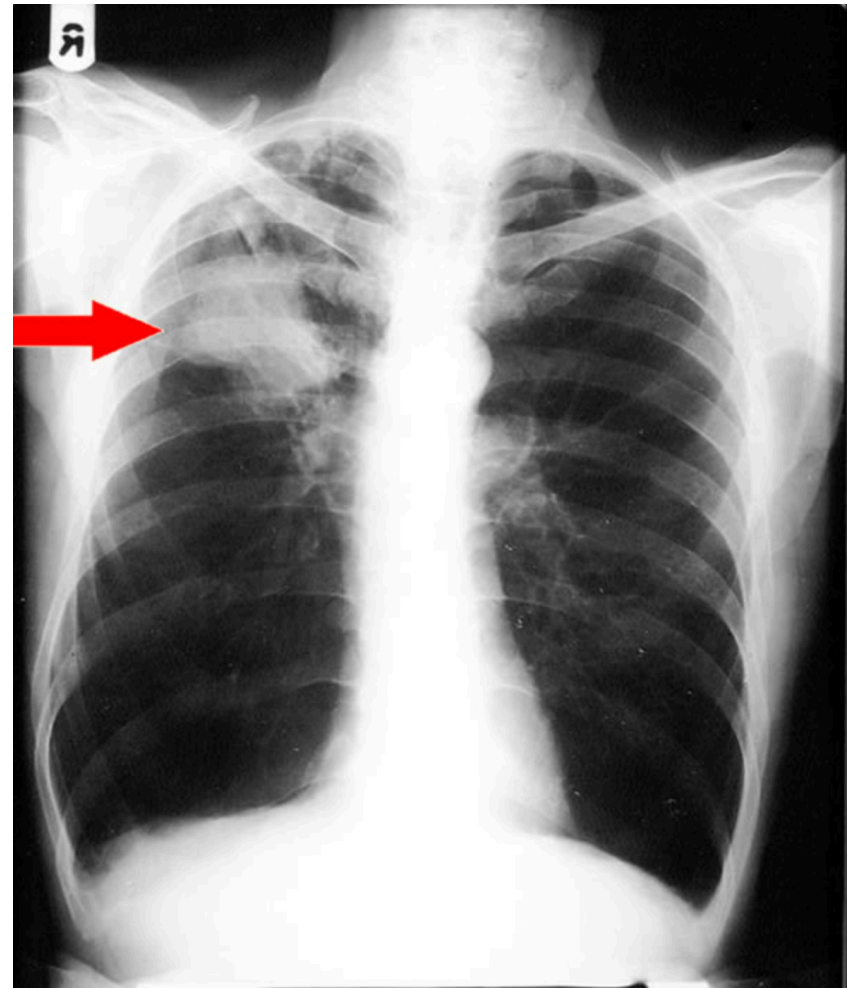
TNM Pos-tratamento (y): após tratamento neoadjuvante

# Princípios de Estadiamento

**Revisto a cada 5-8 anos, baseado em dados epidemiológicos e influenciada pelo resultado histórico de melhora no tratamento.**





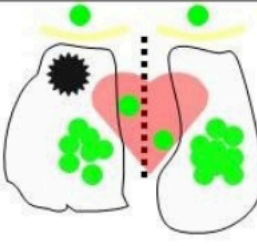
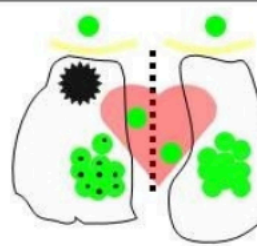
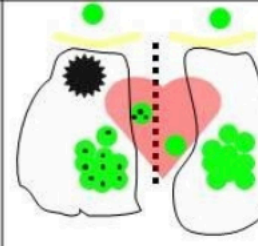
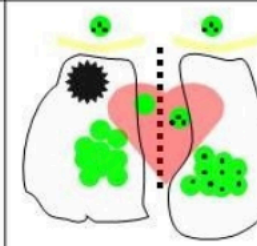
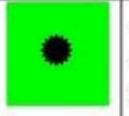
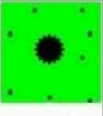
Ricardo, homem de 59 anos, reclama ao seu médico de família que apresenta tosse progressiva nas últimas três semanas, com falta de ar e escarros hemoptóicos.

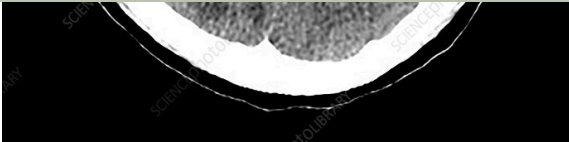
O paciente é tabagista 20 maços por dia há 40 anos e relata perda de peso.





Stage	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage 0	Tis	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IA	T <sub>1a,b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IB	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IIA	T <sub>1a,b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IIB	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IIIA	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1,2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1,2</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IIIB	T <sub>4</sub>	N <sub>0,1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IV	T <sub>1-4</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	Any T	Any N	M <sub>1a,b</sub>

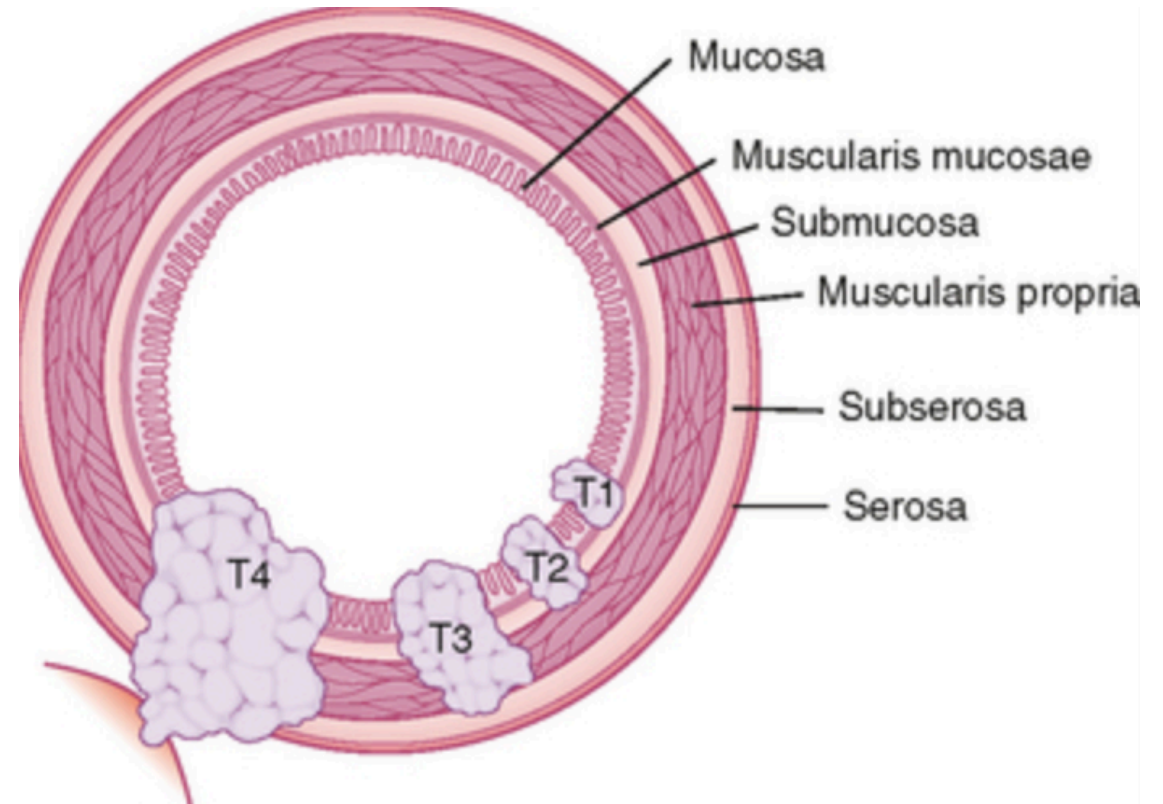
	T1	T2	T3	T4
<b>Tumor size</b>	< 3 cm 	3-7 cm  (T2a 3-5 cm; T2b 5-7 cm) Atelectasis (part of lung) Invasion: Visceral pleura, main bronchus ≥ 2 cm from carina	> 7 cm  Atelectasis (whole lung) Invasion: Phrenic nerve, diaphragm, chest wall, mediastinal pleura, main bronchus < 2cm from carina, parietal pericard	 Invasion mediastinal organs/vertebral bodies/carina /tumor nodules in different ipsilateral lobe
<b>Lymph node</b>	 N0 No lymph nodes involvement	 N1 Ipsilateral bronchopulmonary/hilar	 N2 Ipsilateral mediastinal/subcarinal	 N3 Contralateral hilar/contralateral mediastinal/supraclavicular
<b>Metastasis</b>	M0  No metastasis	M1  Bilateral lesions Distant metastasis malignant pleural effusion		



# Estadramento - COLON

## Tumor

- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum<sup>2</sup>
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>2,3</sup>



# Estadramento - COLON

## N (linfonodo)

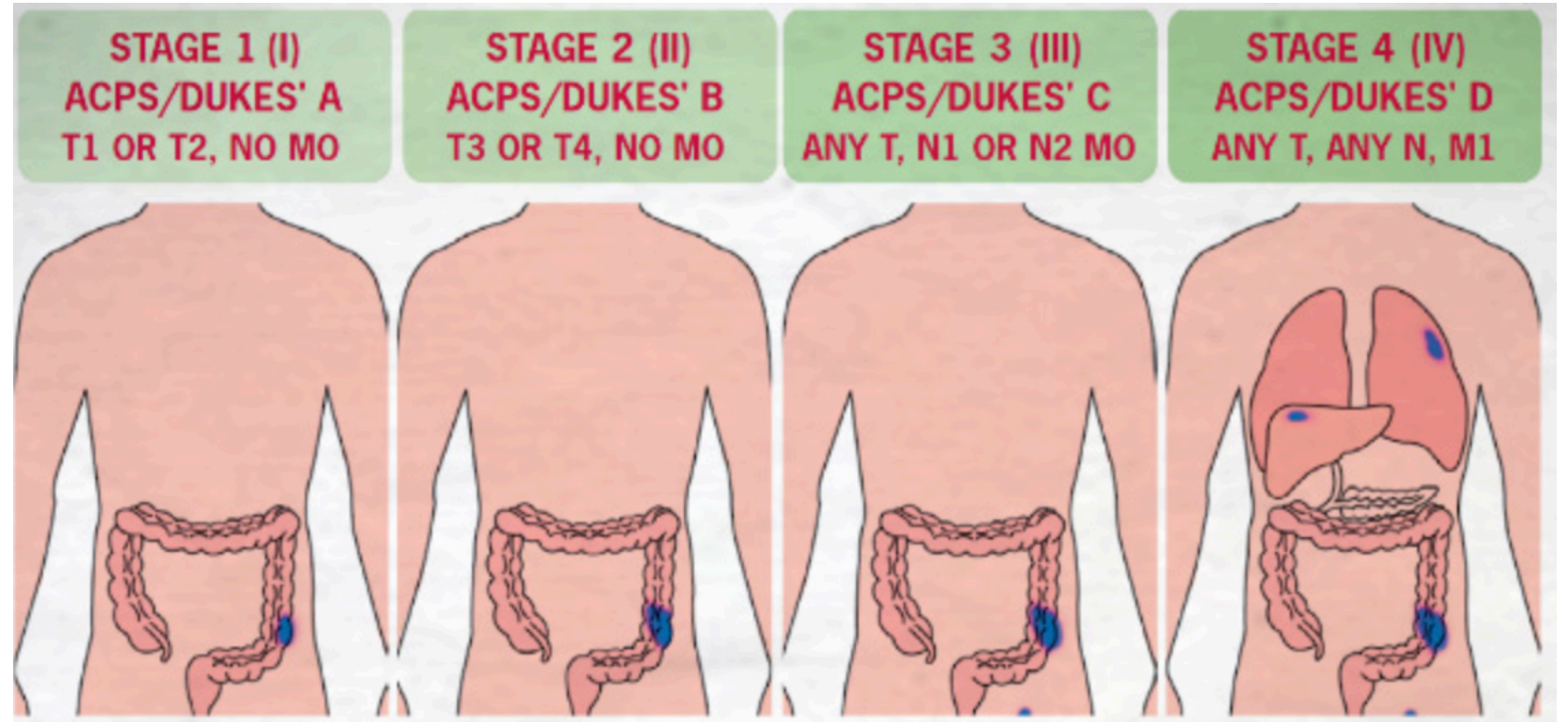
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
  - N1a** Metastasis in one regional lymph node
  - N1b** Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
  - N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
  - N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
  - N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

## Metástase

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
  - M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
  - M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

# Estadramento - Colon

ANATOMIC STAGE/PROGNOS			
Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b



## Sobrevida em 5 anos

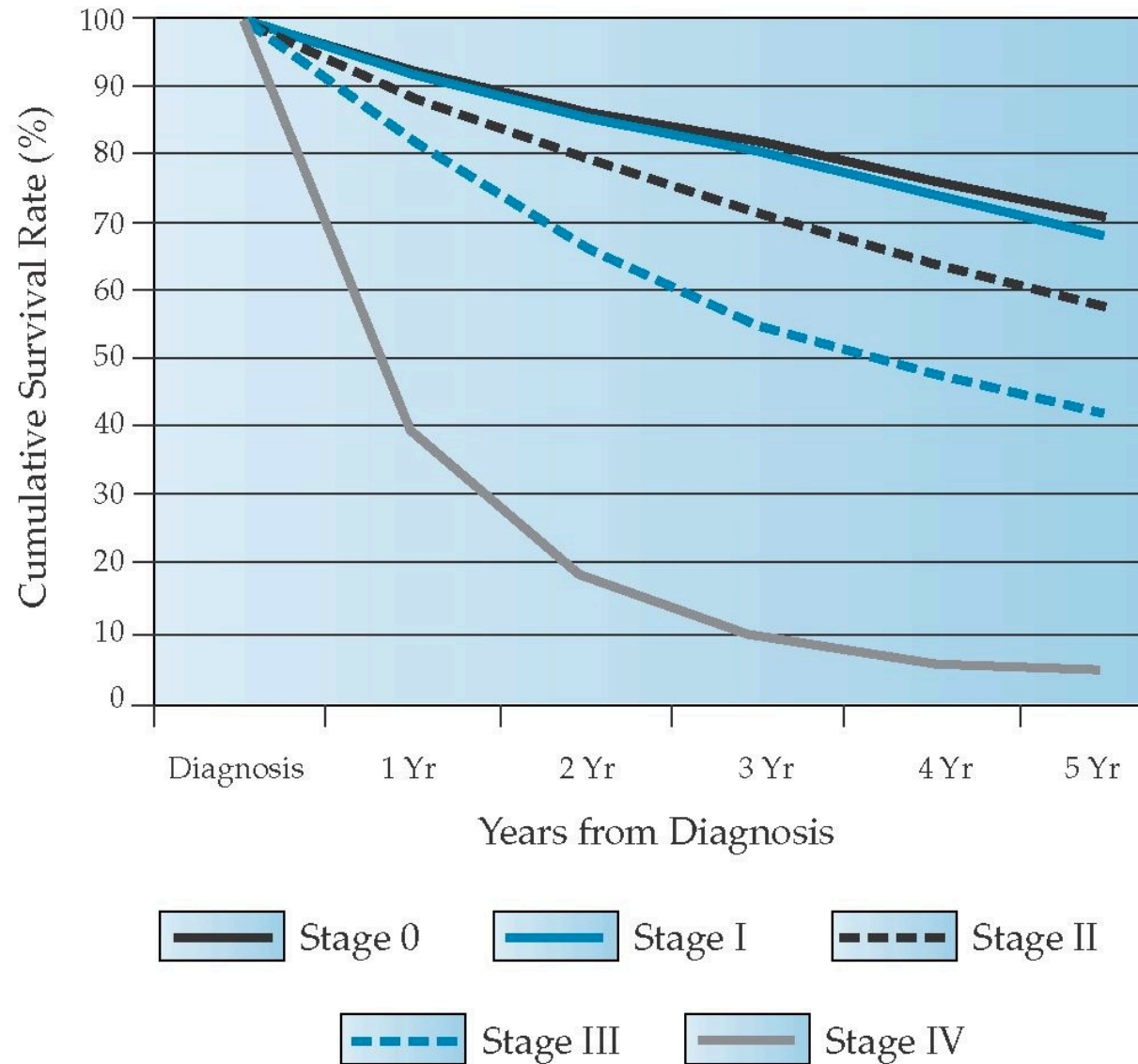
90%

65-88%

50-75%

11%

# Estadramento - Colon





# Caso Clínico

- 12/05/19
- Id.: O.G.T., sexo feminino, 38 anos, natural de Aquidauana – MS, residente em Barrinha – SP, procedente de Corumbá – MS, fisioterapeuta, divorciada, católica.
- Q.P.: **“Dor abdominal há 6 horas”**.
- H.D.A.: Paciente deu entrada no PS de hospital privado com queixa de **dor abdominal moderada, difusa e em cólica, distensão abdominal, parada de eliminação de fezes e flatos, náuseas e vômitos há cerca de 6 horas**. Nega perda ponderal, hematoquezia ou fezes em fita.

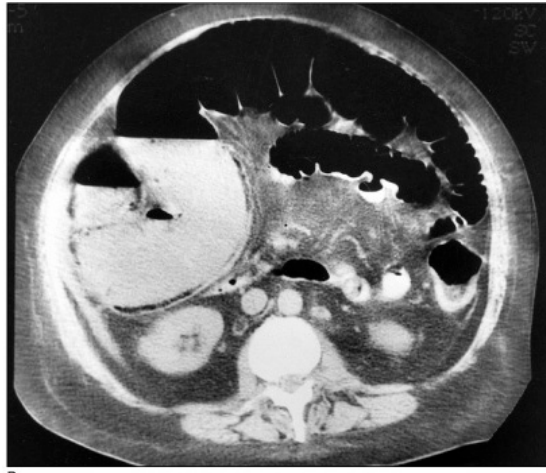
# Exame Físico

- PA = 130 X 90 mmHg; FC = 105 bpm; FR = 24 irpm.
- REG, BEN, corada, hidratada, afebril, **taquicárdica, taquipneica, LOTE, fáceis de dor.**
- RCR, 2T, BNF, sem sopros.
- MVF universal, sem RA.
- **Abdome globoso, distendido, tenso, doloroso difusamente à palpação profunda, com DSD em FIE, RHA ausentes.**
- MMII: sem edemas. Panturrilhas livres.

