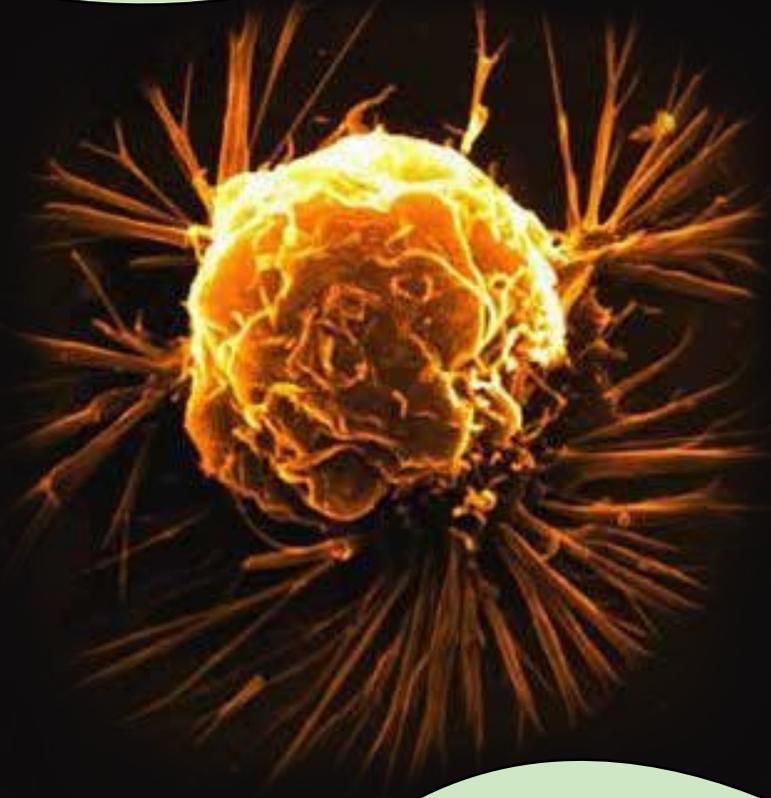


# Oncologia Básica

1ª Edição



*Sabas Carlos Vieira  
Adriana Maria Lima Lustosa  
Caroline Naiane Brito Barbosa  
Joseanne Maria Rodrigues Teixeira  
Liatrícia Ximendes Escórcio de Brito  
Luanne Fortes Monte Soares  
Miguel Antonio Teixeira Ferreira*

Sabas Carlos Vieira  
Adriana Maria Lima Lustosa  
Caroline Naiane Brito Barbosa  
Joseanne Maria Rodrigues Teixeira  
Liatrícia Ximendes Escórcio de Brito  
Luanne Fortes Monte Soares  
Miguel Antonio Teixeira Ferreira  
e colaboradores

# **Oncologia Básica**

1ª edição

FUNDAÇÃO QUIXOTE

2012

Oncologia Básica

Sabas Carlos Vieira et al.

1. ed. Teresina, PI: Fundação Quixote, 2012.

Outros autores: Liatrícia Ximendes Escórcio de Brito; Luanne Fortes Monte Soares; Joseanne Maria Rodrigues Teixeira; Adriana Maria Lima Lustosa; Caroline Naiane Brito Barbosa; Miguel Antônio Teixeira Ferreira.

Vários colaboradores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-65778-03-9

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida,  
por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.  
É proibida a reprodução por xerox

Direitos adquiridos pela:

Editora Fundação Quixote

Rua David Caldas, 231 – Centro/Sul – Sala 06 e 07

64001-290 – Teresina-PI – Brasil

Telefone – Fax: (86) 3221-8159

fundacaoquixote@hotmail.com

## Sobre os autores

SABAS CARLOS VIEIRA

Formação em Cirurgia Oncológica pelo Hospital do Câncer AC Camargo (São Paulo)

Mestre em Ciências Médicas e Doutor em Toco-Ginecologia pela Universidade Estadual de Campinas

Professor Adjunto da Disciplina de Oncologia da Universidade Federal do Piauí

Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia/Regional do Piauí (2011-2013)

ADRIANA MARIA LIMA LUSTOSA

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

CAROLINE NAIANE BRITO BARBOSA

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

JOSEANNE MARIA RODRIGUES TEIXEIRA

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

LIATRÍCIA XIMENDES ESCÓRCIO DE BRITO

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

LUANNE FORTES MONTE SOARES

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

MIGUEL ANTONIO TEIXEIRA FERREIRA

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

## Sobre os colaboradores

CAROLINE TORRES SAMPAIO

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

CÉSAR MARTINS CORTEZ VILAR

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

DANILO DA SILVA LEITE

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

DAVI SAID ARAÚJO

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

FÁBIO MARTINS RODRIGUES

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

FABILSON IBIAPINA CORREA

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

IGOR REIS COELHO

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

ÍTALO MACHADO MARTINS

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

JACIRA OLIVEIRA IBIAPINA

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

JOSÉ CARLOS SANTOS JÚNIOR

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

MARCUS LUCIANO LOPES DE PAIVA CRISANTO

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

PAULO ROCHA DE PÁDUA JÚNIOR

Estudante de Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí

# Sumário

<b>Parte I: Câncer por região corporal .....</b>	<b>8</b>
<b>Capítulo 1 .....</b>	<b>9</b>
<b>Câncer de cabeça e pescoço .....</b>	<b>9</b>
<i>César Martins Cortez Vilar</i>	
<i>Ítalo Machado Martins</i>	
<b>Capítulo 2 .....</b>	<b>23</b>
<b>Câncer de Pulmão .....</b>	<b>23</b>
<i>Jacira Oliveira Ibiapina</i>	
<b>Capítulo 3 .....</b>	<b>40</b>
<b>Câncer de Mama .....</b>	<b>41</b>
<i>José Carlos Santos Junior</i>	
<i>Luanne Fortes Monte Soares</i>	
<b>Capítulo 4 .....</b>	<b>61</b>
<b>Câncer de Pâncreas.....</b>	<b>61</b>
<i>Adriana Maria Lima Lustosa</i>	
<i>Caroline Naiane Brito Barbosa</i>	
<i>Caroline Torres Sampaio</i>	
<b>Capítulo 5 .....</b>	<b>78</b>
<b>Câncer do Fígado e Vias Biliares .....</b>	<b>78</b>
<b>Tumores Hepáticos Benignos .....</b>	<b>78</b>
<i>Igor Reis Coelho</i>	
<b>Carcinoma Hepatocelular.....</b>	<b>83</b>
<i>Liatrícia Ximendes Escórcio de Brito</i>	
<b>Neoplasia da Vesícula e dos Ductos Biliares .....</b>	<b>91</b>
<i>Fabilson Ibiapina Correa</i>	
<b>Capítulo 6 .....</b>	<b>102</b>
<b>Câncer Gástrico .....</b>	<b>102</b>
<i>Joseanne Maria Rodrigues Teixeira</i>	
<b>Capítulo 7 .....</b>	<b>128</b>
<b>Câncer do Intestino Grosso.....</b>	<b>128</b>
<i>Fábio Martins Rodrigues</i>	
<i>Miguel Antonio Teixeira Ferreira</i>	
<b>Capítulo 8 .....</b>	<b>137</b>
<b>Câncer do Corpo Uterino .....</b>	<b>137</b>
<i>Jacira Oliveira Ibiapina</i>	

<b>Capítulo 9</b> .....	<b>150</b>
<b>Câncer do Colo Uterino</b> .....	<b>150</b>
<i>Danilo da Silva Leite</i>	
<b>Capítulo 10</b> .....	<b>168</b>
<b>Câncer de Ovário, Tuba uterina, Vagina e Vulva</b> .....	<b>168</b>
<i>Davi Said Araujo</i>	
<i>Paulo Rocha Pádua Junior</i>	
<b>Capítulo 11</b> .....	<b>197</b>
<b>Câncer de Próstata</b> .....	<b>197</b>
<i>César Martins Cortez</i>	
<i>Vilar Ítalo Martins Machado</i>	
<b>Capítulo 12</b> .....	<b>208</b>
<b>Sarcoma de partes moles</b> .....	<b>208</b>
<i>José Carlos Santos Junior</i>	
<b>Parte II: Abordagem terapêutica em oncologia</b> .....	<b>220</b>
<b>Capítulo 13</b> .....	<b>221</b>
<b>Princípios de Cirurgia Oncológica</b> .....	<b>221</b>
<i>César Martins Cortez Vilar</i>	
<i>Ítalo Machado Martins</i>	
<b>Capítulo 14</b> .....	<b>237</b>
<b>Princípios de Quimioterapia</b>	
<i>Marcus Luciano Lopes de Paiva Crisanto</i>	
<b>Capítulo 15</b> .....	<b>253</b>
<b>Cuidados Paliativos</b> .....	<b>253</b>
<i>Danilo da Silva Leite</i>	
<i>Marcus Luciano Lopes de Paiva Crisanto</i>	
<b>Capítulo 16</b> .....	<b>280</b>
<b>Emergências Oncológicas</b> .....	<b>280</b>
<i>Luanne Fortes Monte Soares</i>	
<b>Parte III: Prevenindo o câncer</b> .....	<b>303</b>
<b>Capítulo 17</b> .....	<b>304</b>
<b>Prevenção do Câncer</b> .....	<b>304</b>
<i>Davi Said Araujo</i>	
<i>Paulo Rocha de Pádua Junior</i>	

# **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Sabas Carlos Vieira, pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional e pela credibilidade em nosso trabalho.