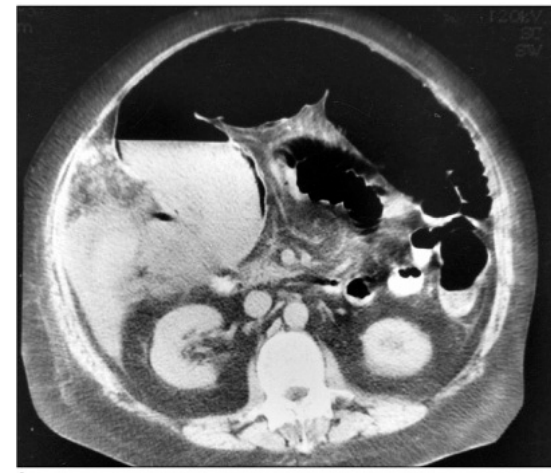
# TC de Abdome



A



B



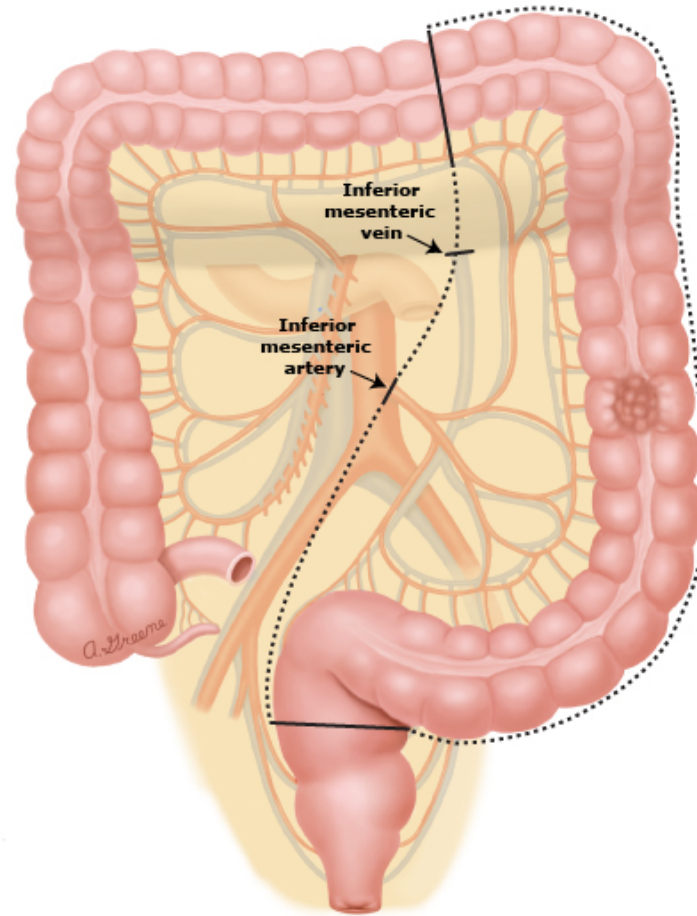
C

Acentuada distensão dos cólons transverso e ascendente e do ceco. O cólon ascendente e o ceco apresentavam líquido espontaneamente denso, configurando conteúdo hemorrágico

**SEM LESÕES HEPÁTICAS SECUNDÁRIAS**

# Conduta

## Hemicolectomia Esquerda Ampliada de Emergência



# Anatomopatológico – 24/05/19

- Adenocarcinoma tubular do cólon descendente
- Invide o peritônio
- G2
- 4,0 x 3,0 cm
- IAL/IPN +
- LNF +19/23
- Extravasamento +

**T1** Tumor invades submucosa

**T2** Tumor invades muscularis propria

**T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues

**T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum<sup>2</sup>

**T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>2,3</sup>

**N0** No regional lymph node metastasis

**N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes

**N1a** Metastasis in one regional lymph node

**N1b** Metastasis in 2–3 regional lymph nodes

**N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis

**N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

**N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes

**N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

# Princípios do Tratamento Oncológico

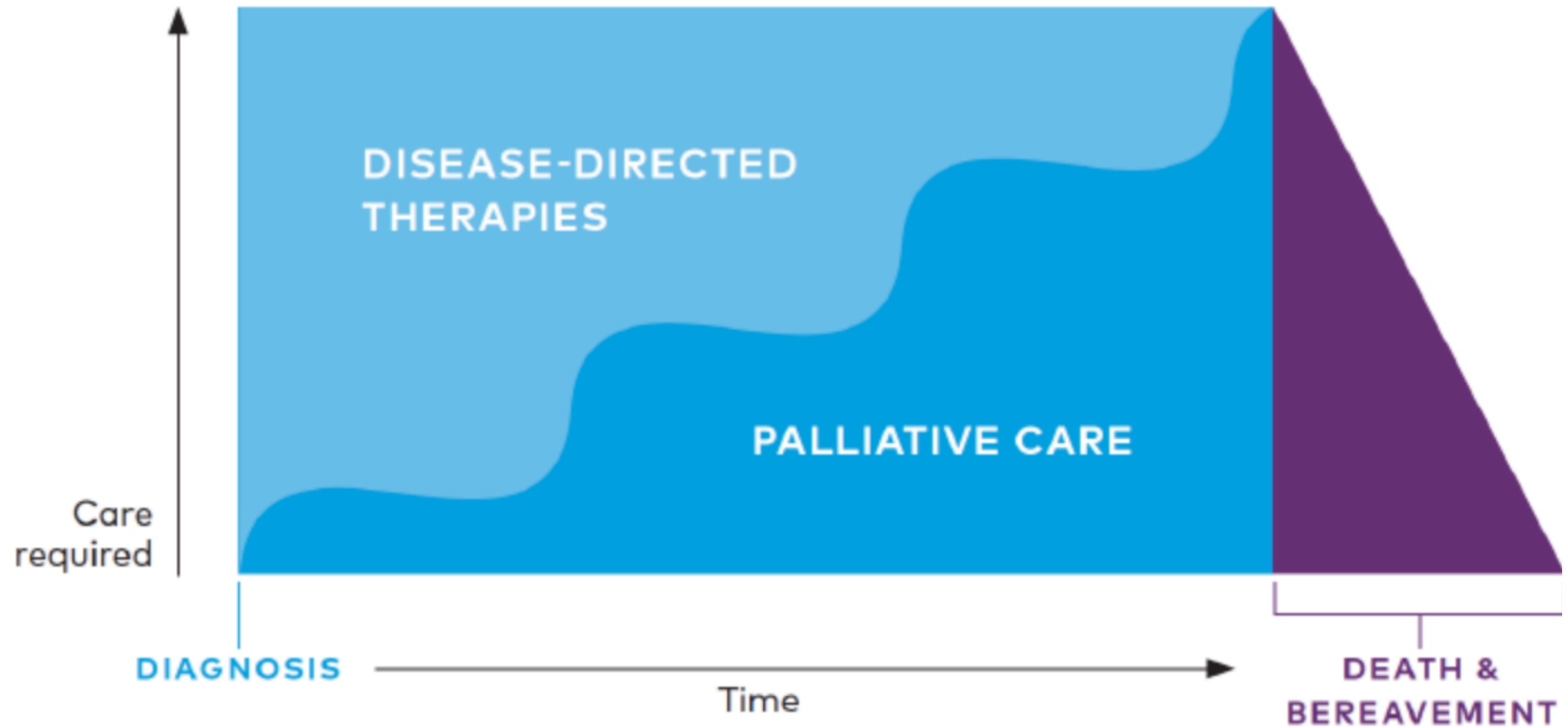
Tratamento Neoadjuvante

Tratamento Adjuvante

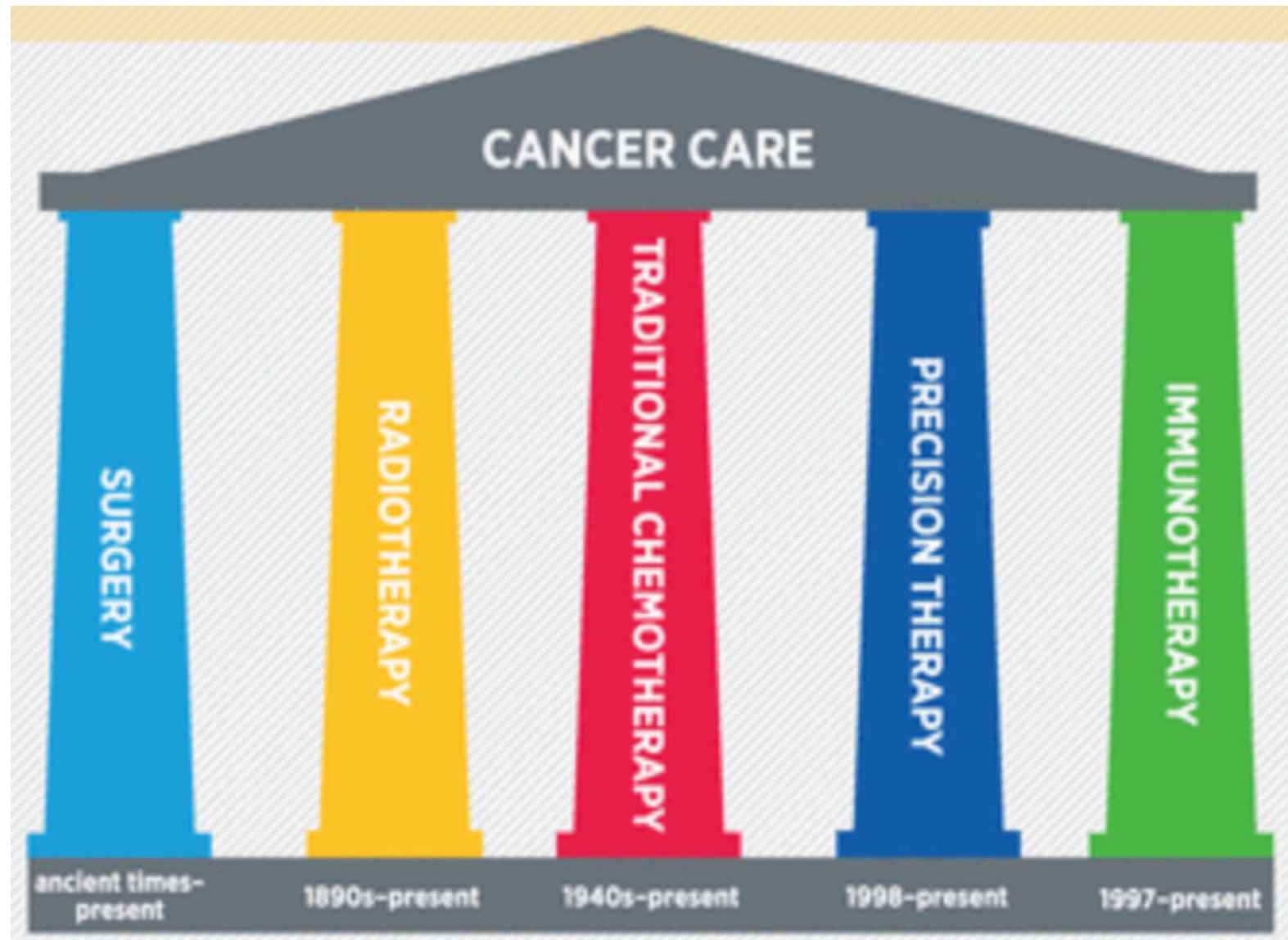
Tratamento Paliativo

# Cuidados Paliativos

Aumento na qualidade de vida dos pacientes e familiares com doenças limitadoras a vida.



# Princípios do Tratamento Oncológico



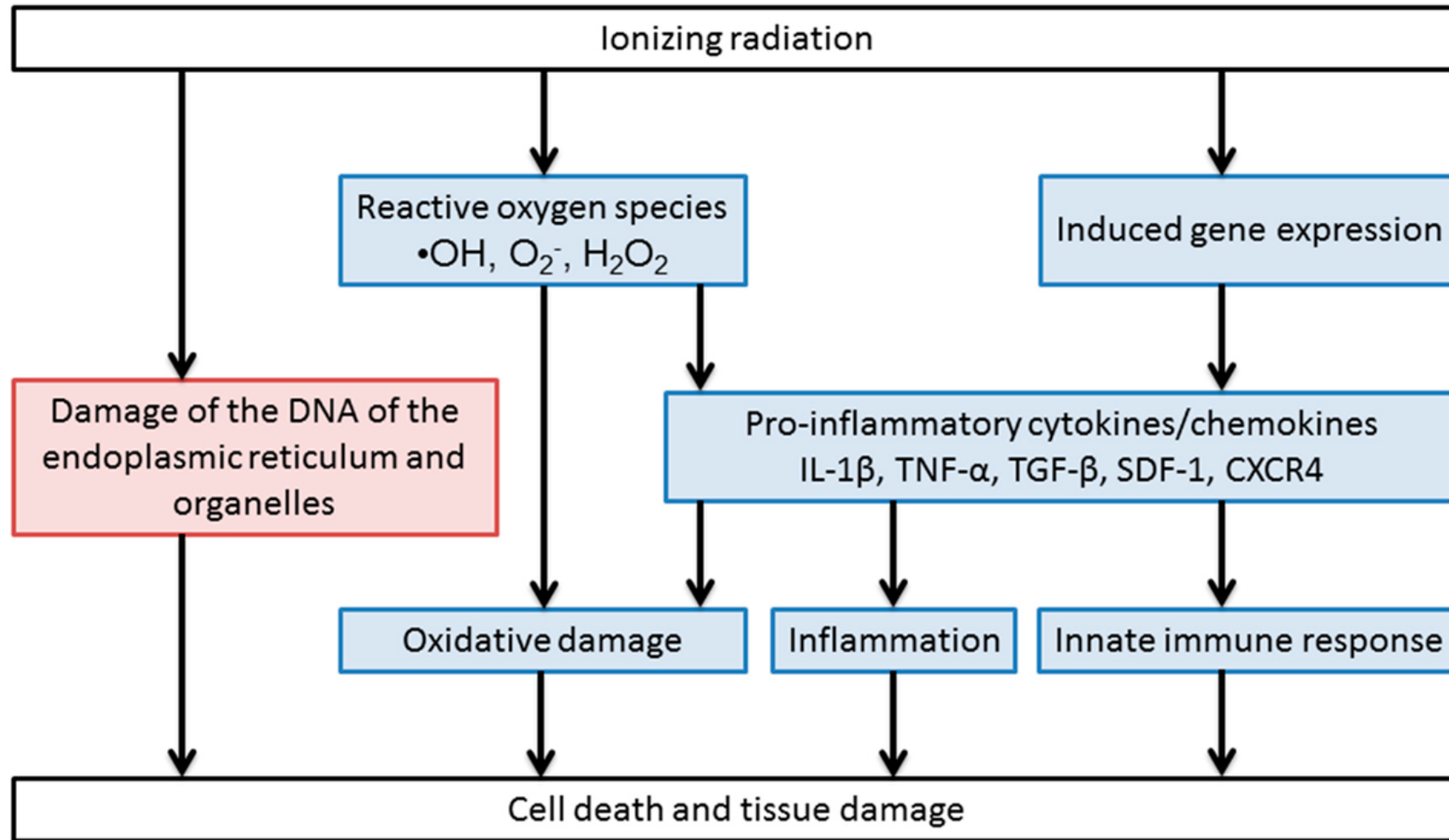


# Princípios do Radioterapia

É a manipulação terapêutica da radiação de alta energia capaz de separar um ou mais elétrons do orbital dos átomos ou moléculas, resultando em lesão ou destruição das células na área exposta.



# Princípios do Radioterapia



□ Direct mechanisms

□ Indirect mechanisms

# Princípios do Radioterapia

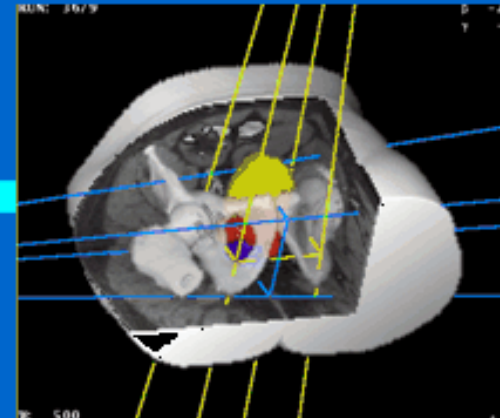
1: CT scanning



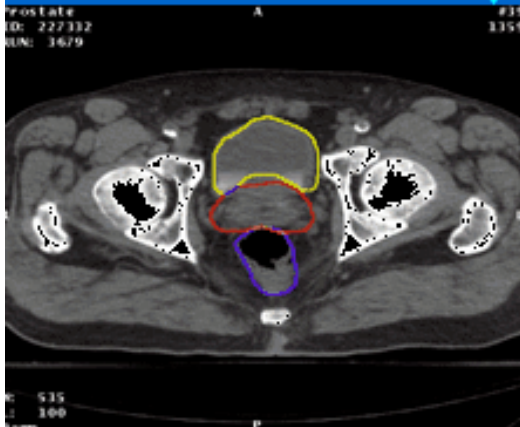
6: Radiotherapy treatment



5: Virtual simulation



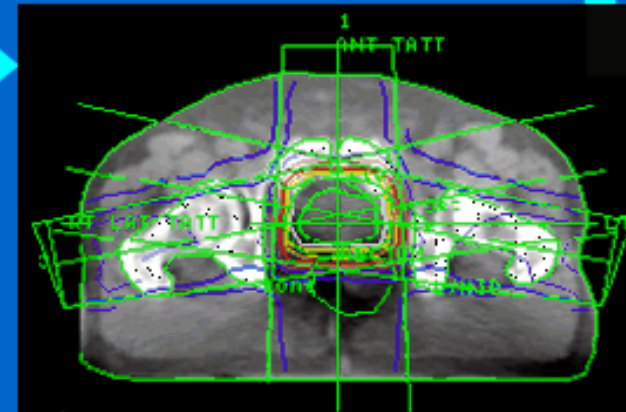
2: Tumour localisation



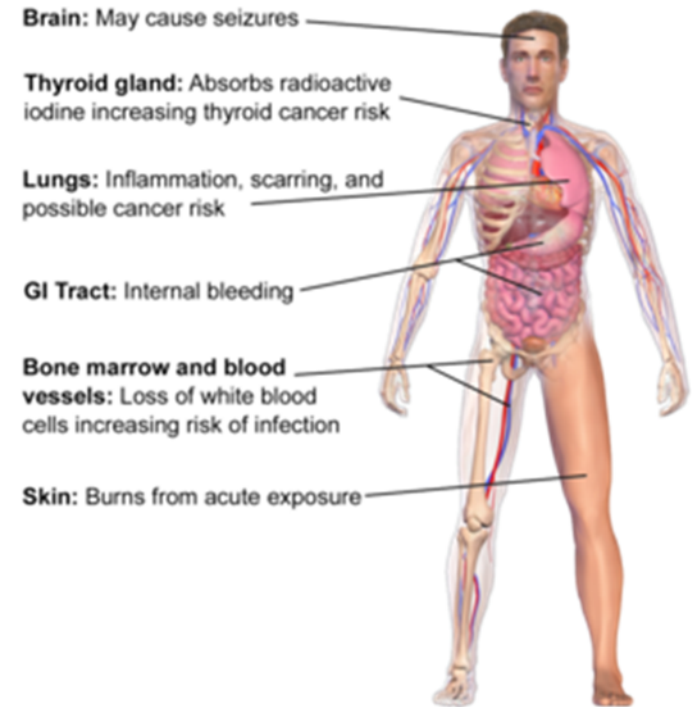
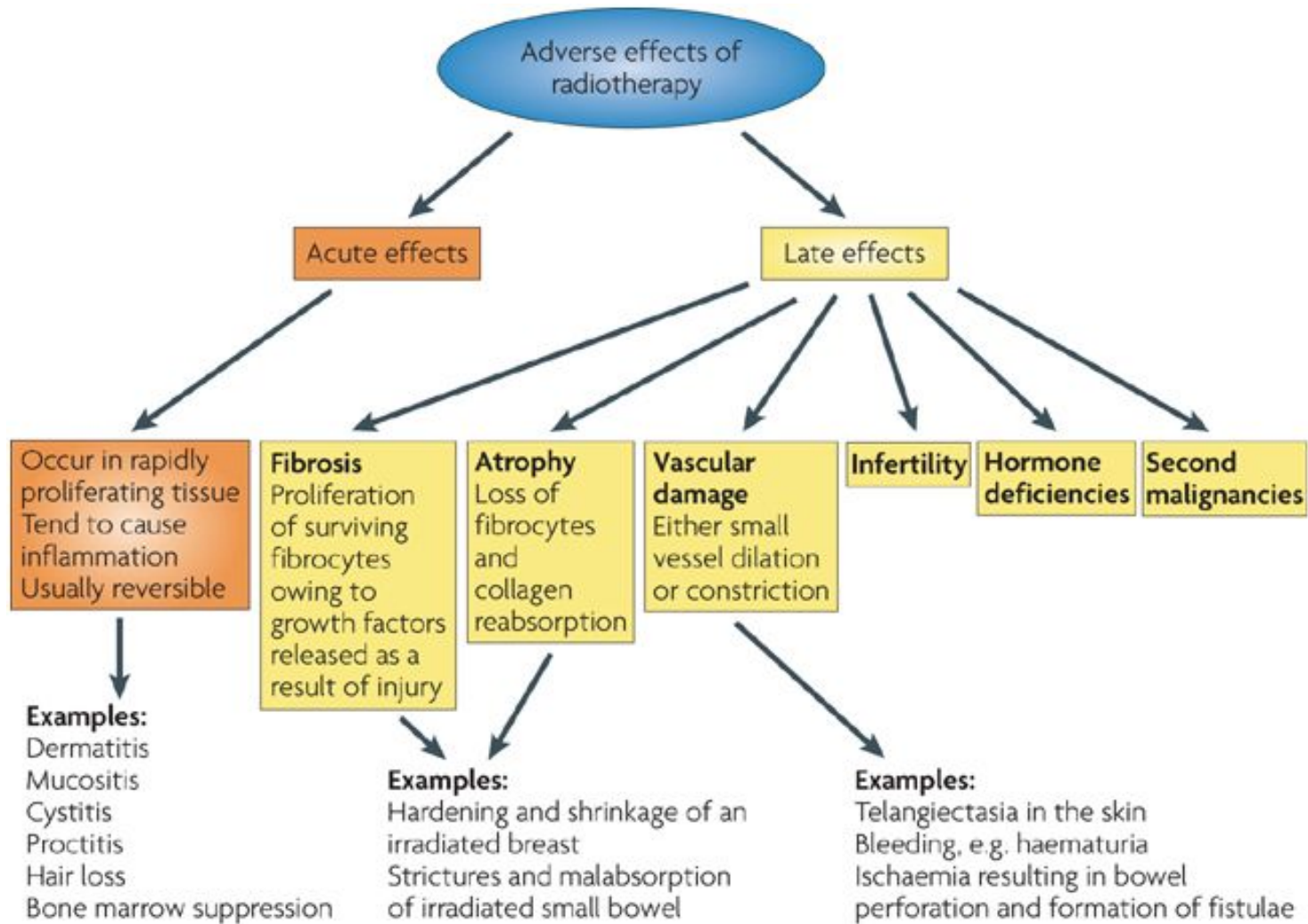
3: Skin reference marks



4: Treatment planning



# Toxicidade em Radioterapia

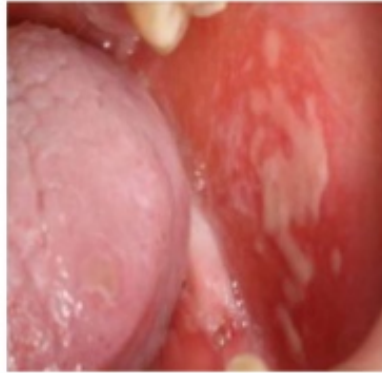


# Toxicidade em Radioterapia

Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4



Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi

Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4

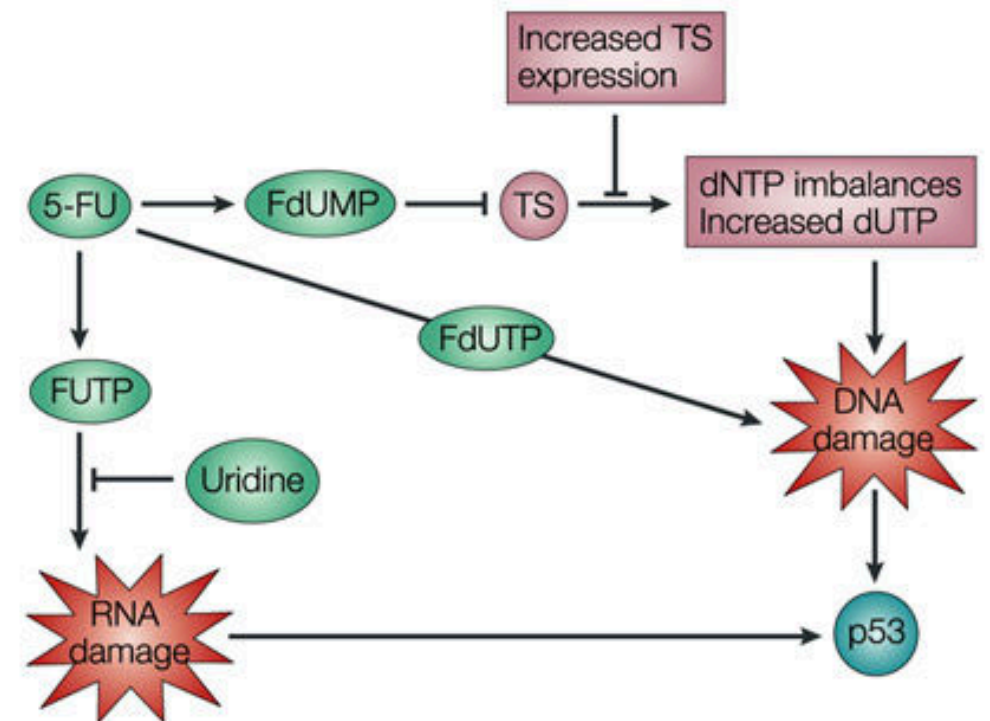


Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi

# Princípios do Quimioterapia

Drogas utilizadas no tratamento:

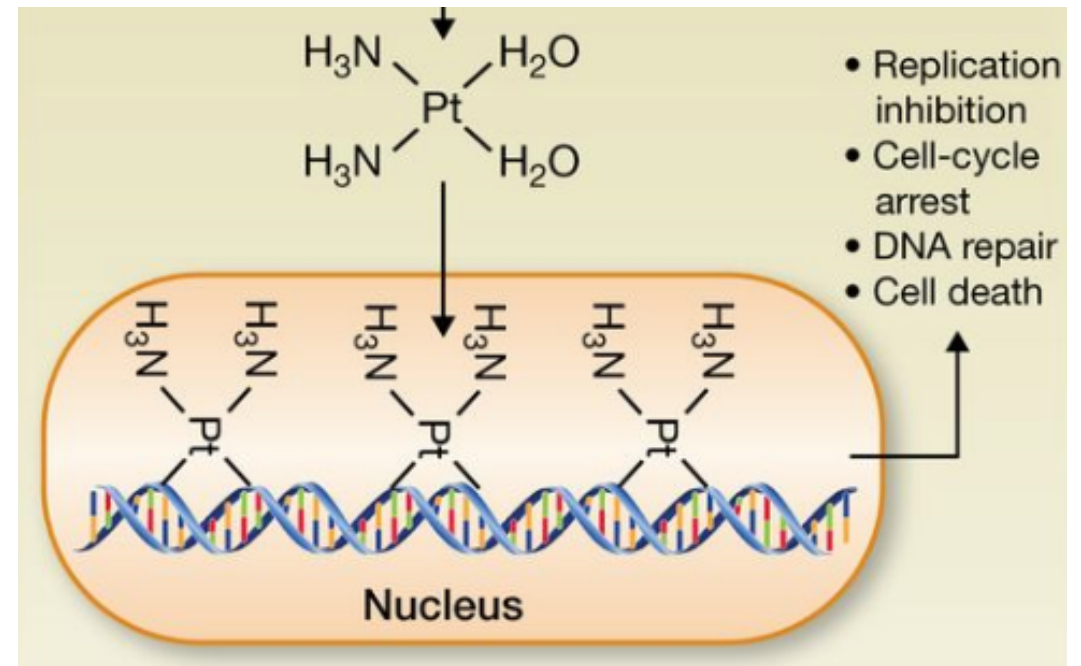
- **Fluoropirimidina:** Fluorouracil e capecitabine
  - Classe: antimetabólico
  - Mecanismo de ação



# Princípios do Quimioterapia

## Drogas utilizadas no tratamento:

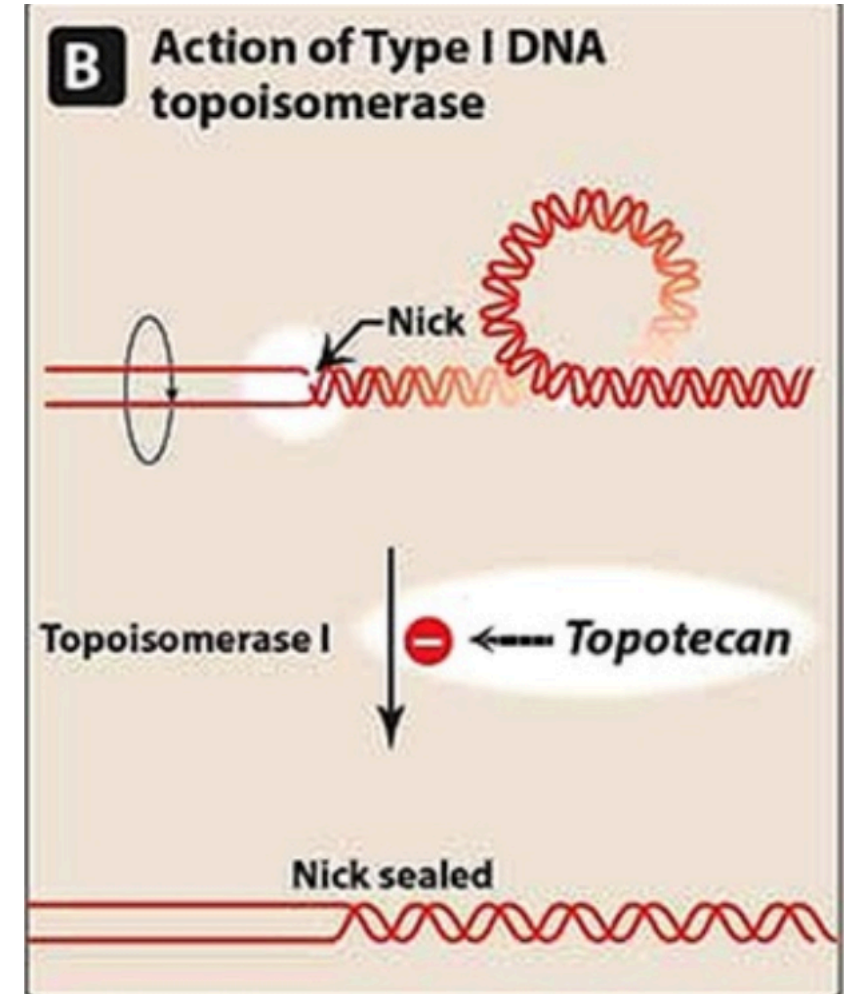
- **Platina:** oxaliplatina
  - Classe: agente alquilantes
  - Mecanismo de ação
  - Efeito adverso: neurotoxicidade periférica



# Princípios do Quimioterapia

Drogas utilizadas no tratamento:

- Irinotecano
  - Classe: inibidores de topoisomerase
  - Mecanismo de ação

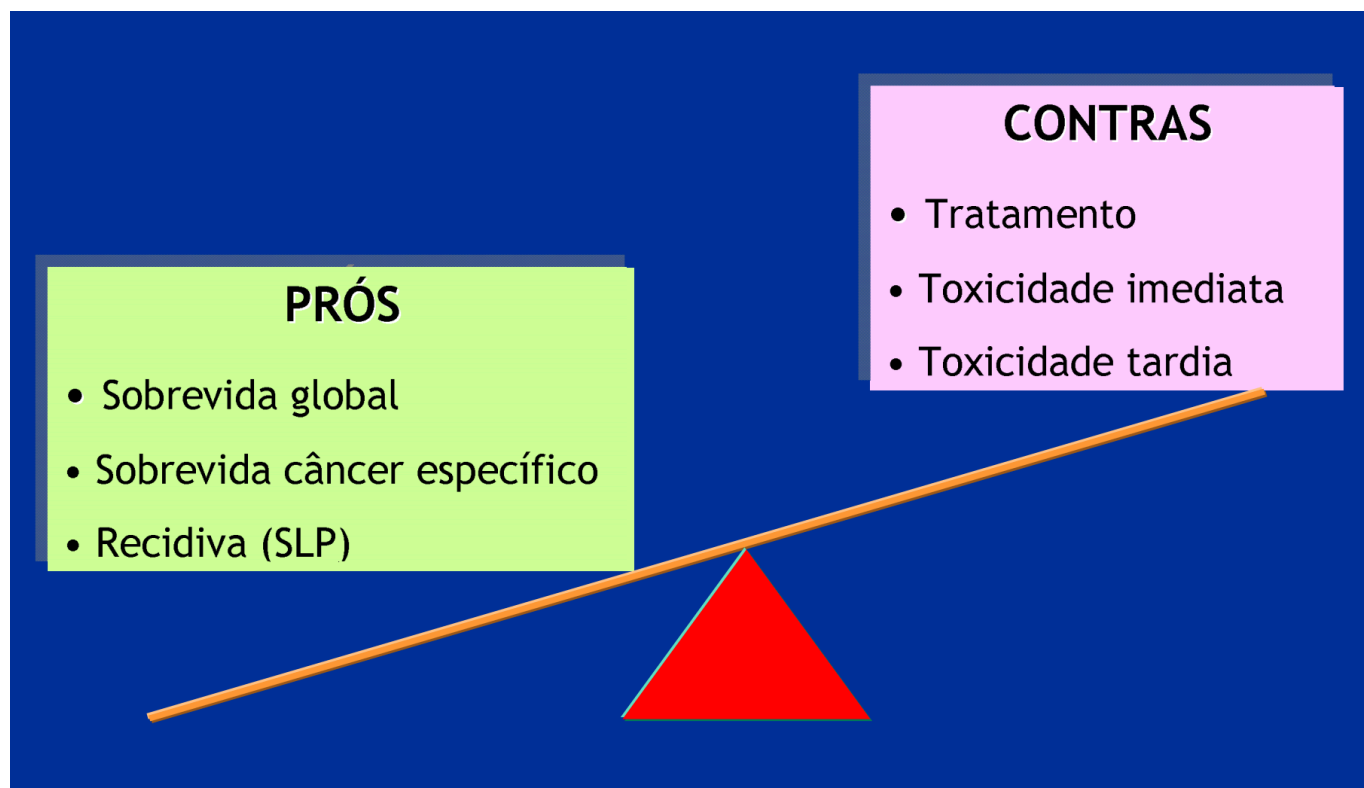




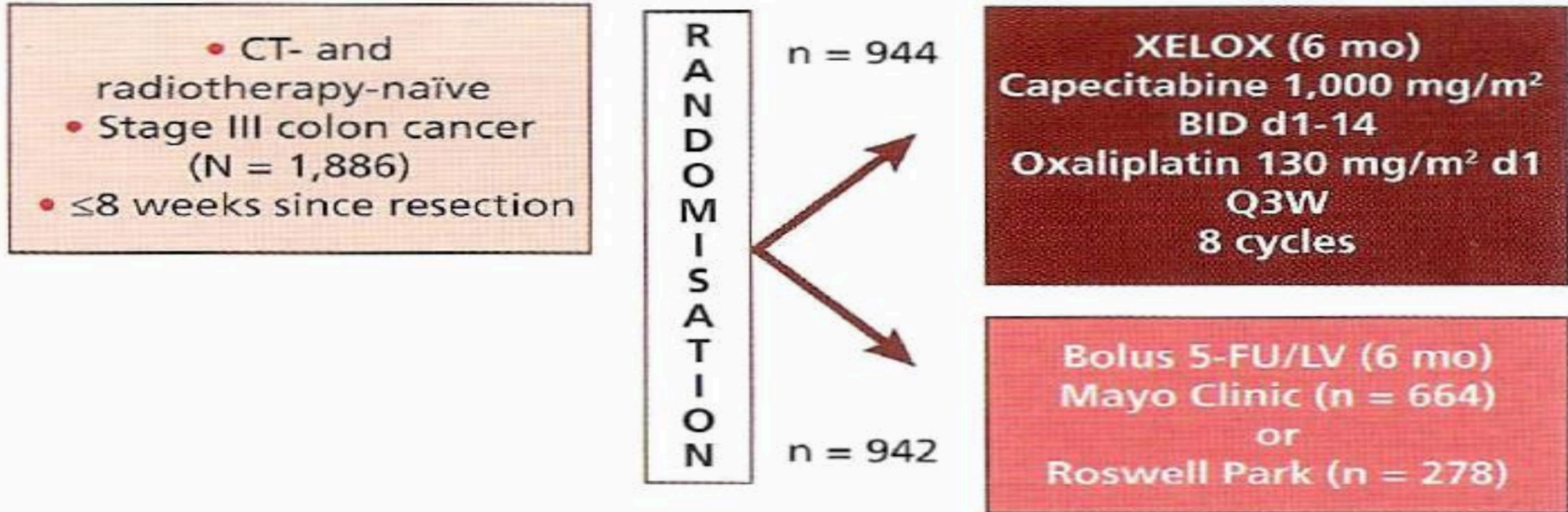
# Lembra do nosso caso de Colon?

- Adenocarcinoma tubular do cólon descendente
- Invide o peritônio
- G2
- 4,0 x 3,0 cm
- IAL/IPN +
- LNF +19/23
- Extravasamento +

**Devemos fazer tratamento ADJUVANTE?**

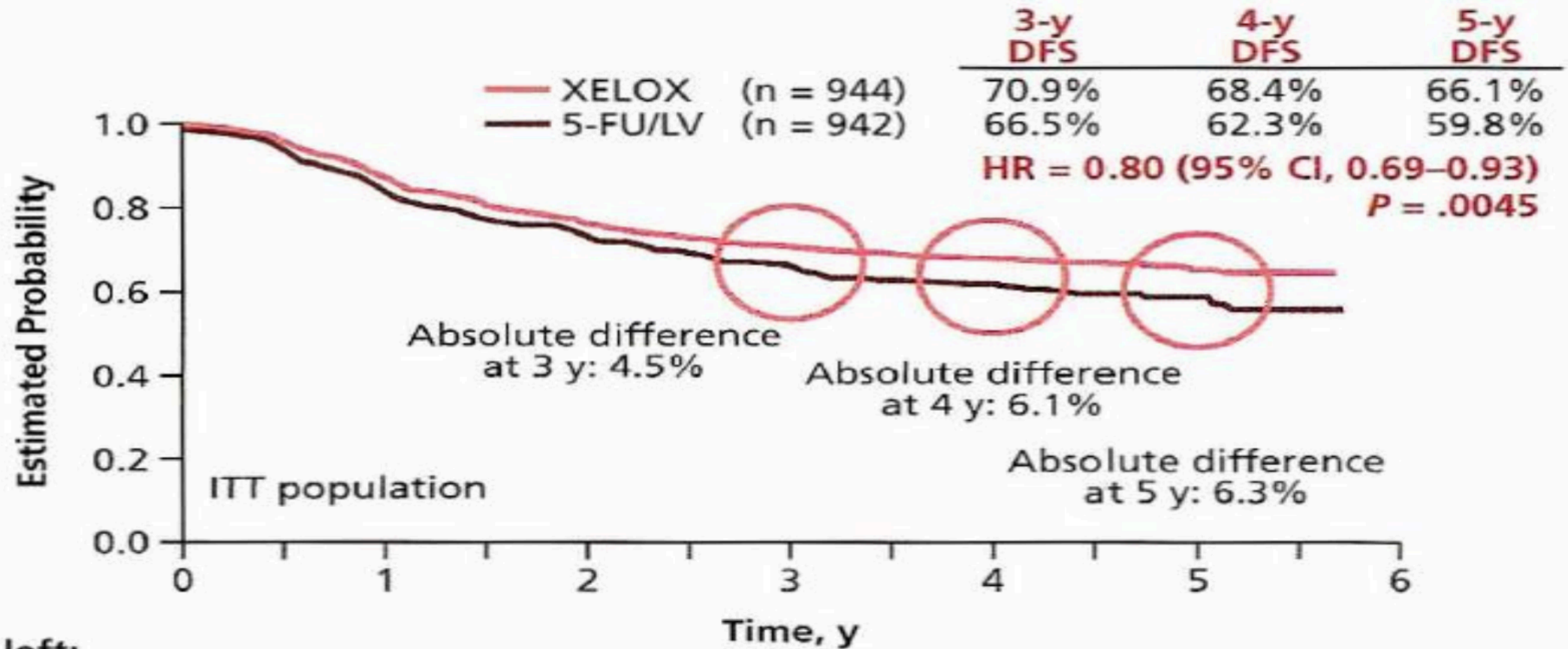


# Estudo XELOXA



- Primary endpoint: Superiority of DFS
- Secondary endpoints: RFS, OS, tolerability