À Fundação Quixote pelo incentivo, apoio e qualidade nas suas publicações.

Aos autores e colaboradores pelo empenho contínuo e contribuição para o enriquecimento literário.

# **Parte I**

# **Câncer por região corporal**

## Capítulo 1

# Câncer de cabeça e pescoço

César Martins Cortez Vilar  
Ítalo Machado Martins

### Introdução

O câncer de cabeça e pescoço representa aproximadamente 5% de todas as neoplasias e atinge cerca de 1,7% da população brasileira, correspondendo a um grupo grande e heterogêneo de tumores localizados na pele e lábios, cavidade oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, nasofaringe, glândulas salivares, cavidade nasal e seios paranasais, meato acústico externo e ouvido médio. O câncer de cabeça e pescoço (CCP) acomete ambos os sexos e todas as raças, sendo até 3 a 4 vezes mais freqüentes em homens do que em mulheres e mais comum em negros e asiáticos. A incidência do CCP aumenta com a idade e sua ocorrência é maior em pessoas acima de 50 anos. O aumento de incidência em mulheres foi observado nos últimos anos e é atribuído ao aumento do tabagismo e etilismo entre elas.

### Fatores de risco

O tabagismo e o etilismo têm sido consistentemente associados com um aumento do risco de câncer de cabeça e pescoço. O risco relativo para quem usa bebida alcoólica de maneira abusiva é estimado em duas a seis vezes enquanto os que usam tabaco aumentam o risco de cinco a 25 vezes dependendo da quantidade de maços/ano, do sexo e diferenças raciais. A presença de ambos os fatores aumenta o risco para até 15 vezes o risco de uma pessoa sem esses vícios em relação a todas

as formas de tumores. O tabagismo é o principal fator associado ao desenvolvimento de CCP, com 90% dos pacientes exibindo história prévia de tabagismo, estando relacionado principalmente ao câncer localizado em laringe e assoalho da boca. O hábito de fumar cachimbo está particularmente associado ao carcinoma de lábio, da língua e também do assoalho da boca. Da mesma forma, cheirar e mascar tabaco também influem.

Outros fatores implicados na carcinogênese do CCP são viroses principalmente no câncer da laringe e da rinofaringe (vírus de Epstein-Barr); exposições ocupacionais nas refinarias de níquel, marcenarias e fábricas de artigos de couro e trabalhadores em minas de asbestos. A exposição à radiação ionizante e a exposição à radiação solar se mostram extremamente importantes principalmente no câncer de lábio e câncer de pele localizado em região cabeça-pescoço. Fatores dietéticos também estão relacionados ao aparecimento do CCP quando se observa que a carência de vitamina A e carotenóides propicia o aparecimento destes tumores. A suscetibilidade genética também deve ser considerada um possível fator, isolada ou associada ao tabagismo, podendo manifestar-se na herança de síndromes de suscetibilidade ao câncer claramente definidas, defeitos de reparo do DNA, alterações da capacidade de metabolização do carcinógeno ou alterações nas respostas imunológicas do hospedeiro.

## **Diagnóstico**

Os cânceres de cabeça e pescoço podem apresentar sintomatologia variada, dependendo do local do tumor. Algumas vezes podem ser encontrados incidentalmente e não é raro que os pacientes sejam encaminhados por seu dentista ou ortodontista. Os carcinomas laríngeos, no geral, manifestam-se precocemente, porque apenas uma leve irritação pode causar o sintoma mais comum, que é a rouquidão. Em contrapartida, os tumores da nasofaringe e os carcinomas da hipofa-

ringe tendem a surgir tardiamente no decorrer de sua história natural, seja com linfadenopatia cervical palpável ou, no caso do carcinoma da hipofaringe, com disfagia. Outros locais difíceis, nos quais a apresentação tende a ser “silenciosa”, são a base da língua, a laringe supraglótica, o seio piriforme e os seios paranasais. Sintomas como dor de garganta persistente, dor de ouvido ou uma tumefação mal definida devem ser acompanhados cuidadosamente.

As alterações pré-malignas na boca são:

Leucoplasias: consiste em placa esbranquiçada e está associado a incidência de 5-10% de câncer e 50% se a lesão for na língua .

Eritroplasias: consiste em lesão avermelhada de aspecto aveludado e apresenta uma incidência de 80-90% de displasia severa ou carcinoma in situ.

Feridas ulceradas na boca.

As apresentações mais comuns de CCP são as seguintes:

- tumefação palpável ou úlcera que não cicatriza (cavidade oral)
- linfadenopatia cervical – jugulodigástrica é a mais comum
- disfagia ou odinofagia (orofaringe)
- otalgia (direta ou referida)
- estridor (laringe ou hipofaringe)
- rouquidão persistente (laringe)
- epistaxe, obstrução nasal, surdez de condução (nasofaringe)
- paralisia de nervo craniano, como, por exemplo, diplopia
- dor ou edema facial (seios paranasais)
- ferida ou ulceração na pele

O exame físico, tanto o geral como o voltado para a região de cabeça e pescoço, deve ser minucioso. Realizar inspeção da cavidade oral, da mucosa bucal e sob a língua. Palpação para pesquisa de linfa-

denopatia cervical ou supraclavicular é de suma importância, além da observação do estado de conservação dos dentes e estado nutricional do paciente. Nervos cranianos devem ser testados sistematicamente.

A procura de um segundo tumor primário na própria região de cabeça e pescoço deve ser pesquisada, pois esta ocorrência não é incomum nestes pacientes. Devido aos dois principais agentes carcinógenos álcool e fumo contribuírem para a etiologia do câncer de cabeça e pescoço, são importantes excluir a presença de outro tumor primário tanto nesta região como principalmente em esôfago e/ou pulmões.

O diagnóstico definitivo é realizado por meio de biópsia da lesão. Se o paciente apresentar linfadenopatia cervical e não for possível localizar um local primário, pode ser necessária a aspiração por agulha fina de um linfonodo, após um exame otorrinolaringológico completo com biópsias cegas da nasofaringe. A biópsia do gânglio linfático, como primeiro passo, deve ser evitada, pois o risco de contaminação por neoplasia na área cirúrgica é passível de ocorrência e, isto pode vir a piorar em muito o prognóstico destes pacientes.

## **Tratamento**

As opções de tratamento são cirurgia, radioterapia, quimioterapia, iodoterapia ou uma combinação destes. Devem ser considerados os fatores relativos ao local da doença, estágio e acessibilidade anatômica do tumor, juntamente com aqueles relativos ao estado nutricional e o bem-estar geral do paciente.

## **Entidades Nosológicas**

## ***Câncer de pele***

O câncer de pele é a entidade nosológica mais freqüente dentre as neoplasias malignas do ser humano. O carcinoma basocelular é o tumor maligno mais freqüente tendo um crescimento lento, localizado e usualmente com invasão local. As metástases à distância ocorrem somente em 0,1%. O tratamento, tanto do basocelular como do epidermóide, tem como meta a erradicação do tumor com um resultado estético aceitável. Incluem injeção intralesional de Interferon ou 5-Fluorocil. As formas mais freqüentes são a curetagem e eletrodissecção. A prevenção é a diminuição da exposição à radiação UV.

O melanoma maligno cutâneo é o mais maligno dos tumores cutâneos, originados nos melanócitos que são derivados da crista neural. O diagnóstico é feito pela biópsia excisional da lesão e somente em casos de impossibilidade de ressecção completa pode-se fazer incisional. Quanto ao tratamento dos linfonodos metastáticos, o tipo de esvaziamento cervical depende da localização da lesão. Para maiores informações a cerca do Câncer de pele, vide capítulo respectivo.

## ***Câncer da cavidade oral***

Os cânceres da cavidade oral representam cerca de 30% dos cânceres de território de cabeça e pescoço. O carcinoma epidermóide é o tipo histológico mais freqüente entre as neoplasias malignas da cavidade oral, seguido das neoplasias originadas das glândulas salivares menores (que revestem praticamente todo o trato aéreo digestivo alto) e de tumores de origem mesenquimal. Seu pico de incidência está em indivíduos com idades entre 50 e 60 anos, com predomínio sobre o sexo masculino.