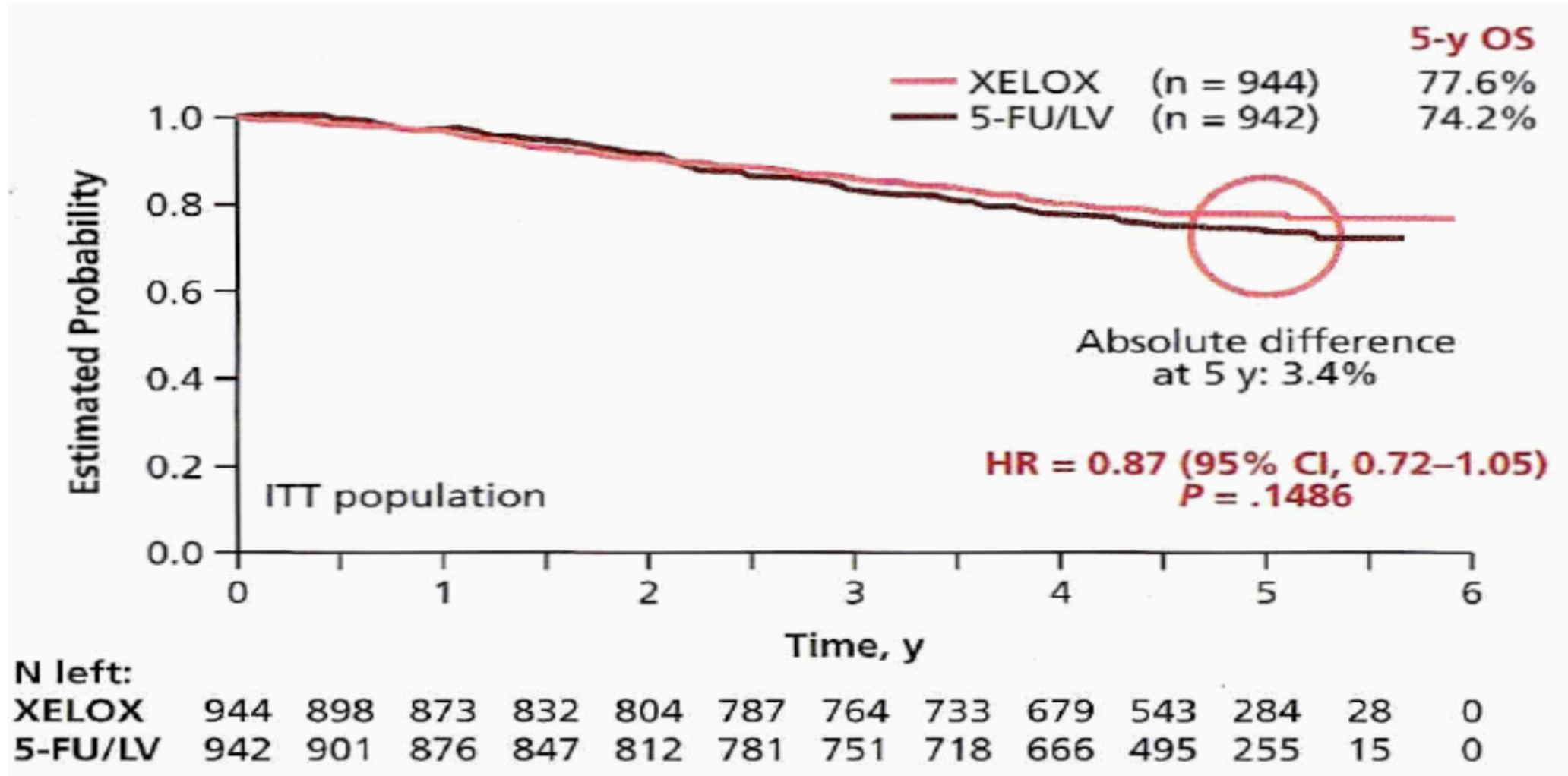
# Estudo XELOXA



N left:

XELOX	944	862	782	720	673	641	613	589	497	362	182	7	0
5-FU/LV	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0

# Estudo XELOXA



# Toxicidade do Quimioterapia

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

**Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

**Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.

**Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.

**Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

**Grade 5** Death related to AE.

## Diarréia

< 4 evacuações

4 a 6 evacuações

>6 evacuações

Necessidade de Internação

Óbito

# Estudo XELOXA

<b>Side effect</b>	<b>Grade 3/4 toxicity</b>	
	<b>Capecitabine</b>	<b>5-FU</b>
Hand-foot syndrome	17%	1%
Diarrhea	15%	12%
Nausea	4%	3%
Vomiting	4%	4%
Stomatitis	2%	14%
Fatigue/weakness	4%	4%
Neutropenia	2%	26%

# Toxicidade do Quimioterapia

Early or Acute Side Effects	Chronic or Delayed Side Effects
<ul style="list-style-type: none"><li>• Allergic reactions</li><li>• Alopecia</li><li>• Constipation</li><li>• Diarrhea</li><li>• Fatigue</li><li>• Febrile neutropenia</li><li>• Joint aches/pains</li><li>• Local reaction</li><li>• Mucositis</li><li>• Myelosuppression</li><li>• Nail changes</li><li>• Nausea</li><li>• Neuropathy (taxanes /vincristine)</li><li>• Phelibitis/Vesicant (anthracycline)</li><li>• Renal dysfunction (cisplatin)</li><li>• Skin changes</li><li>• Sores in mouth</li><li>• Vomiting</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigue</li><li>• Cardiotoxicity (anthracyclines)</li><li>• Cancer related thrombosis</li><li>• Joint aches/pains</li><li>• Chemobrain (mostly reversible)</li><li>• Osteoporosis</li><li>• Pulmonary fibrosis (bleomycin)</li><li>• Reproductive changes (alkylating agents )</li><li>• Weight gain</li><li>• Recurrence /Second tumours</li><li>• Psychosocial issue depression, anxiety</li></ul>

# Toxicidade do Quimioterapia

Infiltração da droga fora do leito vascular ou do catéter

## Vesicantes

Eritema e formação de bolhas

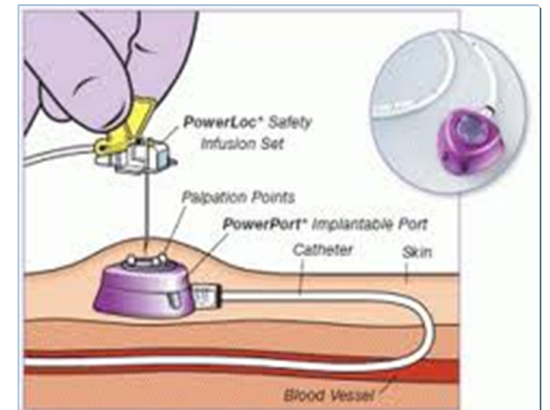
Podem aparecer até 6 a 12 horas após

Necrose tecidual

## Irritantes

Reação inflamatória local

Sensibilidade ao longo da veia





# Toxicidade do Quimioterapia



- Antraciclina
- Ciclofosfamida
- Vincristina
- Bleomicina
- Etoposide
- Taxanes



## Hiperpigmentação cutânea



- Toxicidade a Bleomicina: espessamento e hiperpigmentação devido deposição do fármaco na epiderme e derme.



# Toxicidade do Quimioterapia

**DEPENDENTE:** tipo de QT, dose e combinações, esquema empregado, características do paciente;

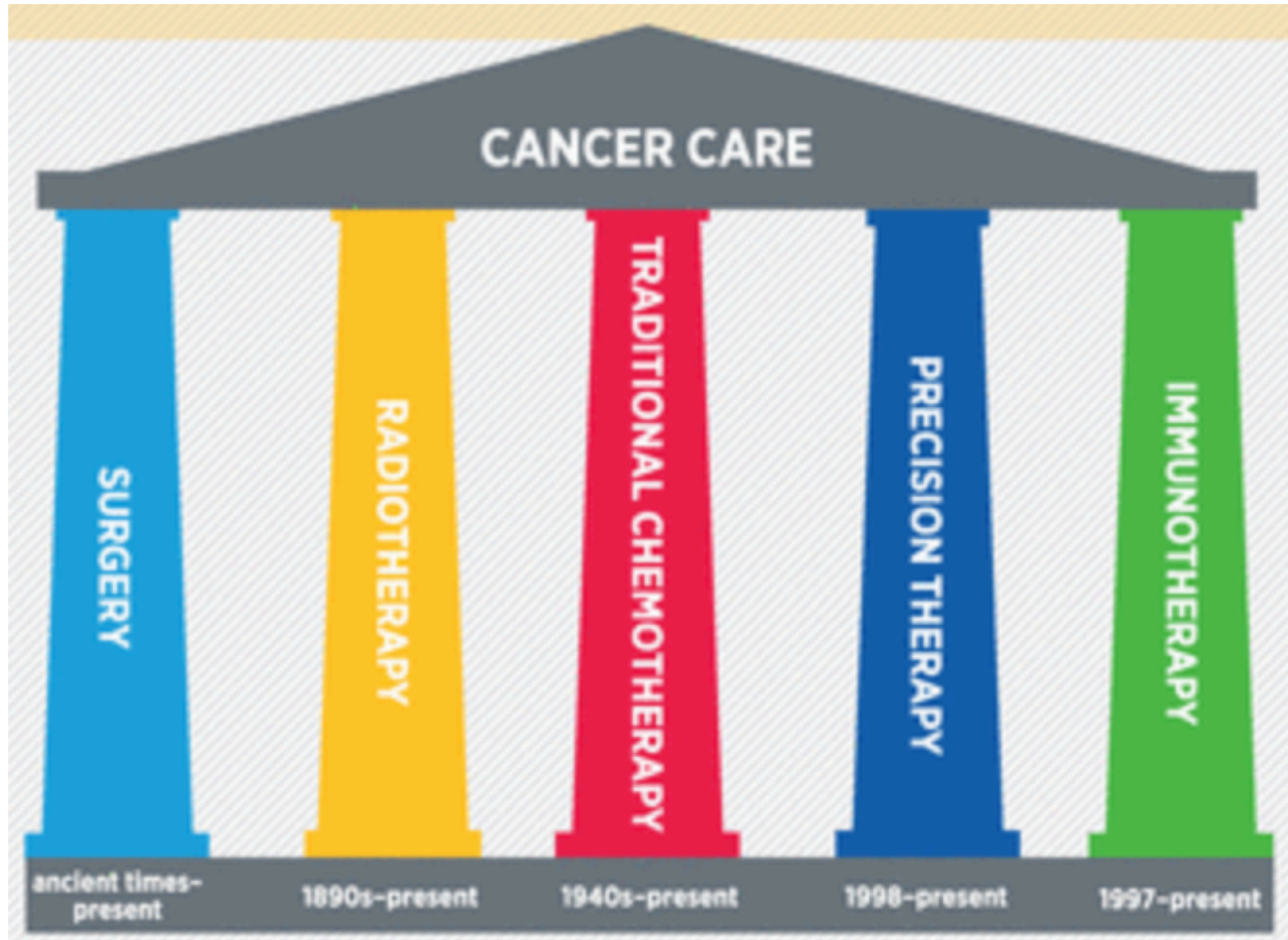
**MECANISMOS:** ainda não são totalmente conhecidos:

- Zona de gatilho de quimiorreceptores (central)
- Mecanismos periféricos: lesão da mucosa gastrointestinal, estímulo de neurotransmissores
- Mecanismos corticais: ativação direta ou indireta (psicogênica)
- Vestibulares
- Alteração do paladar e olfato

**MEDICAÇÕES ESPECÍFICAS:** inibidores do 5HT3 com atividade aguda e tardia; inibidores da substância p ( neurocina1) específicos (aprepitanto) ou efeito colateral de medicações como olanzapina.



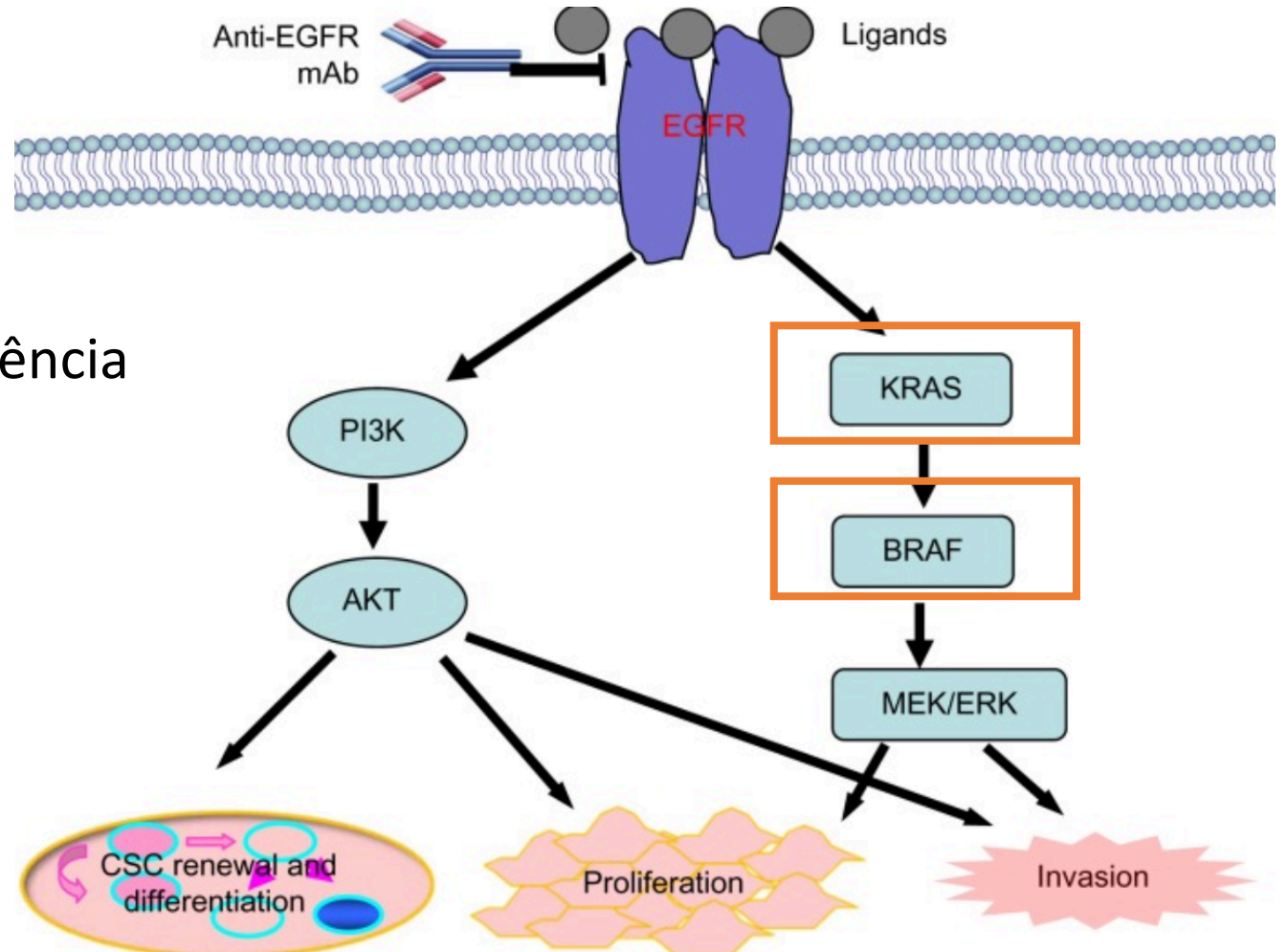
# Princípios do Tratamento Oncológico



# Princípios do Terapia Alvo

## Drogas-Alvo:

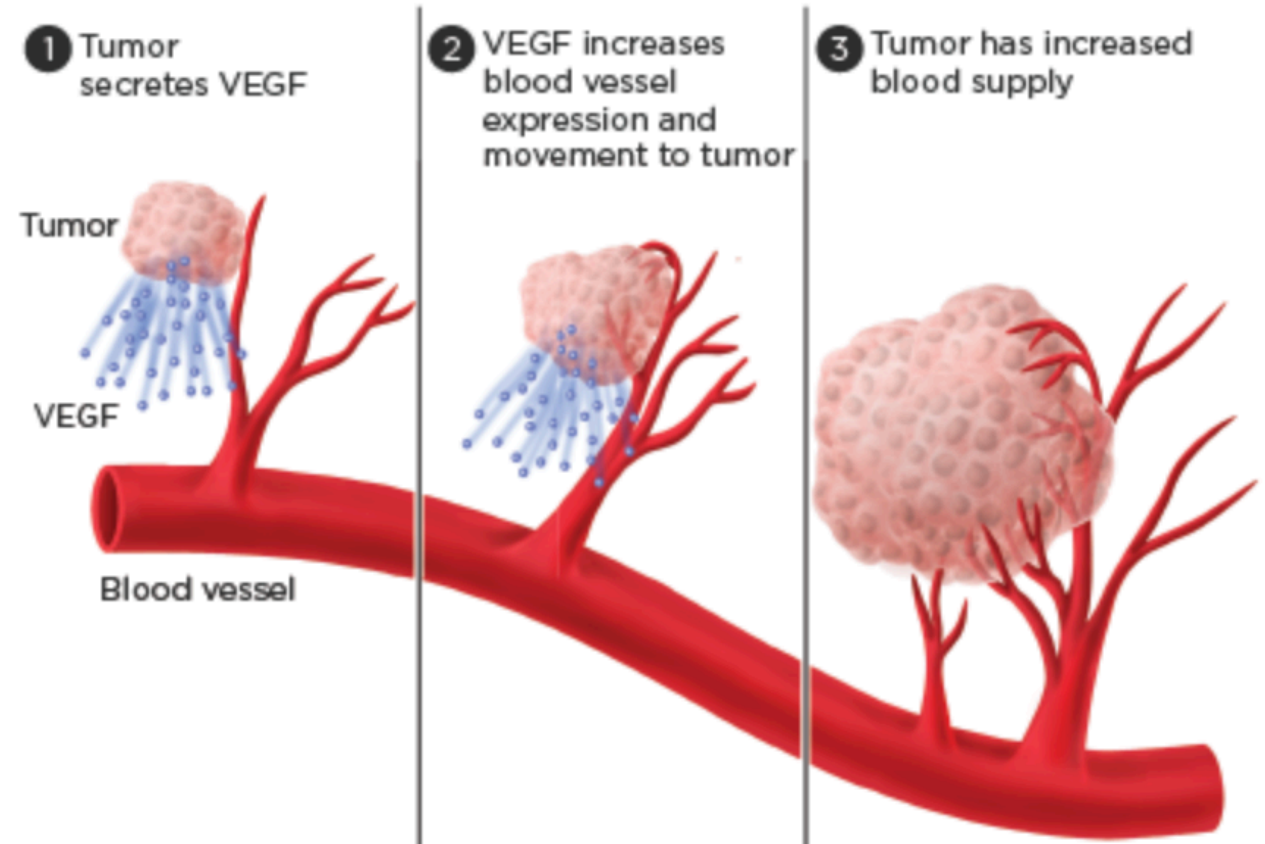
- **Cetuximab:** anti-EGFR
- Mutação de KRAS e BRAF: resistência