Para o sucesso terapêutico são importantes o diagnóstico precoce da lesão, seu estadiamento adequado, total erradicação, restauração dos tecidos lesados e reabilitação funcional. Se a lesão primária for de pequenas dimensões, recomenda-se uma biópsia excisional com orientação topográfica para o patologista. Se a lesão for maior, a confirmação

histológica deve ser realizada com biópsias excisionais ou com pinça na transição entre o tumor e a mucosa macroscopicamente normal. No caso de lesões infiltrativas, sem componente ulcerado, pode-se realizar punções aspirativas com agulha fina para diagnóstico histológico.

Na ocasião do diagnóstico, a maioria dos indivíduos já apresentam a doença em um estágio avançado, com metástases (disseminação da neoplasia para outras regiões). Se a doença for diagnosticada antecipadamente, o seu tratamento se torna mais fácil de ser realizado e com menor incidência de complicações, assim como os resultados estéticos e funcionais (preservação de funções da boca e outros órgãos afetados) são melhores e o índice de sobrevivência do paciente é maior.

Estabelecido o diagnóstico histológico, o tumor deve ser estadiado. Ressecção cirúrgica seguida ou não de radioterapia é a principal modalidade terapêutica para os carcinomas de cavidade oral. Lesões pré-malignas como leuco ou eritroplasias podem ser tratadas por excisão cirúrgica, criocirurgia ou laser de CO<sub>2</sub> (5).

## ***Câncer de nasofaringe***

O carcinoma de nasofaringe (NPC) apresenta um dos piores prognósticos dentre os tumores malignos de cabeça e pescoço. As razões para isso são a proximidade da base de crânio e de outras estruturas vitais, a natureza invasiva do tumor, por causar sintomas tardios e a dificuldade no exame da nasofaringe. O início é geralmente em torno da tuba auditiva (na fosseta de Rosenmüller) ou no rebordo da coana, desenvolvendo-se em sentido à própria tuba e em direção à base do crânio. O crescimento para a orofaringe e fossas nasais é raro. Apesar de pouco freqüente no Brasil, o carcinoma de nasofaringe apresenta uma notável distribuição geográfica, com alta incidência no sudeste da China

Fatores ambientais como a exposição ocupacional a diversos produtos químicos e à fumaça, ingestão de nitrosaminas, sinusites crônicas e má higiene são relacionados à patogênese da doença. Álcool e tabaco aparentam não serem relevantes do ponto de vista etiológico

para o carcinoma de nasofaringe.

O tratamento de escolha do carcinoma de nasofaringe é radioterápico, utilizando raios-X em supervoltagem, em doses fracionadas diárias. Em alguns casos a braquiterapia pode ser associada ao tratamento inicial ou na persistência de tumor residual. A cirurgia tem indicações restritas e somente em casos selecionados, constituindo em esvaziamento cervical quando há persistência de metástases cervicais após o controle do tumor primário.

### ***Câncer de orofaringe***

O câncer de orofaringe relaciona-se com o uso de álcool, tabaco e infecções com o vírus HPV. Espera-se que ocorra em quatro mil indivíduos por ano. O homem é acometido de cinco a oito vezes mais que a mulher, ocorrendo tipicamente aos 50 ou 70 anos. Aproximadamente 40 a 50% dos tumores da faringe localizam-se na orofaringe, sendo a tonsila e loja tonsilar acometidas em 40% das vezes, e a base da língua em aproximadamente 30%.

A dor de garganta persistente, dificuldade de engolir, sensação de nódulo na garganta, perda de peso progressiva e rouquidão são alguns sintomas devido o câncer orofaríngeo.

O carcinoma epidermóide é o tipo histológico encontrado com mais frequência. A disseminação dos tumores da orofaringe ocorre por continuidade, por via linfática e à distância pela corrente sanguínea. A proximidade com a cavidade oral, laringe e outras áreas da faringe facilita a invasão de outros órgãos, mesmo em lesões pequenas.

A opção do tratamento adequado é sempre multifatorial. Tipo histológico, estadiamento, prognóstico, seqüelas funcionais e estéticas, possibilidades de reabilitação e, principalmente, as expectativas, opções e características particulares de cada doente devem ser levados em consideração. Nos carcinomas da orofaringe em estágio I os resultados do tratamento cirúrgico e da radioterapia são semelhantes. Nas lesões em

estádios avançados o tratamento cirúrgico mostrou ser a melhor opção.

### ***Câncer de hipofaringe***

Os tumores malignos da hipofaringe representam ainda hoje, apesar dos avanços das técnicas diagnósticas e terapêuticas, um grande desafio ao cirurgião de cabeça e pescoço, tanto pela dificuldade do diagnóstico precoce, quanto pela opção do melhor tratamento a ser oferecido.

O câncer da hipofaringe é uma doença particularmente devastadora, com resultados terapêuticos bastante reduzidos na literatura em geral, estando associada a níveis de sobrevida muito baixos.

A radioterapia é necessária em todos os pacientes estágio III e IV e naqueles em que o tratamento cirúrgico não foi completo, como impossibilidade de ressecção total da lesão, margem cirúrgica microscopicamente comprometida ou metástases ganglionares patologicamente positivas em pacientes submetidos a esvaziamentos seletivos.

### ***Câncer de laringe***

O câncer da laringe representa aproximadamente 1% das lesões malignas do ser humano, excluindo os tumores de pele. Tem uma incidência dez vezes maior no sexo masculino em relação ao feminino. Os fatores de risco mais importante para o desenvolvimento da doença são o tabagismo e o etilismo <sup>(11,12)</sup>.

Na história do paciente, o primeiro sintoma é o indicativo da localização da lesão. Assim, odinofagia (dor de garganta) sugere tumor supraglótico e rouquidão indica tumor glótico e subglótico. O câncer supraglótico geralmente é acompanhado de outros sinais e sintomas como a alteração na qualidade da voz, disfagia leve (dificuldade de engolir) e sensação de um “caroço” na garganta. Nas lesões avançadas das cordas vocais, além da rouquidão, pode ocorrer dor na garganta, disfagia e dispnéia (dificuldade para respirar ou falta de ar).

O tipo histológico mais freqüente é o carcinoma espinocelular, sendo responsável por mais de 95% dos tumores malignos da laringe. O restante dos cânceres laríngeos são constituídos pelo carcinoma verrucoso e os tumores das glândulas salivares menores.

O tratamento do câncer da laringe pode ser cirúrgico, radioterápico ou combinado. E escolha da modalidade terapêutica depende da localização do tumor e de seu estadiamento. A utilização da quimioterapia associada a radioterapia no tratamento dos tumores laríngeos avançados vem ganhando força em alguns centros. O tratamento radiológico é utilizado principalmente nos tumores glóticos precoces (T1 e T2) e nos tumores T1 supraglote. Devem ser tratados cirurgicamente, desde que possível, todas as lesões supraglóticas. Nos casos dos tumores T3, a radioterapia pode ser utilizada, mas com acompanhamento cuidadoso, de forma que a recidiva possa ser detectada precocemente e oferecida cirurgia de salvação. Os tumores T4 exigem laringectomia total, freqüentemente com radioterapia pós-operatória. Esta é utilizada nos casos de margens cirúrgicas comprometidas ou exíguas ou quando se comprova no anátomo-patológico a presença de metástases para linfonodos regionais. Os tumores subglóticos são muito raros e dificilmente diagnosticados precocemente. Os tumores precoces (T1 e T2) são passíveis de tratamento radioterápico.

### ***Câncer do nariz e dos seios paranasais***

O carcinoma epidermóide é o tumor mais freqüente no nariz e nos seios paranasais. O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica seguida, ou não, de radioterapia, dependendo do tamanho do tumor e das margens cirúrgicas <sup>(13)</sup>. Adenocarcinomas representam 4 a 8% dos tumores desta região e são mais freqüentes nos seios etimóides e na cavidade nasal. O carcinoma adenóide cístico do nariz e dos seios paranasais corresponde a 20% de todos tumores desta histologia encontrados em cabeça e pescoço. A sua principal característica é a invasão perineural que pode dificultar a ressecção completa. Os carcinomas

mucoepidermóides são muito raros nesta localização. Eles tendem a se apresentar em estágio avançado, com metástases em 25% dos casos. Rabdiossarcomas são responsáveis por 8 a 19% dos tumores de partes moles. São tumores agressivos com desenvolvimento de metástases regionais em 42% dos casos.

A associação de radioterapia com quimioterapia em pacientes com rabdiossarcoma com déficit de nervos cranianos ou envolvimento intracraniano melhorou a sobrevivência de 51% para 81% em crianças. Em relação ao tratamento, pode-se realizar a cirurgia, a drenagem, ressecção, reabilitação, radioterapia ou quimioterapia. Em relação à cavidade nasal a terapia primária é a ressecção cirúrgica do tumor. No caso dos seios paranasais, o tratamento se dá com cirurgia e radiação.

### ***Câncer em glândulas salivares***

Embora estes tumores variem muito quanto ao tamanho, histopatologia e local, geralmente a melhor forma de tratamento é a excisão, quando possível. As exceções tendem a concentrar-se nos tumores da parótida, onde a proximidade do nervo facial pode tornar muito grandes os riscos da cirurgia. Nestas circunstâncias, é indicada radioterapia. Cada tumor requer planejamento individual.

### ***Câncer em meato auditivo externo e ouvido médio***

O câncer em meato auditivo externo e ouvido médio é um tipo raro de câncer geralmente com história de exposição ao sol ou história de queimaduras. Alguns sinais e sintomas observados é a presença de massa em canal auricular, paralisia de nervo facial, adenomegalia cervical, edema periauricular, seguido de dor, prurido, sangramento e perda de audição.

A cirurgia ou radioterapia pode ser usada como procedimento curativo primário. Se os tumores ressecados cirurgicamente tiverem margens positivas, também pode ser usada radioterapia pós-operatória.

## **Complicações**

Em relação à terapêutica cirúrgica podemos afirmar que o local e a extensão da cirurgia definirão a provável morbidade. Cirurgias na língua e na cavidade oral podem comprometer a fala e deglutição, com a reabilitação sendo importante na fase pós-operatória.

Quanto à radioterapia externa, inevitavelmente afetará os tecidos normais sensíveis da cavidade oral e da faringe. Reações cutâneas agudas são comuns e freqüentemente exigem medidas simples como a aplicação de creme de hidrocortisona a 1%. A mucosite tende a ser máxima a partir da terceira semana de tratamento, podendo durar uma ou duas semanas após a conclusão da radioterapia. Medidas sintomáticas, necessárias na maioria dos pacientes, incluem colutórios, analgésicos e tratamento antifúngico. É essencial manter sempre nutrição adequada a fim de maximizar o reparo tecidual normal.

A mielossupressão e a mucosite são as toxicidades limitadoras da dose mais comuns da quimioterapia, enquanto a combinação de modalidades quase inevitavelmente aumenta as reações teciduais normais.

## **Seguimento e prognóstico**

O prognóstico varia com o local, a histologia e o estágio da doença. Em geral, há uma boa perspectiva de remissão prolongada em tumores iniciais T1-T2, N0-N1, com taxas de sobrevivência, em cinco anos, entre 60 e 90%. Em contrapartida, pacientes com doença T4 não podem esperar sobrevivência maior que 30% em cinco anos.

Nas neoplasias de pele e lábio, as taxas de cura dos carcinomas basocelulares geralmente são altas, com uma taxa de recorrência de apenas 5-10%. Os carcinomas de células escamosas têm uma taxa de recidiva ligeiramente maior, devendo ser acompanhados cuidadosa-

mente após tratamento primário, pois pode ser necessária cirurgia de salvamento ou radioterapia.

Na cavidade oral, uma grande proporção dos tumores T1/T2 é tratada com êxito por radioterapia primária. A cirurgia de salvamento é possível em cerca de metade daqueles que exibem recidiva. Nos tumores T3, a taxa de controle cai para aproximadamente 50%, sendo então mais difícil tratar a recidiva.

Na orofaringe, as taxas de controle para tumores T1/T2 em amígdala e palato mole são boas, sendo a sobrevida em cinco anos de 75% em tumores com linfonodos negativos, e de aproximadamente 40% caso contrário. Quando a base da língua é o local atingido, as taxas de controle em dois anos tornam-se insatisfatórias, por volta de 30%, quase sempre atribuídas a apresentação tardia e à tendência a drenagem nodal bilateral.

O prognóstico na maioria dos tumores de hipofaringe é sombrio, pois a maioria dos pacientes apresentam doença local avançada, variando a sobrevida em cinco anos de 15-20 a 35%, a depender da terapêutica instituída (radioterapia radical ou cirurgia, respectivamente).

A maioria das apresentações dos tumores da nasofaringe se dá com linfadenopatia cervical e doença avançada locorregional, sendo a sobrevida geral em cinco anos de até 60%. Em aproximadamente 50% desses pacientes ocorre recidiva. Na minoria que apresentam tumores N0, localizados e bem diferenciados alcança-se sobrevida em cinco anos de até 80%.

No câncer de laringe em tumores T1/T2, tanto em glote com em supraglote, por geralmente apresentarem uma sintomatologia precoce e subsequente detecção, é verificado uma boa taxa de sobrevida em cinco anos, variando de 70 a 95%. Tal taxa cai a medida que aumenta o invasão tumoral e o envolvimento linfonodal. Localização em subglote também não acompanhadas com taxas de sobrevida maiores do que 40%.

O prognóstico de câncer das glândulas salivares é variável e depende do estágio, ou da extensão da doença, e do tipo histológico do tumor. A sobrevida em cinco anos varia de 20% nos carcinomas indiferenciados e mucoepidermóides de alto grau, até 80% nos tumores mucoepidermóides e de células acinares de baixo grau.

Em câncer de cavidade nasal e seios paranasais, a radioterapia radical pode atingir taxas de controle local de 70% em cinco anos nos tumores da cavidade nasal. Em contrapartida, os resultados no câncer do seio etmóide são da ordem de sobrevida de 30% em cinco anos. O prognóstico nos tumores do seio maxilar varia de 30 a 65%, dependendo do estágio da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CUNHA, F. M. et al. **Oncologia: Câncer de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Vivali Ltda, 2000.

ONCOLOGY CHANNEL. **Head and neck cancer** : Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Disponível em: <<http://www.oncologychannel.com/headneck/nasalcavity.shtml>>. Acesso em: 03 ago. 2004.

SPENCE, R. A. J.; JOHNSTON P. G. Câncer de cabeça e pescoço. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 2003, p. 139-50.

VERGILIUS, J. F. et al. Câncer de Pele em cabeça e pescoço. **Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Editora Keila Rosenfeld, 1999. p.111-114.

VERGILIUS, J. F. et al. Câncer da cavidade oral. **Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Editora Keila Rosenfeld, 1999. p. 115-121.

VERGILIUS, J. F. et al. Câncer da nasofaringe. **Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Editora Keila Rosenfeld, 1999. p. 122-126.

VERGILIUS, J. F. et al. Câncer da orofaringe. **Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Editora Keila Rosenfeld, 1999. p. 127-131.

VERGILIUS, J. F. et al. Câncer da hipofaringe. **Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Editora Keila Rosenfeld, 1999. p. 132-135.

VERGILIUS, J. F. et al. Câncer da laringe. **Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Editora Keila Rosenfeld, 1999. p. 136-144.

VERGILIUS, J. F. et al. Câncer do nariz e dos seios paranasais. **Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. São Paulo: Editora Keila Rosenfeld, 1999. p. 145-148.

## Capítulo 2

# Câncer de Pulmão

Jacira Oliveira Ibiapina

### 1. Introdução

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos. Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), estima-se que no Brasil, o câncer de pulmão foi responsável por 20.485 mortes em 2008, sendo o tipo de câncer que mais fez vítimas, e, além disso, espera-se que em 2012 ocorram 27.320 novos casos, sendo 17.210 em homens e 10.110 em mulheres.

Altamente letal, a sobrevida em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. O câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis, pois sua ocorrência está relacionada ao tabagismo.

Vários tumores benignos e malignos podem surgir no pulmão, sendo que estes últimos podem ser decorrentes de metástases de tumores em outros órgãos ou incidentes no próprio pulmão, contudo, a nomenclatura câncer de pulmão se aplica apenas às neoplasias malignas que se originam do epitélio respiratório.

Mais de 95% das neoplasias de pulmão são de origem epitelial (carcinoma), sendo representadas, na sua maioria, pelo carcinoma espinocelular (CEC), adenocarcinoma (adenoCA), carcinoma indiferenciado de pequenas células (CIPC) e carcinoma indiferenciado de grandes células (CIGC).

O câncer de pulmão é uma das neoplasias com menor taxa de cura, devido às dificuldades no seu diagnóstico precoce. A taxa geral de cura para os pacientes portadores dessa neoplasia é de cerca de 10%.