# Princípios do Terapia Alvo

## Drogas-Alvo:

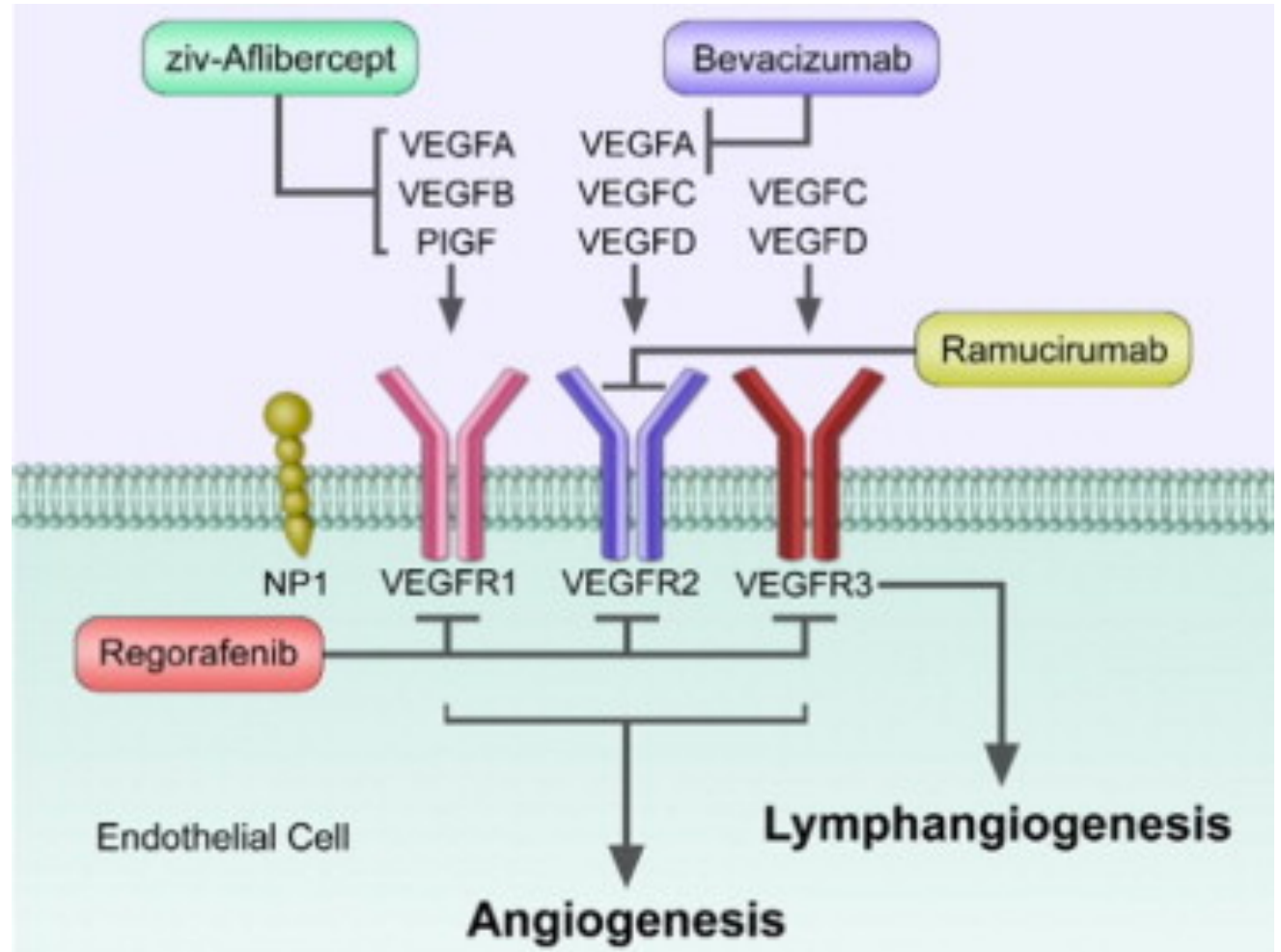
- **Bevacizumab: anti-VEGF**
- Bloqueio de novos vasos para o tumor



# Princípios do Terapia Alvo

Drogas-Alvo: angiogenese

- Aflibercept;
- Ramucirumab;
- Regorafenib.



# Toxicidade do Terapia Alvo

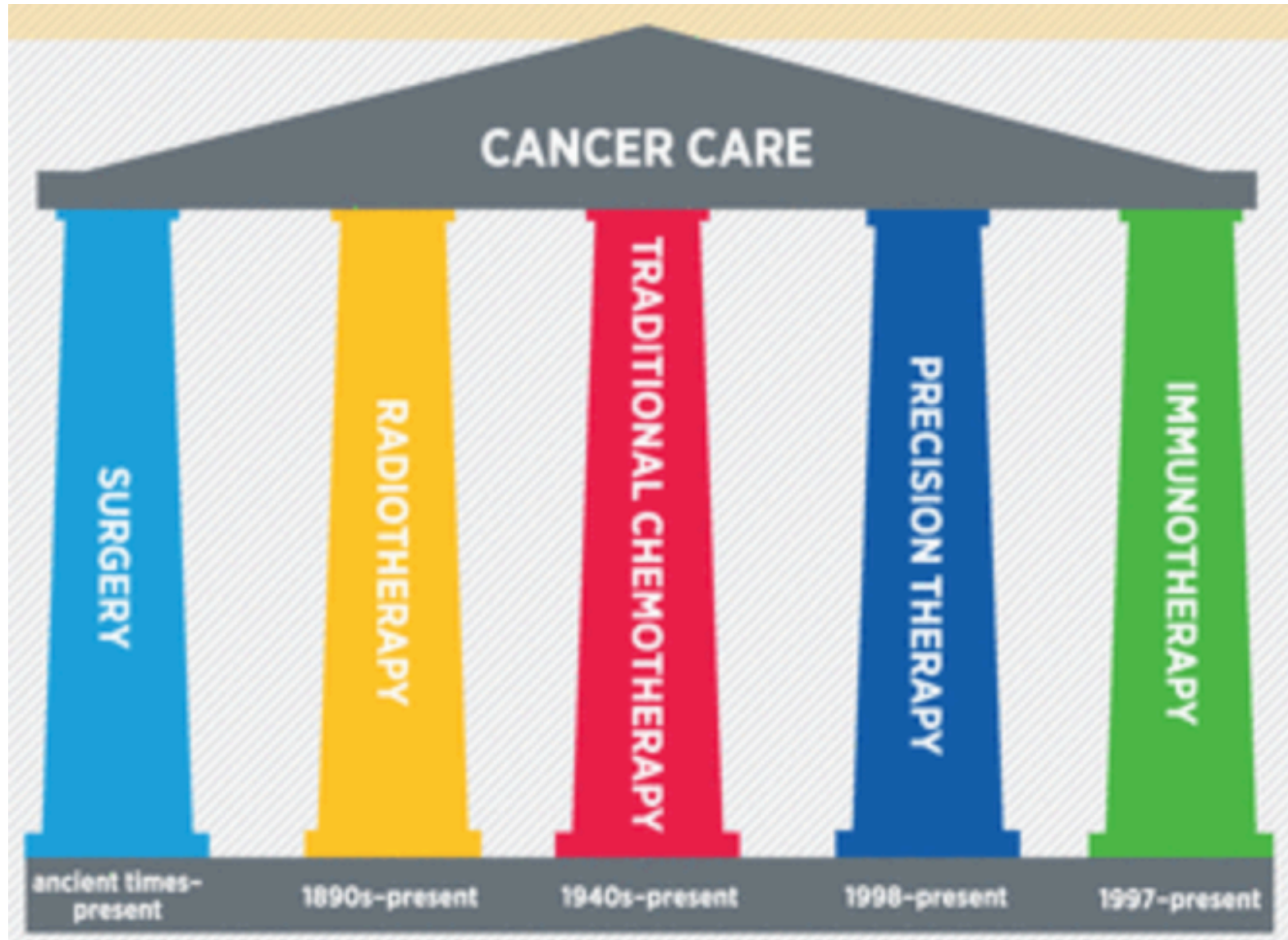


Moderate rosacea-like eruption from cetuximab



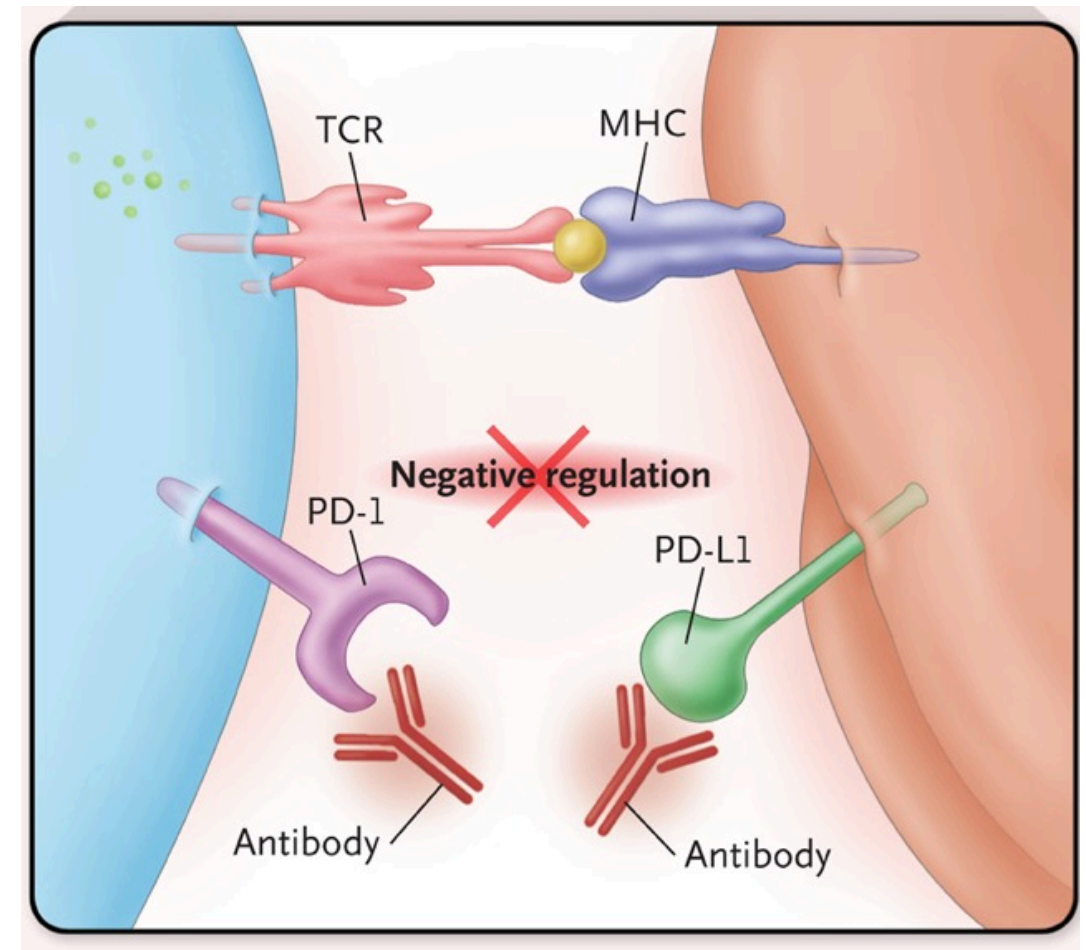
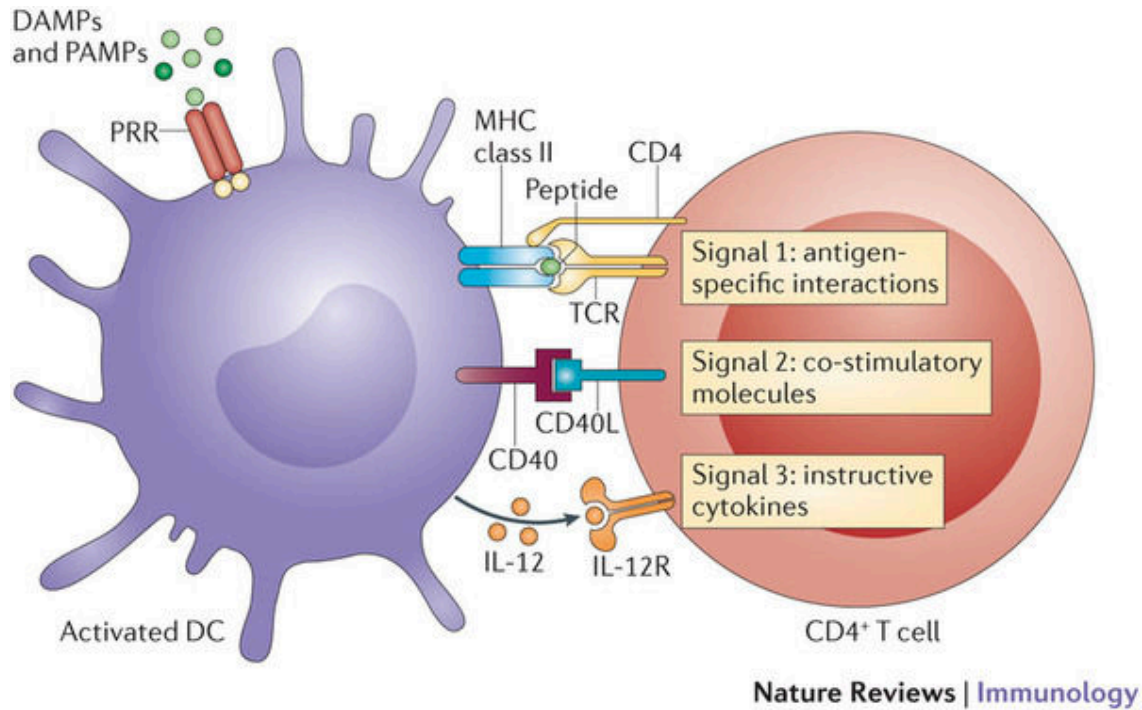
80 year old patient receiving cetuximab and radiation for nasopharyngeal cancer

# Princípios do Tratamento Oncológico





# Princípios do Imunoterapia



# O que é o sistema imunológico?



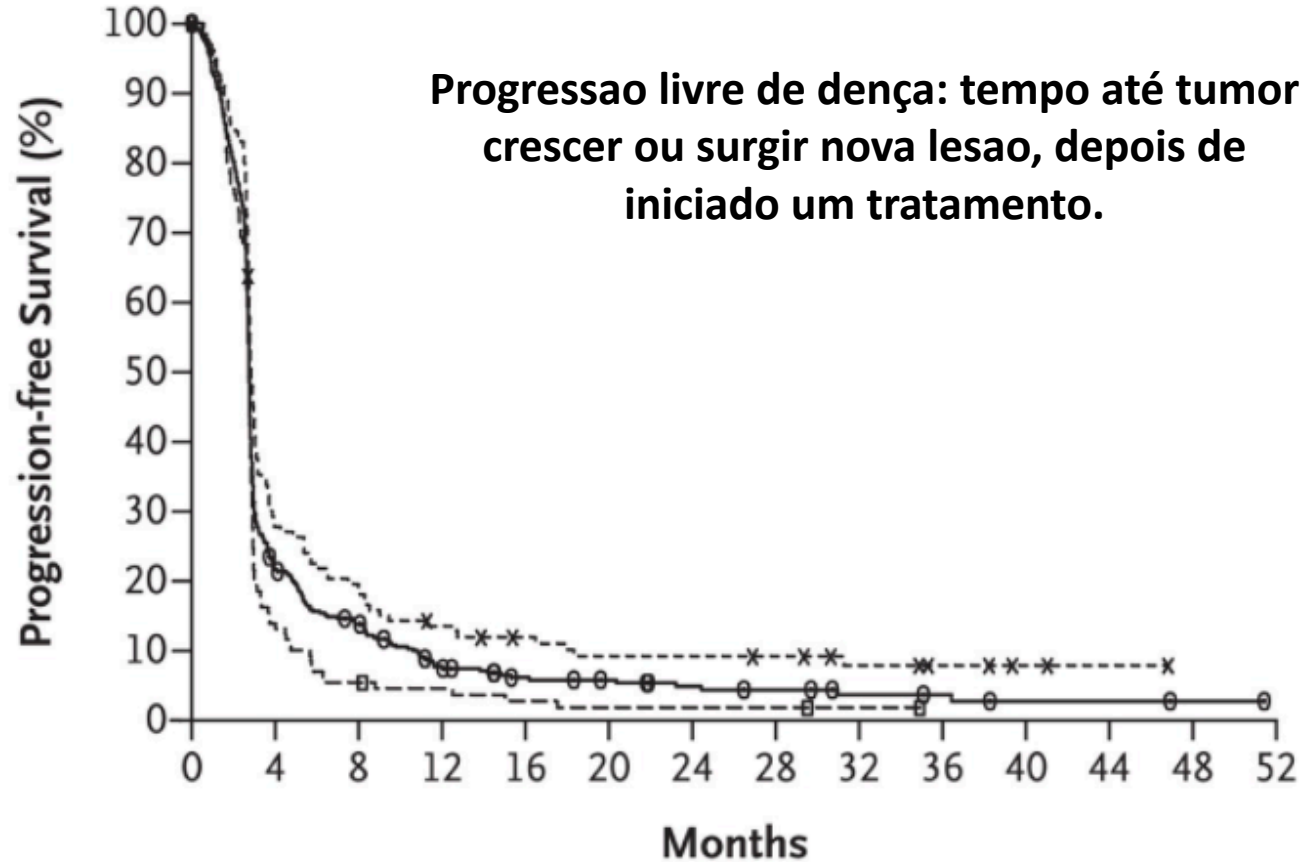
Population

# Ipilimumab em pacientes com melanoma metastático

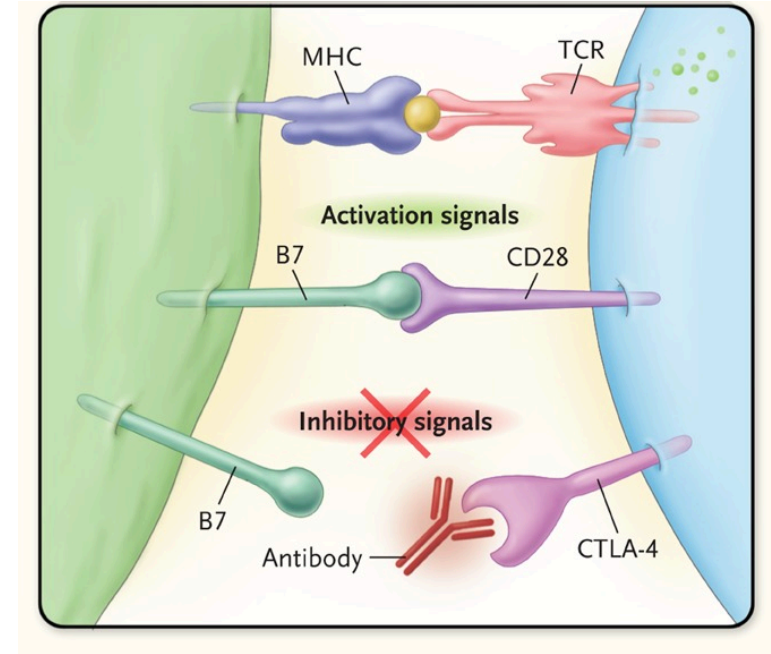
Progression-free Survival

Ipilimuman: anti-CTLA-4

Progressão livre de doença: tempo até tumor crescer ou surgir nova lesão, depois de iniciado um tratamento.