## 2. Epidemiologia

A maior parte dos casos de câncer de pulmão acomete indivíduos entre 50 e 70 anos de idade e, embora fosse inicialmente uma doença epidêmica entre homens em nações industrializadas, tornou-se uma doença cada vez mais comum entre as mulheres. O principal fator de risco é o tabagismo, que aumenta o risco de desenvolvimento da neoplasia pulmonar de 10 a 30 vezes.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, a análise da mortalidade por câncer de pulmão, entre 1979 e 2000, demonstra que as taxas apresentaram uma variação percentual relativa de mais de 57% entre homens, que passou de 7,73/100.000 para 12,13/100.000, e de mais de 134% entre mulheres, tendo passado de 2,33/100.000 para 5,33/100.000.

O câncer de pulmão continua a ser o câncer mais incidente no mundo (12,3% de todos os casos novos de câncer) e também é a causa de morte por câncer mais freqüente. No Brasil, o câncer de pulmão é a primeira causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres, perdendo apenas para o câncer de mama. Apesar da alta efetividade da prevenção primária, através da prevenção e do controle do tabagismo, a sua incidência também permanece elevada.

Os estudos iniciais apontavam que o risco de aparecimento do câncer de pulmão nas mulheres é mais baixo do que nos homens. Justificavam que esse fato deveria ser resultante dos diferentes hábitos tabágicos observados entre os dois sexos e não a consequência de uma determinação biológica: as mulheres começavam a fumar mais tarde, fumavam menos cigarros por dia e não tragavam profundamente. Porém, nota-se atualmente que a relação homem/mulher nos casos de câncer de pulmão vem declinando, devido principalmente a maior suscetibilidade das mulheres a uma carga tabágica menor que a dos homens e ao fato de que a população feminina de fumantes vem aumentando.

### **3. Fatores de Risco**

Dentre os fatores de risco para o câncer de pulmão, podemos citar o tabagismo como o principal, seguido de poluição atmosférica, exposição a radônio, asbesto, sílica, cromo, níquel, presença de doenças pulmonares de base e presença de alterações genéticas.

#### **3.1. Tabagismo**

O papel esmagador do tabagismo como a principal causa do câncer de pulmão vem sendo demonstrado exaustivamente nos últimos 60 anos. Mais de 90% dos pacientes com câncer de pulmão são fumantes, incluindo aí aqueles não fumantes, mas expostos continuamente à fumaça do tabaco, os denominados fumantes passivos.

Na queima do cigarro são liberadas mais de 4000 substâncias, entre elas a nicotina, monóxido de carbono e diversos carcinógenos (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, N-nitrosamina, aldeídos voláteis e derivados nicotínicos).

Os outros tipos de fumo como charutos e cachimbos também aumentam o risco de câncer de pulmão, porém em menor intensidade, talvez devido ao fato desses fumos não serem tragáveis.

Outro importante fator na associação de causa-efeito entre o tabagismo e o câncer de pulmão é a relação dose-resposta, isto é, quanto maior a carga tabágica, maior a probabilidade do aparecimento do câncer. Para esse cálculo existe o índice que calcula a carga tabágica, chamado de índice maços.ano (número de maços consumidos ao dia multiplicado pelo número de anos que o indivíduo fuma ou fumou). Uma carga tabágica maior que 20 maços.ano é considerada de alto risco para câncer de pulmão.

A mortalidade pelo câncer de pulmão exibe relação inversa com

a idade de início do tabagismo. Os pacientes que começaram a fumar na adolescência têm maior risco de desenvolver câncer do pulmão do que aqueles que iniciaram com 25 ou mais anos. Os fumantes que tragam profundamente a fumaça do cigarro têm probabilidade duas vezes maior de ser acometidos pelo câncer de pulmão do que aqueles que não a aspiram intensamente.

A fumaça que se produz é dividida em corrente primária, inalada e depois expelida pelo fumante, e em corrente secundária, que é gerada pela queima dos produtos do tabaco e com uma concentração de carcinógenos maior.

Muitos estudos que analisaram as influências do tabaco sobre os fumantes passivos avaliaram o risco de aparecimento de câncer do pulmão entre casados, quando apenas um dos cônjuges fumava. Foi demonstrado que havia, aproximadamente, 24% a mais de probabilidade de os não fumantes que vivem com fumantes desenvolverem câncer. Esse risco cresce com o maior número de cigarros fumados pelo cônjuge e com a duração da exposição. Assim, nota-se que os fumantes passivos também possuem um risco relativo maior de desenvolver câncer de pulmão do que a população geral, porém sendo menor do que o risco dos fumantes ativos.

Cerca de 90% dos tumores do pulmão poderiam ser evitados simplesmente abandonando-se o fumo e as taxas de diminuição de risco dependem do número de anos desde que o hábito de fumar foi abandonado, bem como da carga tabágica prévia. A diminuição do risco é menos significativa entre os pacientes que tiveram grande exposição ao tabaco, fumantes de longas datas e que tragavam profundamente a fumaça. Essa redução, em média, parece existir somente após cerca de 15 a 20 anos de parada do fumo, porém o risco ainda fica um pouco maior que o da população que nunca fumou.

### **3.2. Poluição Atmosférica**

A possível contribuição da poluição ambiental no desenvolvimento do câncer do pulmão, apesar de muitos estudos, continua controversa. O risco atribuído a sua influência na origem do câncer varia de menos 1 a 10%. O ar ambiente está contaminado comumente por diversos carcinógenos oriundos dos veículos a motor e das diferentes indústrias, sendo plausível que a poluição atmosférica tenha algum significado no risco de aparecimento do câncer pulmonar. Uma vez que a fumaça do cigarro é responsável por mais de 90% dos casos de câncer de pulmão, é difícil concretizar estudos que comprovem a participação de outros fatores na gênese desse câncer.

Um forte argumento a favor do efeito danoso da poluição atmosférica baseia-se no fato de que há um gradiente consistente entre o meio urbano e o rural na incidência do câncer de pulmão, que varia de 1,1 a 1,9. Essa diferença sugere que o indivíduo que vive nas grandes cidades tenha risco maior de ser acometido pelo câncer do pulmão, possivelmente devido à maior exposição aos carcinógenos, tais como os hidrocarbonetos policíclicos e a fumaça do óleo diesel.

### **3.3. Exposição ao radônio e asbesto**

Os produtos resultantes do decaimento do radônio emitem partículas alfa que, ao serem inaladas, irradiam o trato respiratório e promovem a carcinogênese. Suas mais importantes fontes ambientais são o material de construção civil e o solo abaixo dessas construções.

A exposição ao asbesto aumenta o risco de câncer de pulmão quando associado ao tabagismo (em até 50 vezes), comprovando assim um efeito sinérgico. A exposição ao asbesto em não fumantes eleva o risco em cinco vezes.

### **3.4. Doenças pulmonares**

Algumas doenças pulmonares não malignas estão relacionadas à maior incidência de câncer do pulmão, especialmente o adenocarcinoma. Entre elas, a mais comum é a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Pacientes com enfisema pulmonar têm seis vezes mais probabilidade de apresentar câncer de pulmão do que os pacientes sem enfisema.

### **3.5. Alterações genéticas**

Uma vez que somente 10 a 15% dos fumantes desenvolvem câncer do pulmão, é provável que outros fatores, além dos ambientais, sejam responsáveis ou co-responsáveis pela doença. Existem evidências de que a hereditariedade tenha um peso nesse processo.

Algumas alterações genéticas podem ser observadas nas células tumorais de pacientes com carcinoma broncogênico como mutação de oncogenes dominantes da família ras, amplificação ou perda de controle sobre a transcrição de oncogenes da família myc; ou até mesmo defeitos em oncogenes recessivos como o rb.

Outro marcador, o gene p53, considerado um gene supressor de tumor, quando sofre alguns tipos de mutações pode exercer um efeito negativo dominante, ou seja, induzir o câncer e atuar como um oncogene. Essas mutações pró-oncogênicas são promovidas por algumas substâncias sabidamente oncogênicas, como o benzopireno, potente mutagênico e carcinogênico encontrado no cigarro, que produz mutações em três codons do gene e estas se relacionam ao aparecimento do câncer de pulmão.

## **4. Tipos Histológicos**

O câncer de pulmão pode ser dividido em dois grupos principais: não-pequenas células e de pequenas células.

### **4.1. Não-pequenas células**

Dentro desse subtipo, estão classificados o carcinoma epidermóide, o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células.

O carcinoma escamoso, espinocelular ou epidermóide é o mais comum entre os homens fumantes, normalmente tem localização central ou proximal. Esses tumores surgem, em sua maioria, no hilo ou próximo a ele. Geralmente origina-se em um brônquio central, tem crescimento endobrônquico e, por isso, pode apresentar sintomas clínicos locais, tais como tosse e hemoptise, e tem maior probabilidade de ser diagnosticado nas suas formas iniciais pela citologia do escarro. Geralmente dissemina-se para os linfonodos regionais e, em torno de 10% dos casos apresenta-se com cavitação. Microscopicamente variam desde neoplasias ceratinizantes bem diferenciadas a tumores anaplásicos com diferenciação ceratinizante apenas focal.

O adenocarcinoma é atualmente considerado o tipo histológico mais comum. Ele é o tipo mais comum entre não fumantes, mulheres e em jovens (<45 anos). Geralmente tem localização periférica. Esse tipo histológico compreende um subtipo, o carcinoma bronquíolo-alveolar, que corresponde a 3% do total dos carcinomas broncogênicos e caracteriza-se por um pior prognóstico dentre os adenocarcinomas devido à sua característica infiltrativa e o fato de se espalhar pelos espaços alveolares sem invadir os septos. Seus aspectos microscópicos característicos incluem formação glandular, geralmente com produção de mucina.

O carcinoma de grandes células corresponde a 9%, apresentando o pior prognóstico dentre os carcinomas não-pequenas células. Devido ao fato de suas células escamosas ou adenocarcinomas serem pouco diferenciados, em certas ocasiões apresentam-se com elementos histológicos peculiares: células gigantes, células claras e células fusiformes.

## **4.2. Carcinoma de Pequenas Células**

Esse tipo histológico é o de maior agressividade e é responsável por 18% dos casos de carcinoma broncogênico. É também chamado de oat-cell e, em geral, manifesta-se na forma de tumor central e hilar tendendo a estenotar os brônquios por compressão extrínseca. Os aspectos microscópicos incluem a presença de pequenas células semelhantes aos grãos de aveia, com pequena quantidade de citoplasma, sem diferenciação escamosa ou glandular e com grânulos neurosecretores. Na maioria dos casos, no diagnóstico já se encontra metástases à distância.

## **5. Clínica**

A clínica de um paciente com carcinoma broncogênico é muito diversa. Pode variar desde pacientes assintomáticos, pacientes apresentando sintomas resultantes do crescimento local do tumor, da invasão intratorácica, da disseminação metastática e de síndromes paraneoplásicas.

Sintomas inespecíficos como anorexia, perda de peso e astenia estão presentes em até 55-88% dos pacientes no momento do diagnóstico de carcinoma broncogênico. Mais de 60% dos pacientes apresentam tosse ou mudança para tosse crônica, 6-31% apresentam hemoptise e alguns apresentam um chiado localizado.

Dentre os sintomas relacionados à invasão intra-torácica, podem apresentar dor torácica pela invasão da pleura parietal, parede torácica ou mediastino. A dispnéia ocorre em até 50% dos casos pela obstrução de grandes vias aéreas pelo tumor. Quando o tumor compromete o nervo laríngeo recorrente esquerdo, pode apresentar-se com rouquidão.

Outro sintoma também relacionado à invasão intra-torácica é a síndrome da veia cava superior, secundária à compressão, à invasão da veia cava superior e, ocasionalmente, à formação de um trombo endoluminal e caracterizada por edema e pletora facial, edema e cianose de extremidades superiores, circulação colateral proeminente, tosse, síncope e ortopnéia. É uma condição de emergência e ocorre quando o tumor é originado no lobo superior do pulmão direito.

Outra condição é a síndrome de Pancoast, que ocorre quando o tumor se encontra em ápice pulmonar junto ao plexo braquial e infiltra as raízes do oitavo nervo cervical e do primeiro e segundo nervos torácicos. A maioria dos tumores de Pancoast é do tipo escamoso, de crescimento lento e raramente produz metástases a distância. O tumor pode invadir a pleura e a parede torácica, destruindo a primeira e a segunda costelas, causando intensa dor. Pode também invadir e destruir o corpo vertebral. Nesses casos, devido ao acometimento da cadeia simpática e do gânglio estrelado, é comum o aparecimento da síndrome de Horner, que se caracteriza por: enoftalmia unilateral, ptose palpebral, miose e anidrose da face e do membro superior.

Dentre os sintomas relacionados a metástases à distância, podemos citar dor óssea, cefaléia, náuseas, vômitos, déficit neurológico focal, hepatomegalia, icterícia, convulsões e até mesmo perda da consciência.

Existem várias síndromes paraneoplásicas associadas ao carcinoma broncogênico. A hipercalcemia paraneoplásica está mais associada ao carcinoma epidermóide. Já a osteopatia hipertrófica e baqueteamento digital estão mais associados ao adenocarcinoma. O carcinoma de pequenas células é a causa mais comum das síndromes paraneoplásicas, como a síndrome de Cushing, Síndrome de Eaton-Lambert, Sí-

drome de Secreção Inapropriada de ADH e a Degeneração Cerebelar Subaguda.

## **6. Complicações**

As principais complicações locais relacionadas ao carcinoma broncogênico são o derrame pleural, a atelectasia, a cavitação e a pneumonia pós-obstrutiva. Vale sempre ressaltar que a ocorrência de pneumonias de repetição sempre no mesmo local, fala a favor de uma lesão obstrutiva brônquica, que pode ser um carcinoma broncogênico.

As complicações a distância são ocasionadas pelas metástases, que mais freqüentemente acometem as adrenais (50% dos casos), o fígado (30-50%), os ossos (20%) e o cérebro (30-50%).

## **7. Diagnóstico**

Diante de um quadro suspeito de câncer de pulmão, a radiografia do tórax geralmente é o primeiro exame a ser realizado. Ela pode mostrar um amplo grau de alterações, desde nódulos, atelectasias, cavitações, derrame pleural, lesões líticas, massas, condensações, dentre outras alterações. Mas, apesar de sua importância, esse exame não tem valor para ser utilizado rotineiramente no rastreamento do câncer do pulmão.

Em estudo recente realizado pelo Instituto de Câncer Americano, a melhor maneira de diagnosticar precocemente o câncer de pulmão é através da tomografia computadorizada helicoidal de baixa dosagem. Nesse trabalho, 53.000 pacientes ex e atuais fumantes, de faixa etária entre 6 e 7ª décadas de vida, foram sorteados em 2 grupos para um estudo comparativo entre radiografia simples e tomografia helicoidal de tórax de baixa dosagem. Esses exames foram realizados anualmente durante

3 anos, e a conclusão foi de que o grupo submetido a TC helicoidal teve uma queda de 20% na mortalidade por câncer de pulmão. Entretanto, a sensibilidade da tomografia é muito alta, pois à medida que sua realização em pacientes fumantes aponta um maior índice de anormalidades (20% a 60% dos casos), estas implicam na realização de novos procedimentos (exames e até mesmo cirurgias), o que causa maior ônus e mais estresse ao paciente. Portanto a tomografia helicoidal de baixa dosagem deve ser oferecida para os pacientes fumantes como rastreamento, no entanto, deve ser discutidos riscos e benefícios desta conduta, como o aumento no número de exames adicionais em pacientes em que são encontrados achados anormais que não são câncer.

Já a tomografia multicanais pode ser utilizada rotineiramente para avaliar tamanho do tumor e possível extensão pleural como também na busca de metástases, principalmente óssea, hepática e suprarrenal. O PET-CT já é considerado o exame padrão para estadiamento do câncer de pulmão tipo pequenas células(oat cell).

Dentre os métodos endoscópicos o mais importante é a broncofibroscopia que nos fornece material para análise do tumor e informação a respeito do tamanho do tumor, localização e grau de obstrução, caso o tumor seja endobrônquico. Outro método endoscópico utilizado é a mediastinoscopia com biópsia de linfonodos, indicado na presença de linfonodos suspeitos no mediastino.

Dentre os meios citológicos podemos utilizar o material do exame do escarro, material do líquido pleural e de punção transparietal. O exame do escarro tem uma sensibilidade maior quando os tumores são de localização central. Na prática, nota-se uma sensibilidade maior do exame do escarro após a broncoscopia e fazendo de forma seriada (3 vezes).

O material histopatológico pode ser obtido através de biópsias brônquicas, pleurais, mediastinoscopia, biópsias incisionais, punções transparietais e até mesmo através de biópsias a céu aberto.

## 8. Estadiamento

O estadiamento do carcinoma broncogênico é dividido em carcinoma pequenas células e carcinoma não pequenas células.

O estadiamento do carcinoma não pequenas células é o estadiamento TNM de 1997. Ele classifica o tumor de acordo com o tamanho e sua localização, presença de linfonodos acometidos e presença de metástases (Quadros 1 e 2):

Quadro 1: Estadiamento do carcinoma broncogênico (1997).

TUMOR PRIMÁRIO (T)	T0	Não evidenciado: ausente na imagem e citologia negativa
	T1s	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	Menor ou igual a 3 cm, periférico, envolto por parênquima
	T2	Maior que 3 cm ou com atelectasia / pneumonia pós-obstrutiva, ou no brônquio fonte com distância maior ou igual a 2 cm da carina, ou invadindo a pleura visceral
	T3	No brônquio fonte, com distância < 2cm da carina, ou com atelectasia pulmonar total, ou invadindo a parede torácica, ou diafragma, ou pleura mediastinal, ou pericárdio parietal
	T4	Invade traquéia ou carina ou grandes vasos, ou coração, ou esôfago, ou corpo vertebral, ou derrame pleural neoplásico ou derrame pericárdico neoplásico.