— Ipi plus gp100    - - - - Ipi    - - - - gp100  
 ○ ○ ○ Censored    x x x Censored    ■ ■ ■ Censored

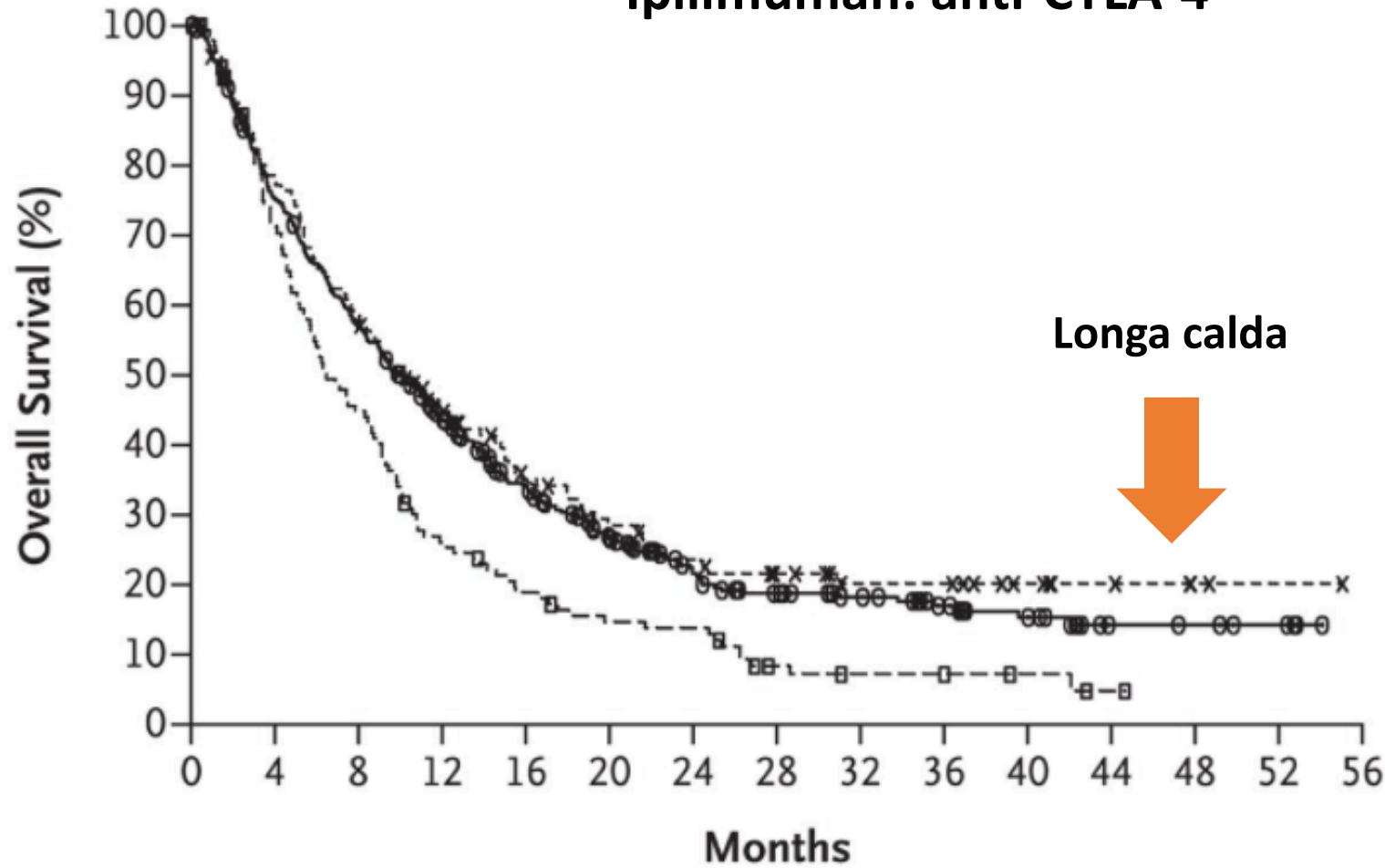


Freio

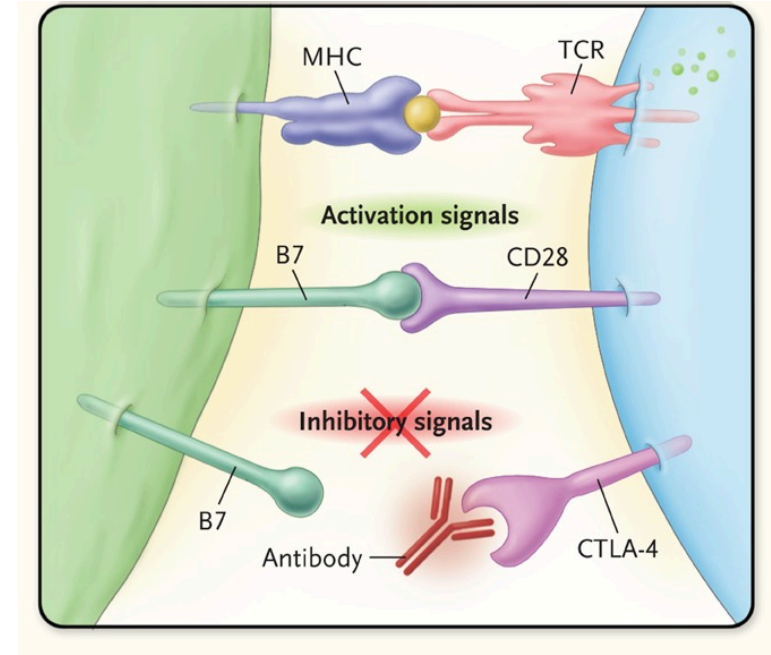
# Ipilimumab em pacientes com melanoma metastático

Overall Survival

Ipilimuman: anti-CTLA-4



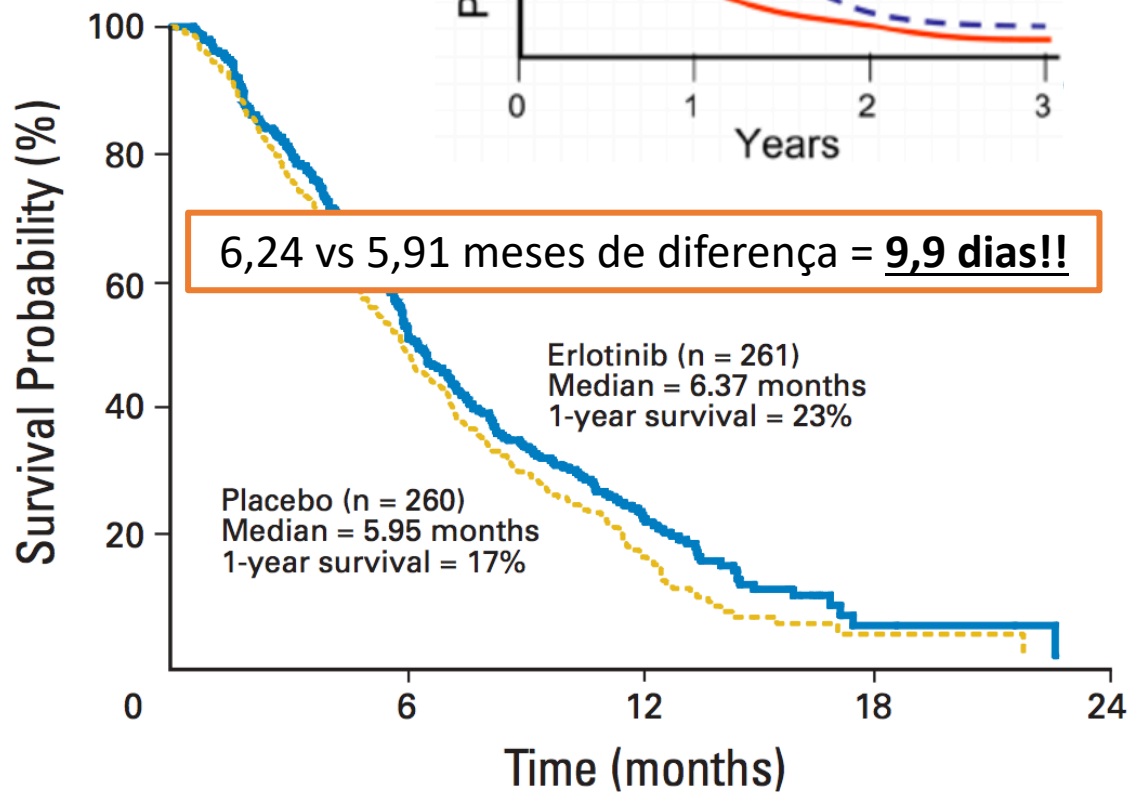
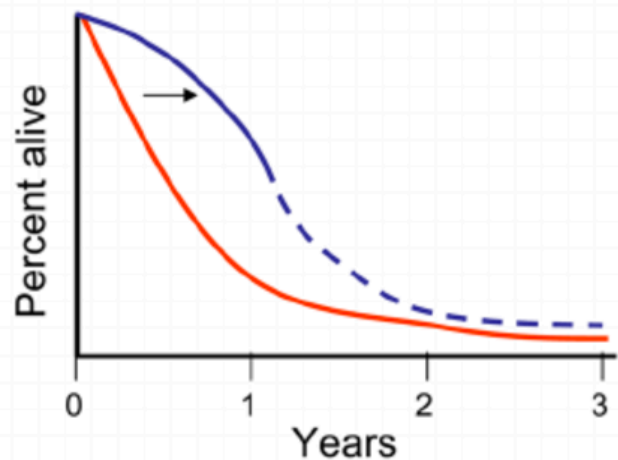
Longa calda



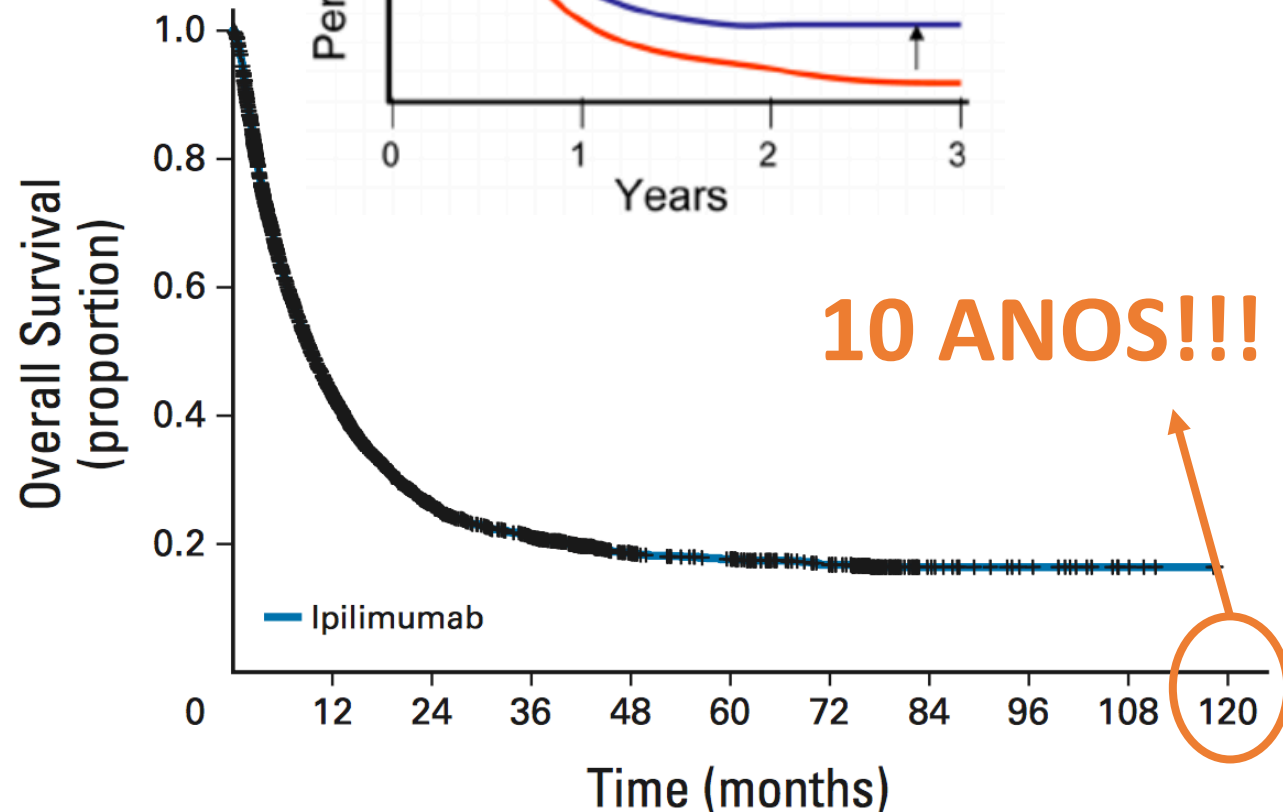
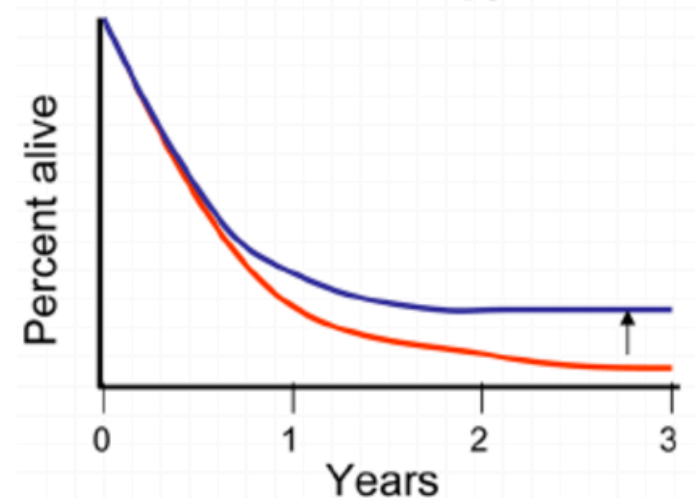
— Ipi plus gp100    - - - - Ipi    - - - - gp100  
 ○ ○ ○ Censored    x x x Censored    ■ ■ ■ Censored

# 'Longa calda' de sobrevida

Targeted therapy

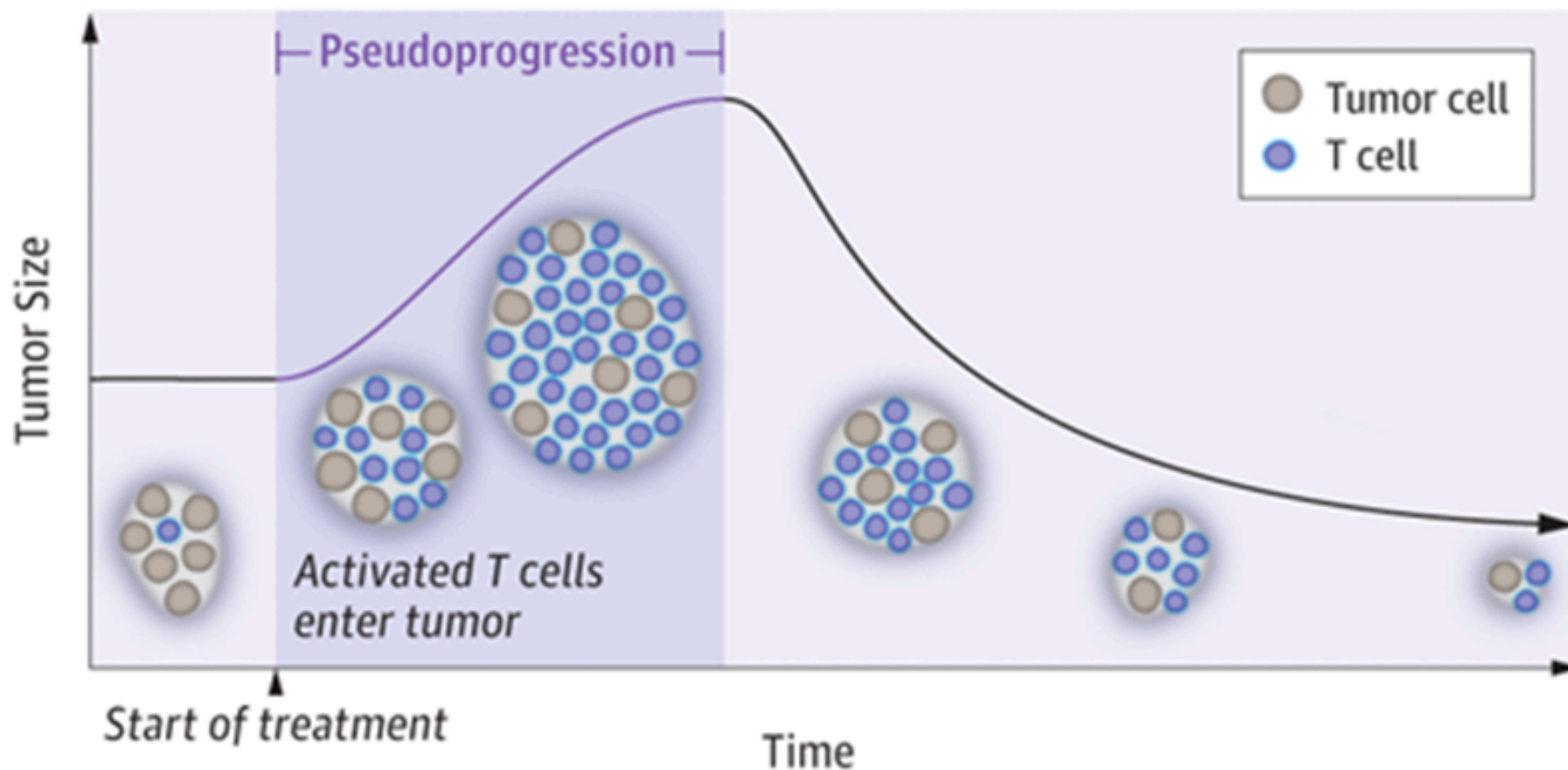


Immunotherapy



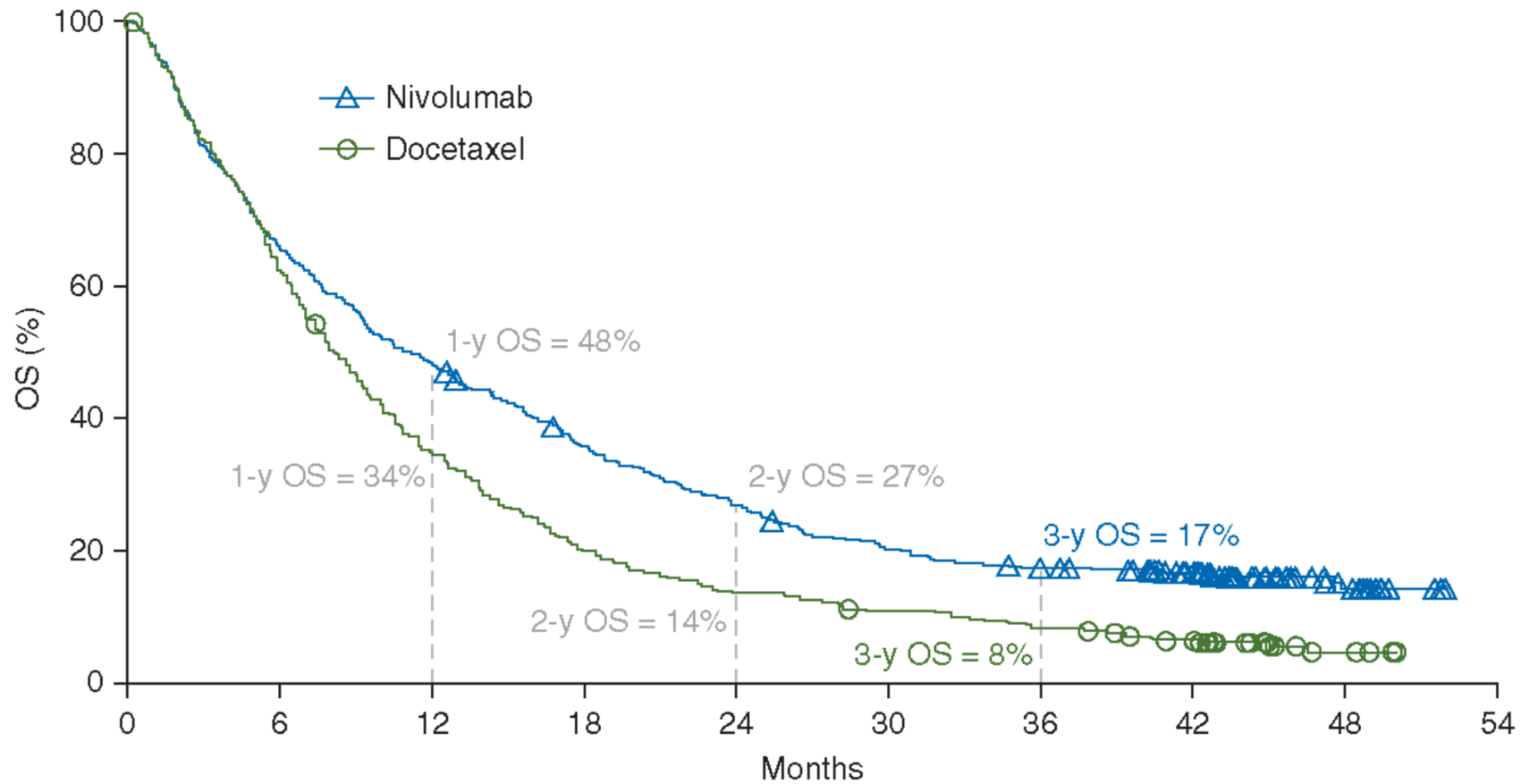
# Progressão livre de doença vs Sobrevida