LINFONODOS REGIONAIS (N)	N0	Sem metástases para linfonodos regionais
	N1	Metástases para linfonodos peribrônquicos ou hilares do mesmo lado ou ambos, incluindo extensão direta
	N2	Metástases para linfonodos mediastinais do mesmo lado e para os subcarinais
	N3	Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais, hiliares contralaterais, supraclaviculares ou pré-escalênicos do mesmo lado ou contralaterais
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	M0	Sem metástases a distância conhecidas
	M1	Metástases à distância presentes

Quadro 2: Estádio por grupos para carcinoma broncogênico (1997).

I	II	III	IV
IA- T1N0M0	IIA- T1N1M0	IIIA - T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0	M1, com qualquer T ou N
IB- T2N0M0	IIB- T2N1M0 ou T3N0M0	IIIB- T4N0M0 T4n1m0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0	

O estadiamento do carcinoma pequenas células é dividido em doença limitada, quando está confinada a um hemitórax e linfonodos regionais que podem ser envolvidos em um só campo de radioterapia, e em doença avançada ou extensa quando a doença não é restrita (evidência de metástases) ou quando vem associado a derrame pleural maligno.

A pesquisa de metástases extratorácicas é importante, tanto para a escolha do tratamento sistêmico adequado, quanto para evitar uma intervenção cirúrgica desnecessária, já que, regra geral, não há indicação cirúrgica nos portadores de doença metastática, exceção feita nos raros casos de metástase única.

O estadiamento clássico para os portadores de câncer de pulmão inclui, além da tomografia do tórax, a tomografia ou ultra-sonografia do abdome superior, mapeamento ósseo e para detecção de metástases cerebrais ainda preconiza-se a tomografia de crânio, embora a ressonância magnética tenha uma maior sensibilidade, sobretudo na identificações de lesões metastáticas menores que 1 cm e na localização de edemas cerebrais associados. Entretanto, pelo elevado custo, a RM fica indicada apenas em casos em que a TC é duvidosa ou normal perante um exame neurológico alterado ou quando o paciente tem contra-indicações para uso de contraste.

## **9. Tratamento**

### **9.1. Carcinoma não pequenas células**

A escolha terapêutica varia de acordo com o grau de estadiamento.

No estágio IA (T1N0M0) sugere-se a realização de lobectomia e linfadenectomia mediastinal. A ressecção em cunha ou a segmentectomia poderá ser avaliada naqueles casos nos quais a prova de função respiratória contra indica a lobectomia. No estágio IB (T2N2MO) opta-se

pela mediastinoscopia cervical e/ou anterior com lobectomia associada à linfadenectomia mediastinal. No estágio IIA e IIB (T1N1MO e T2N1MO). No estágio IIB (T3N0M0) a terapêutica utilizada depende do acometimento. Em casos de Tumor de Pancoast aborda-se de uma forma especial realizando mediastinoscopia, QT e RT pré-operatória (durante 5 semanas). Após 4-6 semanas do término da RT realiza-se a cirurgia. Em casos de invasão da parede torácica opta-se pela ressecção pulmonar com linfadenectomia e toracotomia. Caso a invasão seja localizada no diafragma ou no pericárdio (sem derrame pleural) faz-se ressecção em bloco da lesão. Havendo paralisia diafragmática se, o comprometimento do nervo frênico for baixo e não houver derrame pericárdio, faz-se a ressecção em bloco; se o comprometimento do frênico for alto, por invasão direta do tumor, a lesão é irresssecável. Nos estádios III faz-se a ressecção pulmonar (lobectomia ou pneumectomia) e quando N2 deve-se associar linfadenectomia mediastinal, se for um achado per operatório. Nos demais casos, deve-se realizar previamente a mediastinoscopia.

## **9.2. Carcinoma de pequenas células**

O estágio limitado incide em 30% dos casos e tem uma sobrevivência de 15% em 2 anos. O tratamento nesses casos é realizado com 4 ciclos de quimioterapia associada à radioterapia.

O estágio avançado é o mais freqüente (70%) e tem uma sobrevivência de menos de 3% em 2 anos. O tratamento é realizado com quimioterapia com paclitaxel e derivados de platina (cisplatina ou carboplatina), tendo uma resposta de 25%.

Há uma nova droga disponível para os pacientes em que a quimioterapia não funcionou, o cloridrato de erlotinibe, um comprimido que impede que a célula cancerosa se divida e prolifere. O medicamento, já aprovado nos Estados Unidos e Europa para tratamento de câncer de pulmão de não-células pequenas, deve ser liberado em breve também no Brasil. Entre seus efeitos colaterais estão diarreia, acne, problemas de visão, cansaço, vômitos e perda de apetite.

## **10. Prognóstico**

### **10.1 Carcinoma não pequenas células**

Essa classe possui um prognóstico melhor que os carcinomas de pequenas células, porém, infelizmente a maioria dos carcinomas broncogênicos é diagnosticada em estágio avançado (Estádio IV).

### **10.2 Carcinoma de pequenas células**

O carcinoma de pequenas células tem um prognóstico bastante sombrio.

## **11. Seguimento**

As consultas de seguimento dos pacientes com carcinoma broncogênico visam controlar as complicações relacionadas com a terapia curativa e detectar recorrências. Para as complicações relacionadas à terapia deve-se ter consultas com especialista por no mínimo 3 a 6 meses após a terapia. Para a detecção de recorrências, o paciente deve se submeter a consultas de seguimento a cada 4 meses dos primeiros 2 anos após a data da terapia curativa. Esses dados ainda não são um consenso e devem ser reavaliados a partir de cada paciente, pois alguns deles apresentam um maior risco de recidiva, tendo assim que ser submetido a um seguimento por tempo indefinido.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, W. N. et al. Lung Cancer Guidelines. **Chest Journal**, v. 123, 2003 (Suplement).

CAPELOZZI, V. L. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]**, n. 4, v. 35, p. 375-382, 2009.

FERNANDEZ, A.; JATENE, F. B.; ZAMBONI, M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]**, n. 4, v. 28, p. 219-228, 2002.

FETT-CONTE, A. C.; SALLES, A. B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n. 2, v. 24, p. 85-89, 2002.

INSITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>>. Acesso em: 07 mar. 2012.

KNORST, M. M.; DIENSTMANN, R.; FAGUNDES, L. P. Retardo no diagnóstico e no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão. **Jornal de Pneumologia**, n. 6, v. 29, 2003.

MACHADO, L. et al. Evolução do status de performance, índice de massa corpórea e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com câncer de pulmão avançado submetidos à quimioterapia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, n. 5, v. 36, p. 588-594, 2010.

OLIVEIRA, C.; SARAIVA, A. Estudo comparativo do diagnóstico de câncer pulmonar entre tomografia computadorizada e broncoscopia. **Radiologia Brasileira [online]**, n. 4, v. 43, p. 229-235, 2010.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. *et al.* **Patologia Estrutural e Funcional**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 1277p.

TARANTINO, A. B. **Doenças Pulmonares**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

TIERNEY JR, L. M.; MCPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. **Current Medical Diagnosis & Treatment**. Forty-Third Edition (International Edition). New York: Lange Medical Books / McGraw-Hill, 2004. 1864p.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do Câncer de Pulmão. **Jornal de Pneumologia**, n. 1, v. 28, 2002.

ZAMBONI, M. CARVALHO, W. R. **Câncer do Pulmão**. São Paulo: Atheneu, 2005 .ISBN 85-7379-730-4.

## Capítulo 3

# Câncer de Mama

José Carlos Santos Junior  
Luanne Fortes Monte Soares

### 1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente na população feminina excluindo-se os tumores de pele não melanoma. Acomete, preferencialmente, mulheres por volta dos 50 anos de idade, sendo raro antes dos 30 anos. Todavia, nas últimas décadas tem sido observado a nível mundial um aumento da incidência dessa neoplasia inclusive em faixas etárias mais jovens.

No Brasil, o Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMA-MA-INCA) estimou a incidência deste tipo de câncer em aproximadamente 49 casos novos para 100 mil mulheres no ano de 2010. Na Região Sudeste, esse é o tipo mais incidente (65/100 mil), seguida das regiões Sul (64/100 mil), Centro-Oeste (38/100 mil) e Nordeste (30/100 mil).