Pseudoprogredão: crescimento tumoral por infiltração de células imunes

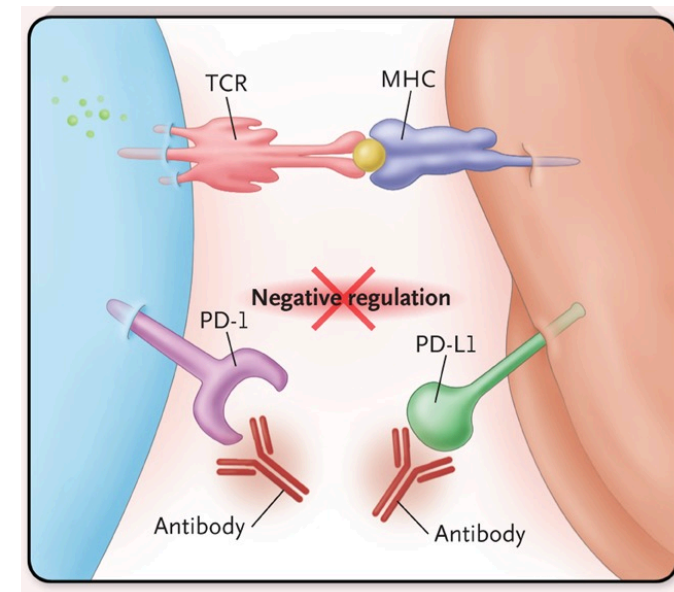


# Nivolumab em Neoplasia de Pulmao não Pequena Celulas

OS in Pooled CheckMate 017/057



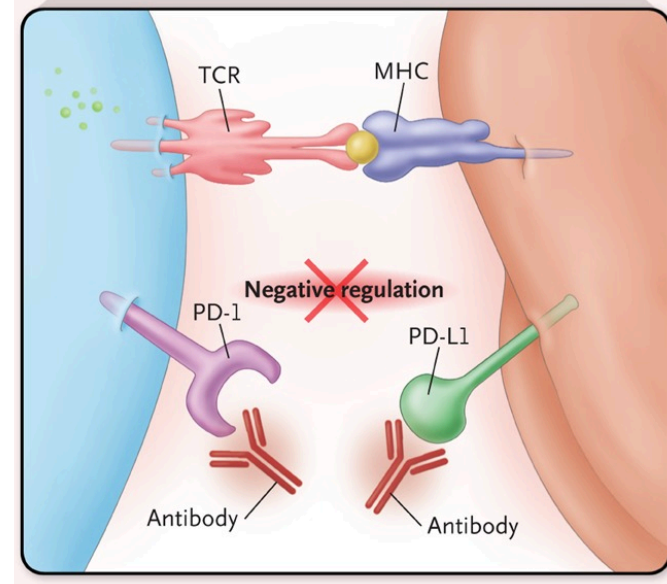
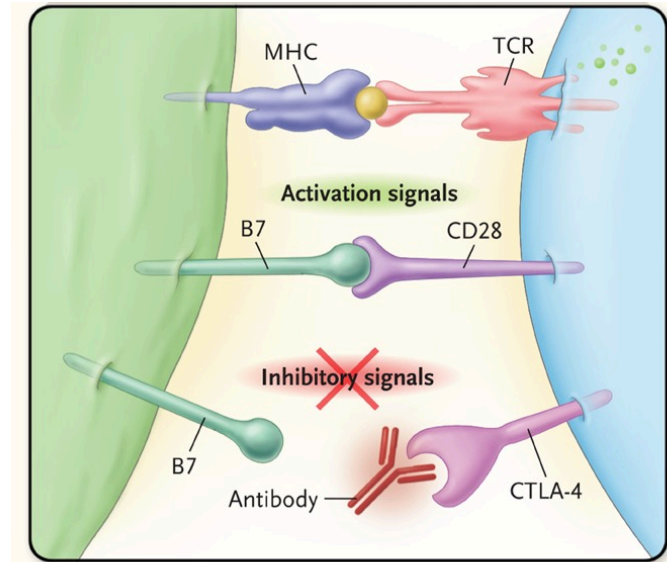
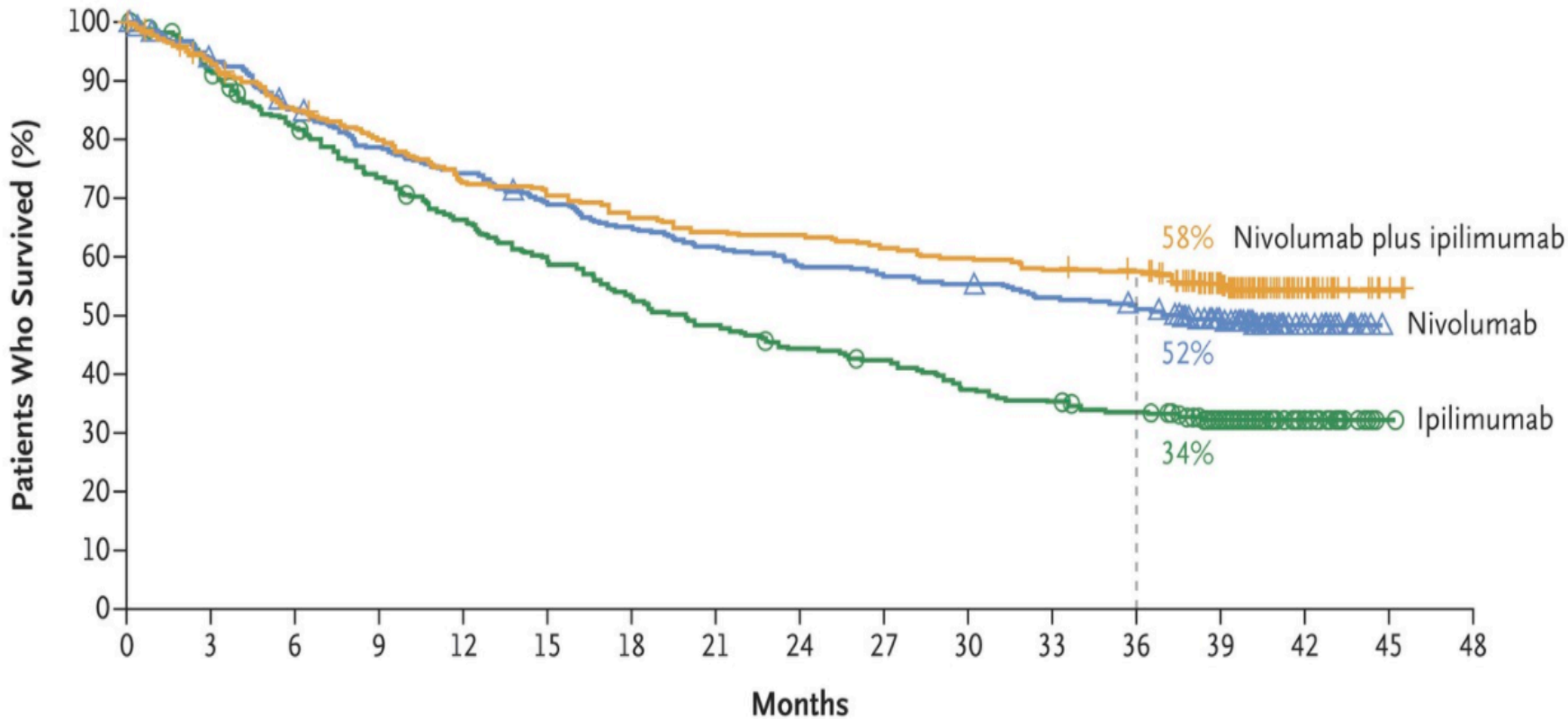
**Nivolumab: anti-PD1**



Borghaei H. NEJM 373:1627-39 (2015)

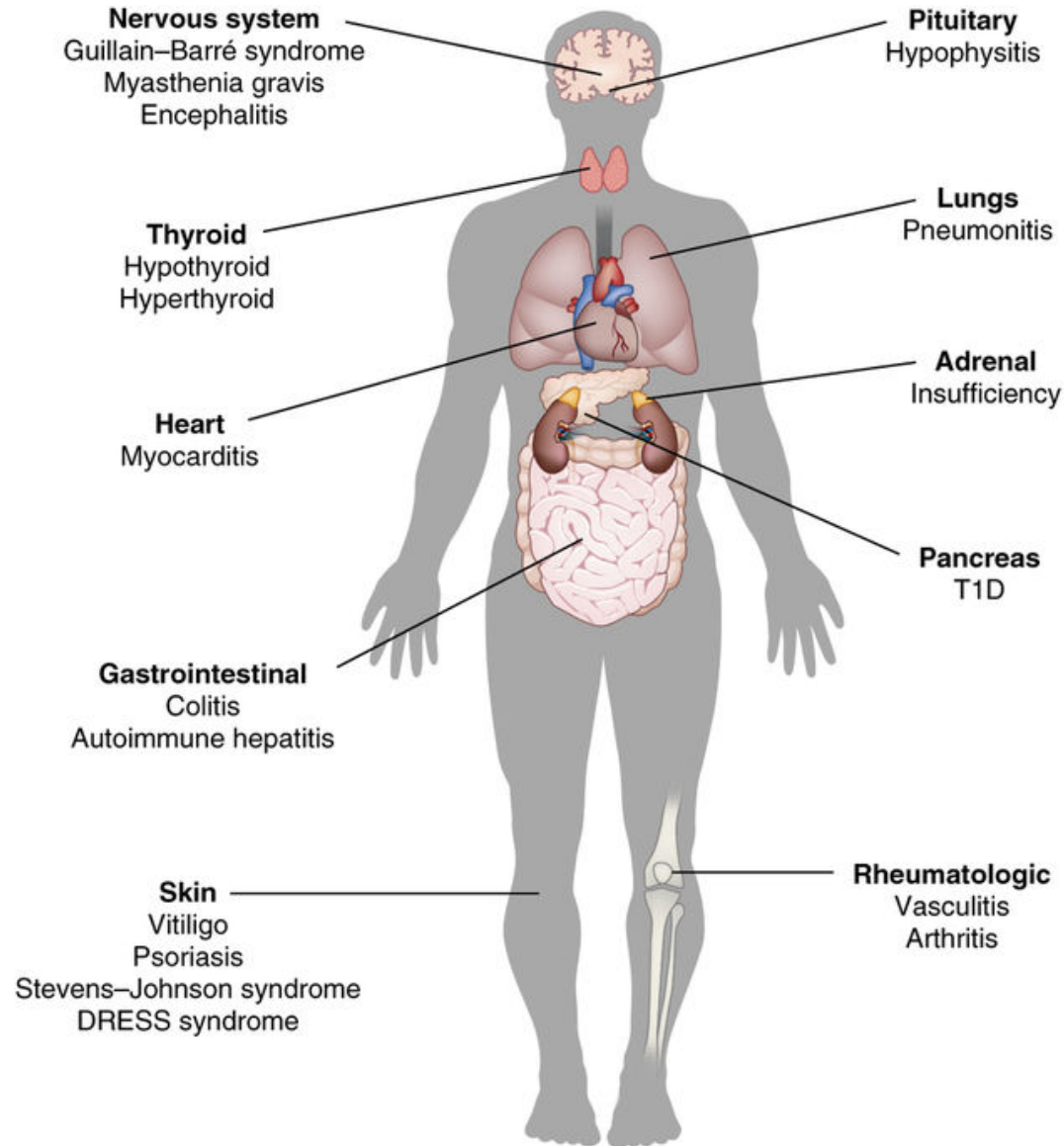
Vokes EE. Annals of Oncology 29:4,959-965 (2018)

# Cortando dois freios ao mesmo tempo: Ipi mais Nivo em Melanoma





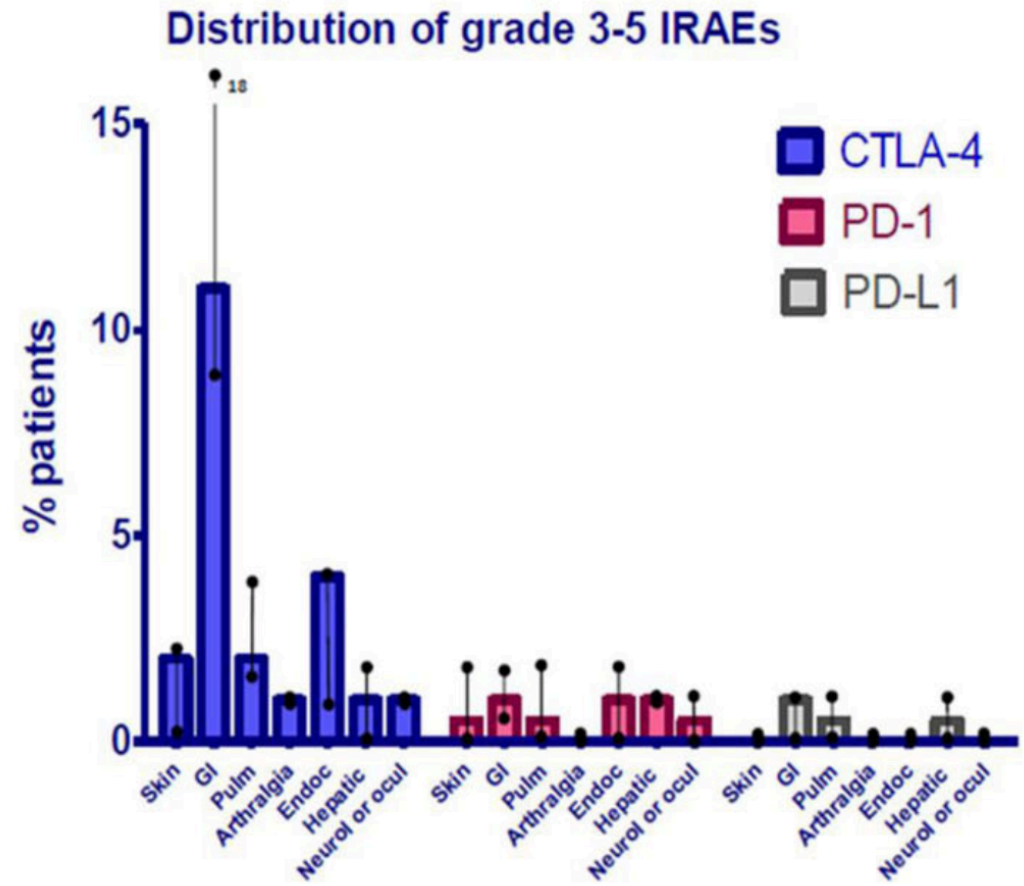
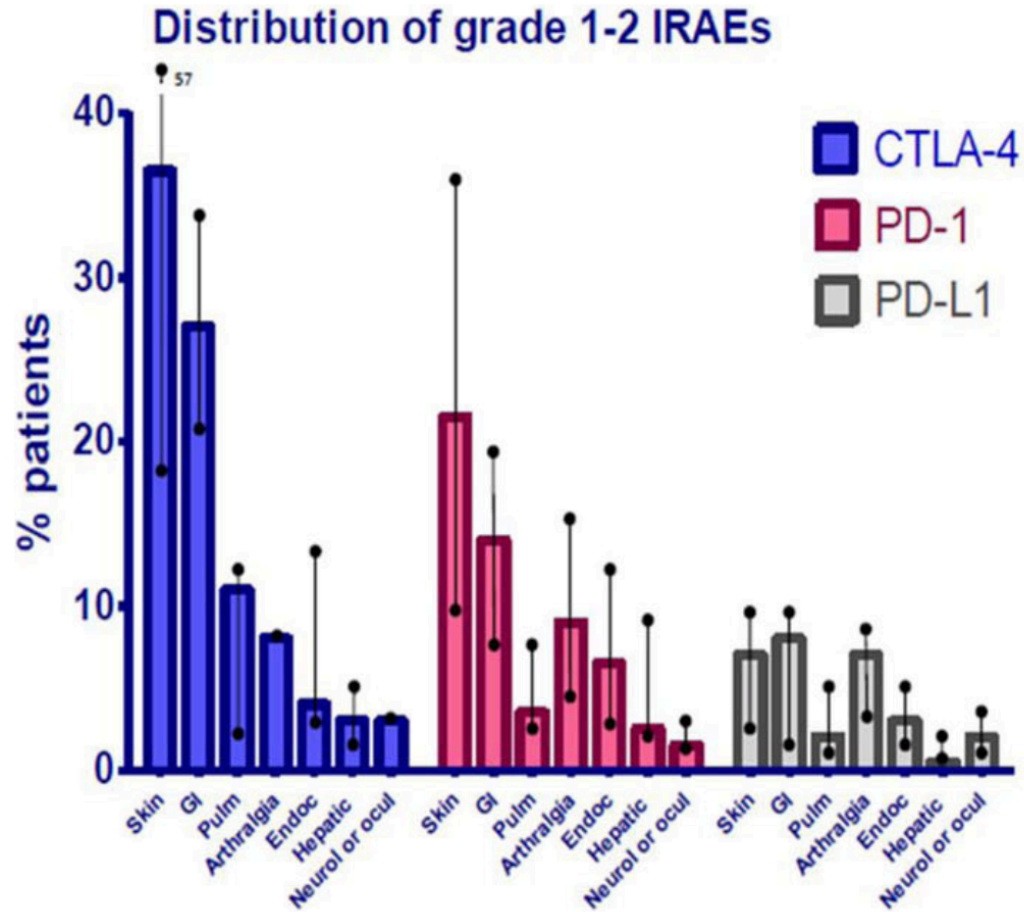
# Efeitos Adversos relacionados a imunidade



## Toxicidades Mais Comuns:

- Dermatológico
- Gastro-intestinal
- Endocrinológico
- Hepático

# Novas toxicidades: CTLA-4 > PD-1 > PD-L1



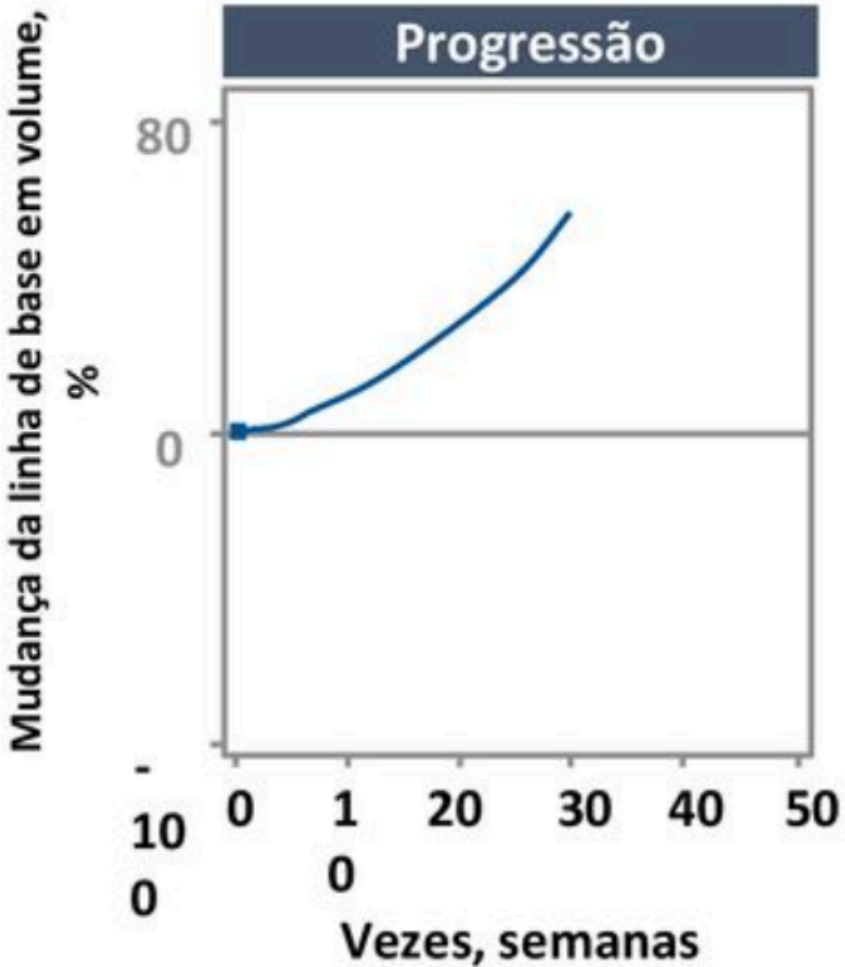
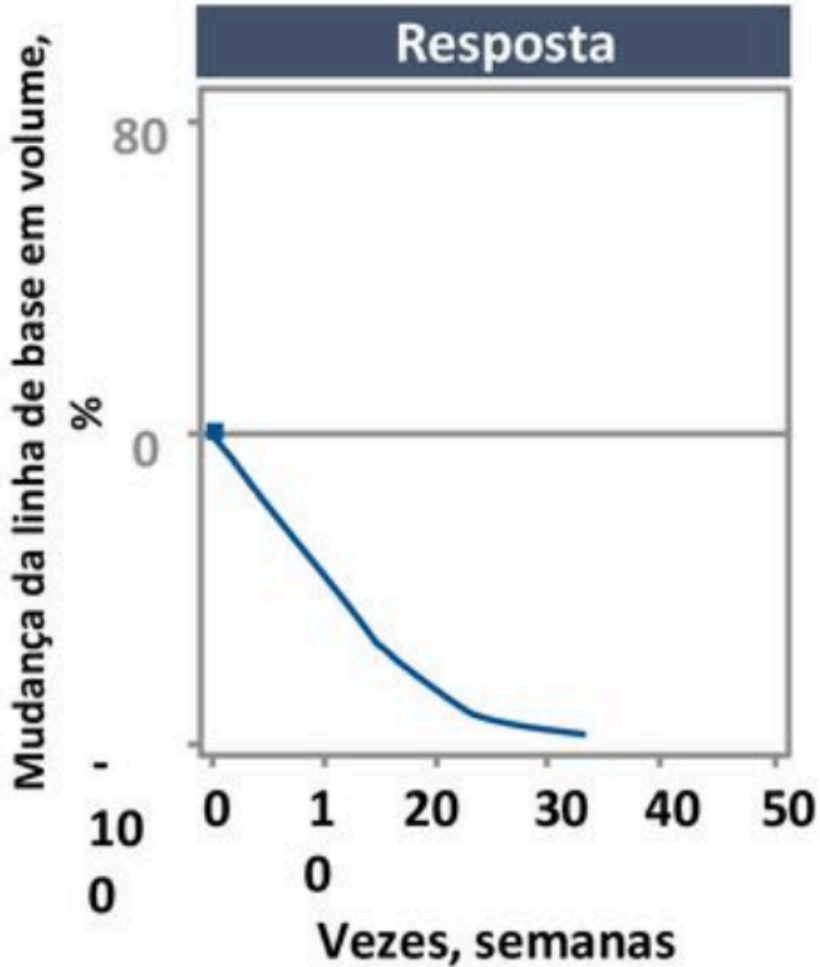
# Novas toxicidades: Financeira!

## Preços aproximados para tratamento

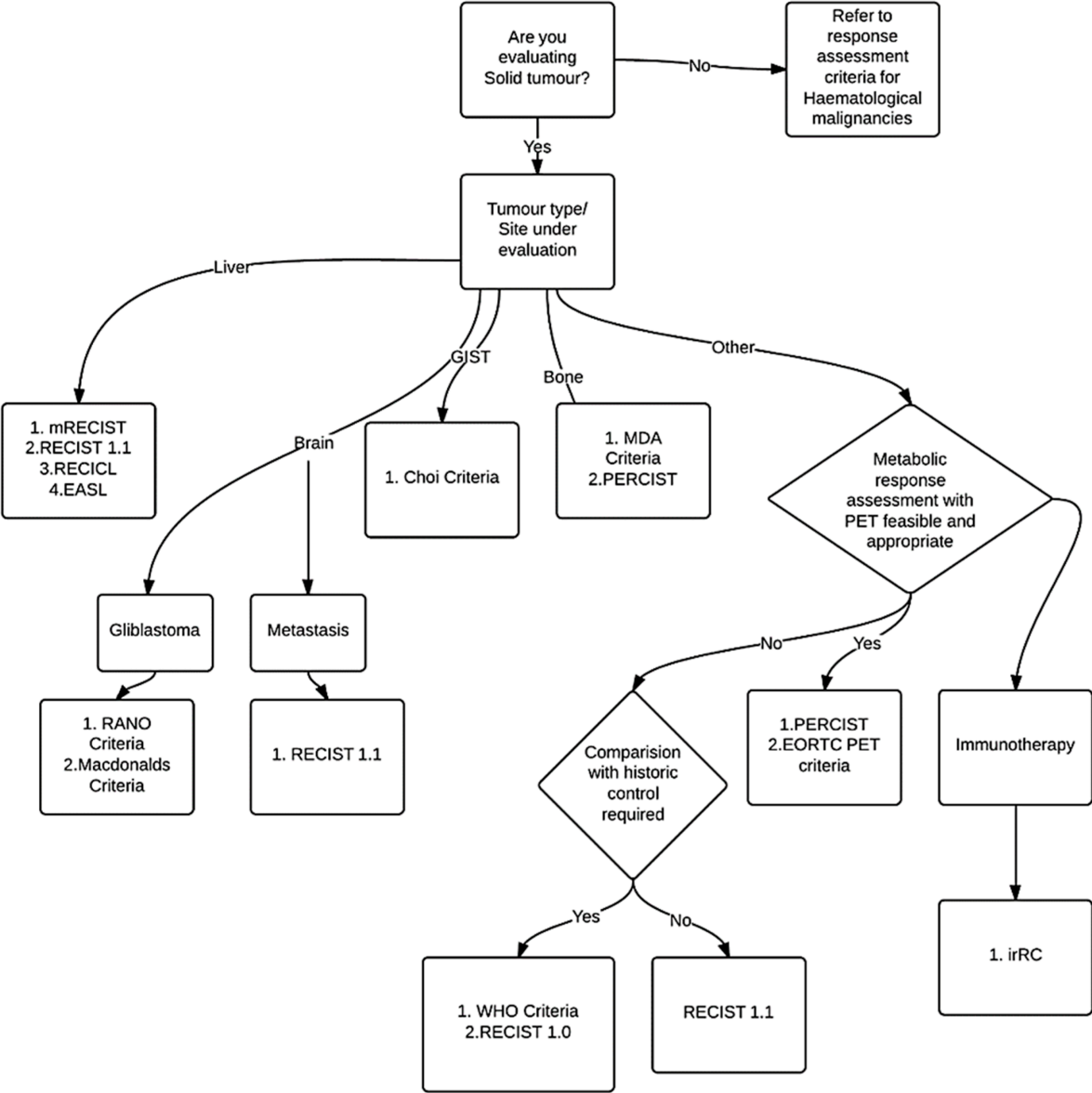
Droga	Preço no Brasil (Reais) por mes	Preço USA (USD) por mes
Nivolumab	R\$ 33.000,00	U\$ 15.000,00
Ipilunumab	R\$ 24.000,00	U\$ 11.000,00
Pembroluzumab	R\$ 30.000,00	U\$ 12.500,00
Nivo + Ipi	R\$ 44.000,00	U\$ 20.000,00

**Ponto fundamental: identificar os pacientes que terao benefício com a imunoterapia!**

# E como saber se meu tratamento está funcionando?



# E como saber se meu tratamento está funcionando?



# RECIST 1.1

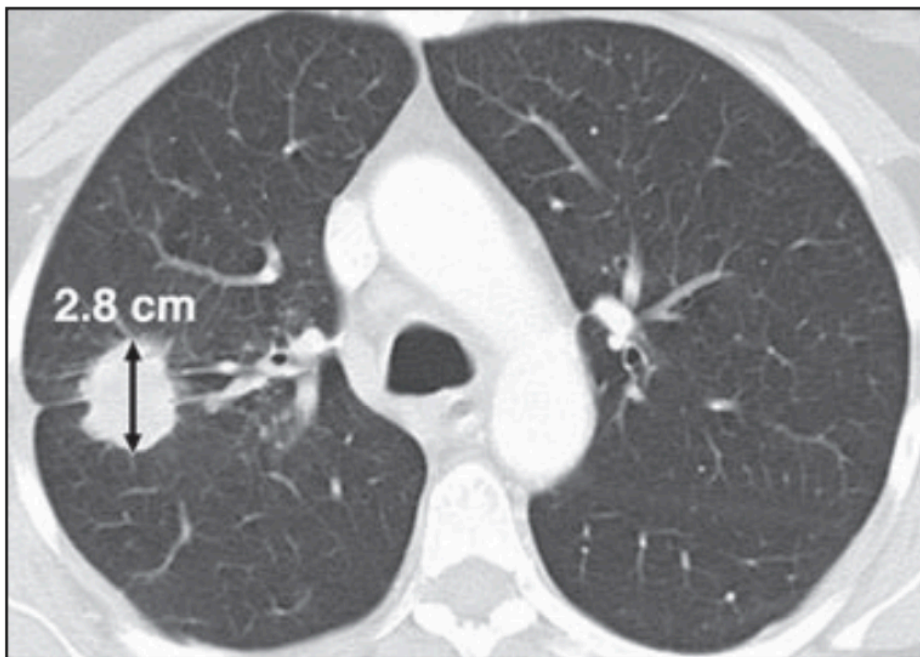
## RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS

	RECIST v 1.1
<b>Avaliação inicial</b>	Maior diâmetro unidimensional - TC – 10 mm - Linfonodos malignos devem ser $\geq 15$ mm no menor eixo
<b>Resposta Completa</b>	Desaparecimento de todas as lesões alvo Linfonodos devem ter redução no menor eixo para $< 10$ mm
<b>Resposta Parcial</b>	Pelo menos 30% de redução da soma dos diâmetros das lesões alvo
<b>Progressão de Doença</b>	Aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões alvo (aumento absoluto de pelo menos 5 mm) Surgimento de novas lesões
<b>Doença Estável</b>	Sem critério para PD ou RP

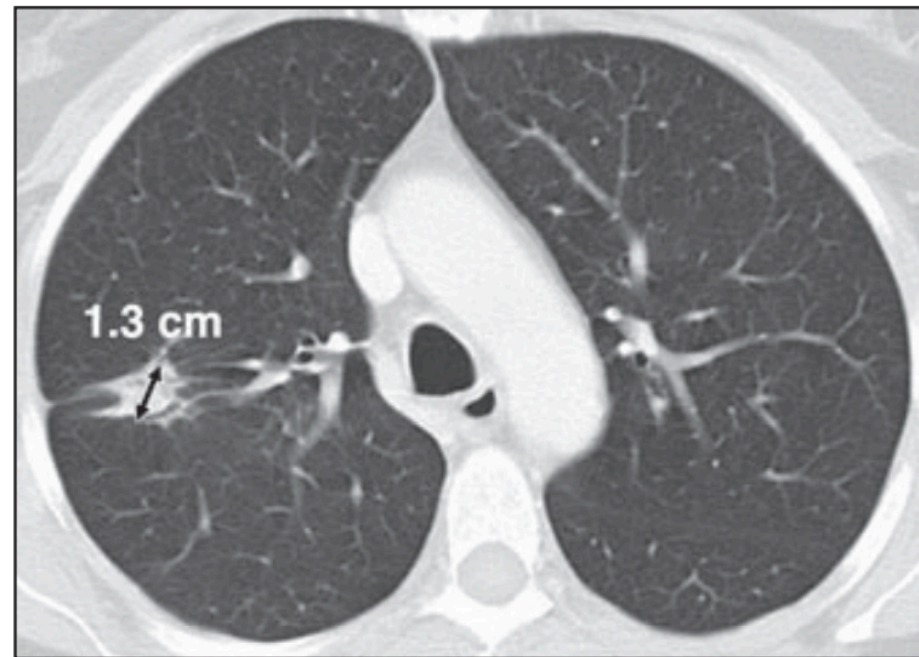
### Lesões Não-mensuráveis:

- Ósseas
- Derrame  
Pleural/Pericárdico/Ascite
- Doença Inflamatória mamária
- Linfangite
- Lesões císticas
- Doença leptomeníngea

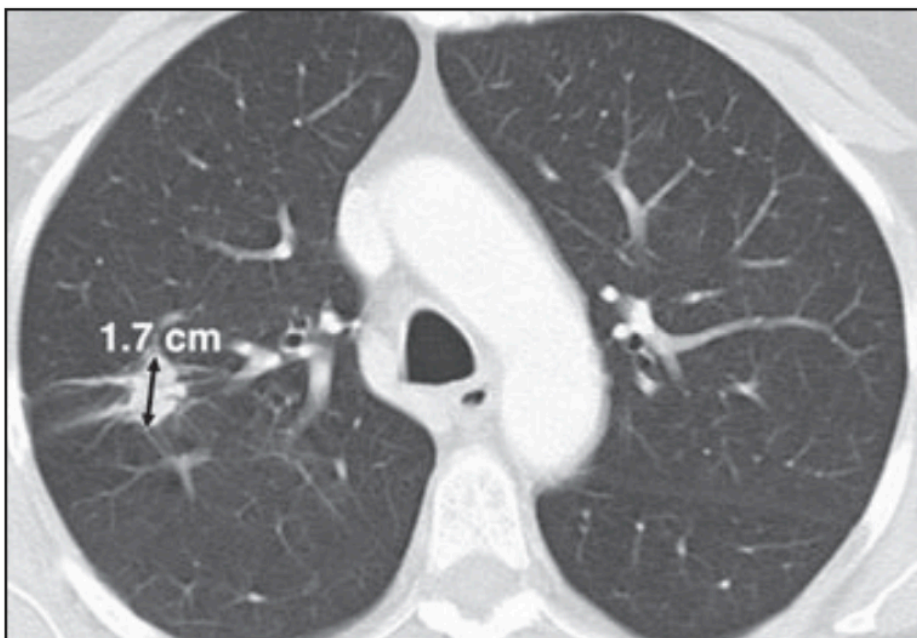
Baseline



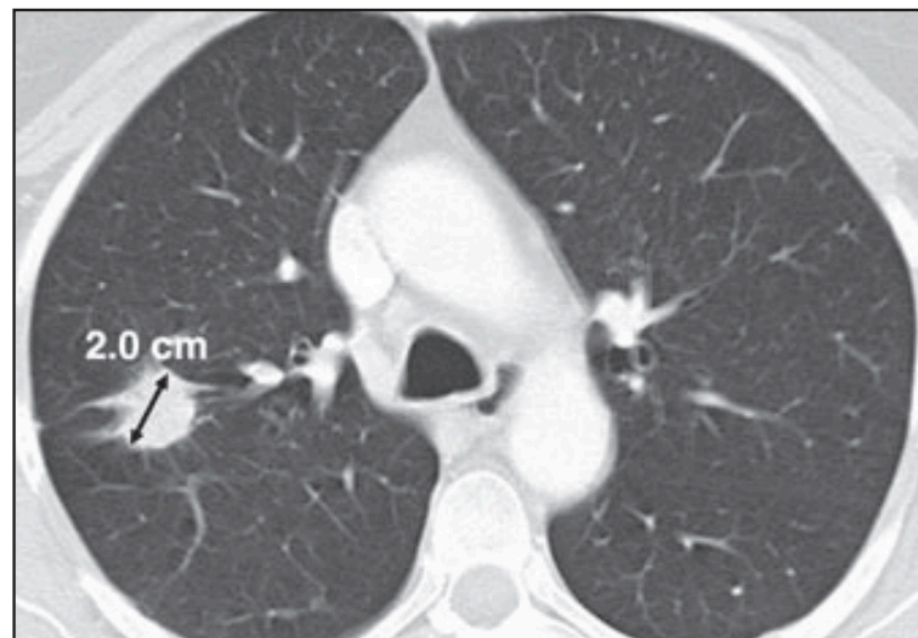
2m



4m



6m



# Imunoterapia bagunçou o coreto...

- Resposta imediata
  - Doença estável duradoura
  - Resposta após crescimento tumoral
  - Resposta na presença de novas lesões
  - Hiper crescimento tumoral -> **Hiperprogressão**
- } **Pseuprogessão**



# Imunoterapia bagunçou o coreto...

**Table 1** Comparison of RECIST 1.1, irRC and iRECIST

	RECIST 1.1	irRC	iRECIST
Complete Response	Disappearance of all target lesions or lymph nodes <10 mm in the short axis	Disappearance of all target lesions or lymph nodes in 2 consecutive observations not less than 4 weeks apart	Disappearance of all target lesions or lymph nodes <10 mm in the short axis
Partial Response	>30% decrease in tumor size or ≥15% decrease in tumor attenuation at CT, no new lesions	≥50% decrease in tumor burden compared with baseline in 2 observations at least 4 weeks apart	>30% decrease in tumor size or ≥15% decrease in tumor attenuation at CT, no new lesions
Progressive Disease	>20% increase of SPD of target lesions with an absolute increase of ≥5 mm, new lesions	≥25% increase of SLD compared with nadir (at any single time point) in 2 consecutive observations at least 4 weeks apart	Differentiation between iUPD and iCPD (see below), iUPD can result in PR or CR
Stable Disease	None of the above	None of the above	None of the above
New Lesions	Results in PD	Results in PD that has to be confirmed in 2 observations at least 4 weeks apart	Results in iUPD and consequently in iCPD if additional new lesions appear or an increase of size of new lesions (>5 mm for SLD or any increase of non-target lesions)
Confirmation of PD	Not required (unless equivocal)	Required	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Not included in assessment	Clinical stability is considered in whether treatment is continued after iUPD

*RECIST 1.1*. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *irRC* Immune-Related RECIST; *iRECIST* immune RECIST; *PD* progressive disease; *CR* complete response; *SD* stable disease; *iUPD* unconfirmed immune PD; *iCPD* confirmed immune PD; *SPD* sum of the products of diameters

# Resumo

## Estadiamento

Importância

Tabelas

(não precisa decorar)

## Tratamento

Objetivo do tratamento

Linhas de cuidado

## Toxicidade

Todos os tratamentos causam

Impacta o tratamento

**Próximas aulas: Aplicar no cenário real o conhecimento das duas aulas!!**