As neoplasias da mama ainda representam a principal causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras desde 1979, evoluindo segundo uma curva ascendente com tendência a estabilização nos últimos anos. No período de 1979 a 2000, observou-se um acréscimo na taxa de mortalidade, que subiu de 5,77 para 9,74/100.000 brasileiras, provavelmente pelo aumento na quantidade de diagnósticos e pela maior qualidade das informações nos atestados de óbito. O índice de mortalidade por câncer de mama em 2007 girou em torno de 11,49 a cada 100 mil mulheres.

A detecção precoce do câncer de mama seguida do tratamento efetivo têm comprovadamente reduzido a mortalidade em várias séries

de estudos. No Brasil, infelizmente, cerca de 60% dos tumores malignos da mama são diagnosticados em estadios avançados. Assim, à luz dos números atuais, esforços não devem ser poupados no desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce (prevenção secundária), já que a prevenção primária dessa neoplasia ainda não é uma realidade para os casos de câncer de mama esporádicos, que constituem o tipo mais freqüente desta neoplasia.

## **2. Fatores de Risco**

Entendendo-se a gênese do câncer de mama como sendo multifatorial, sabe-se que diversos aspectos genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida estão implicados em sua etiologia. Agressões variadas e múltiplas a setores específicos do DNA levam ao acúmulo de lesões genéticas, sejam elas a ativação de proto-oncogenes ou a inibição de genes supressores tumorais, gerando alterações fenotípicas do tecido normal até o aparecimento do câncer de mama. Esta é a seqüência de eventos que marcam a carcinogênese desta neoplasia.

O câncer de mama considerado esporádico, ou seja, sem associação com o fator hereditário, representa mais de 90% dos casos de câncer de mama em todo mundo. Dados clínicos, epidemiológicos e experimentais têm demonstrado que o risco de desenvolvimento de câncer de mama esporádico está fortemente relacionado à produção de esteróides sexuais. Condições endócrinas moduladas pela função ovariana, como a menarca precoce, menopausa e gestação tardias, assim como a utilização de estrógenos exógenos, são componentes relevantes do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Em sinergismo com os fatores hormonais, estudos observacionais indicam que o comportamento humano relacionado ao estilo de vida como a inatividade física e os descuidos com a dieta tipo obesidade ou alcoolismo, podem contribuir para o aumento da incidência do câncer de mama em todo o mundo.

Por outro lado, as neoplasias mamárias do tipo hereditário correspondem a 5 a 10% dentre os casos de câncer de mama, sendo este grupo muito relacionado a alterações de genes supressores de tumor como os genes BRCA 1 e BRCA 2 e o p53. A prevalência de mutação deletéria no gene BRCA 1 é de 1/800 na população geral, sendo mais freqüente nas descendentes de judeus asquenazes. Mulheres portadoras de mutações nesses genes têm um risco estimado que varia de 56 a 85% de desenvolver o câncer de mama durante sua vida, tendendo a apresentá-lo mais precocemente. Outras neoplasias, como as de ovário, câncer de mama em homem, cólon, pâncreas, próstata e linfoma, também foram relacionadas a alterações nos genes BRCA 1 e BRCA 2.

Várias condições são reconhecidas como capazes de aumentar ou diminuir a chance de desenvolvimento do câncer de mama como os descritos na tabela abaixo:

---

Tabela 1: Fatores de risco para o câncer de mama.

---

**Risco muito elevado (RR = 3.0)**

Mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa

Antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular in situ

Suscetibilidade genética comprovada (mutação de BRCA1-2)

---

**Risco moderado (1.5 < RR < 3.0)**

Mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa

Nuliparidade

Antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos

---

### **Risco pouco elevado ( $1.0 < RR < 1.5$ )**

Menarca precoce (= 12 anos)

Menopausa tardia (= 55 anos)

Primeira gestação a termo depois de 34 anos de idade

Obesidade

Dieta gordurosa

Sedentarismo

Terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos

Ingestão alcoólica excessiva

Exposição da mama a radiações ionizantes

---

Fonte: Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama, 2001. [www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/024.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf)

## **3. Classificação Histológica**

A classificação histológica das neoplasias da mama reflete a heterogeneidade estrutural desses tumores, que são predominantemente epiteliais. O câncer ductal invasor é o tipo histológico mais comum.

Os principais:

---

### **• Carcinomas Invasivos**

Carcinoma Ductal Invasor	47-75%
Carcinoma Lobular Invasor	0,7-15%
Carcinoma Tubular	0,4-8%
Carcinoma Medular	< 5%
Carcinoma com Metaplasia	< 5%
Carcinoma Apócrino	2%
Carcinoma Mucinoso (colóide)	1-6%

Carcinoma Papilífero	1-2%
Doença de Paget	1-2%
Carcinoma Adenóide-Cístico	0,1%
Carcinoma com diferenciação Neuroendócrina	
Carcinoma de Pequenas Células	
Carcinoma Secretório (juvenil)	
Carcinoma inflamatório	
Carcinoma Hipersecretório cístico	
Carcinoma Cribriforme	
Carcinoma Rico em lipídios	
Carcinoma Rico em Glicogênio	
Carcinoma Micropapilar Infiltrante	

---

• **Carcinoma não invasivos (“in situ”)**

Carcinoma ductal “in situ”	0,2 a 18,2%
Carcinoma lobular “in situ”	0,3% a 3,8%

---

• **Tumores mistos epiteliais e mesenquimais**

Tumor Filóides Maligno  
 Carcinossarcoma

---

• **Outros tumores malignos diversos**

Angiossarcoma  
 Sarcoma do estroma  
 Linfoma Primário  
 plasmocitoma (mieloma)  
 Carcinoma epidermóide  
 Melanoma maligno

---

## 4. Diagnóstico

Comumente, os sinais e sintomas mamários geram muita ansiedade e despertam nas mulheres o desejo de esclarecimento médico urgente para afastar a possibilidade de acometimento neoplásico da mama. Neste âmbito, os meios para detecção precoce do câncer de mama incluem o diagnóstico precoce que consiste em identificar lesões em fases iniciais em mulheres com algum sinal de câncer de mama (nódulo, retração do mamilo etc.) e o rastreamento que é a aplicação sistemática de um exame, em populações assintomáticas, para identificar mulheres com anormalidades sugestivas de câncer.

No intuito de identificar as lesões iniciais do câncer de mama, o exame clínico (EC) é parte fundamental da propeidêutica diagnóstica. Deve ser realizado como parte do exame físico e ginecológico, e constitui a base para a solicitação dos exames complementares. Como tal, deve contemplar os seguintes passos para sua adequada realização: inspeção estática e dinâmica, palpação das axilas e palpação da mama com a paciente em decúbito dorsal. Neste contexto, os principais sintomas e sinais são: tumoração não dolorosa de limites irregulares, descarga papilar sanguinolenta, edema na pele da mama (“casca de laranja”), retração da papila mamária, prurido na papila mamária, erosão da papila mamária e linfonodos axilares aumentados de tamanho. Vale ressaltar que a identificação de massa palpável nas mamas, na grande maioria das vezes, não se relaciona com câncer. Entretanto, como em cerca de 10% dos casos há neoplasia associada, o diagnóstico diferencial deve ser feito. Além disso, dor mamária sem outros sinais associados pouco sugere neoplasia, sendo esta relação estimada em 1,8%.

Na atualidade, o auto-exame da mama tem gerado muita controvérsia quanto a sua validade. Nas populações em que as mulheres fazem consultas médicas regulares e mamografia de screening com a periodicidade recomendada já foi evidenciado que esta prática não agrega vantagens. Entretanto, em populações menos favorecidas, o

auto-exame deve continuar sendo recomendado e ensinado a fim de perceber certas alterações provocadas pelo câncer de mama ou como método de autoconhecimento do corpo.

A mamografia, entre os métodos de diagnóstico por imagem, é o mais utilizado para o screening e diagnóstico do câncer de mama. É considerado, atualmente, o exame “Padrão Ouro” entre os realizados em mastologia, principalmente, por seu baixo custo e pela relativa acessibilidade. Vários estudos comprovam a eficácia da mamografia em detectar lesões pequenas e impalpáveis (screening) ou em estádios iniciais. Entretanto, sua sensibilidade diminui consideravelmente (estimada em 81 a 94%, decai para 54 a 58% em algumas séries) entre as mulheres com menos de 40 anos. Limitações tais como a alta densidade das mamas jovens, gravidez/amamentação, processos inflamatórios, uso de próteses e mamas operadas ou irradiadas não invalidam o método, mas exigem conhecimentos na hora de solicitar o exame. A mamografia digital, apesar do alto custo, aumenta a taxa de detecção de câncer em mamas densas. Existem dois motivos para solicitar uma mamografia:

### • **MAMOGRAFIA DIAGNÓSTICA**

Pode ser solicitada em qualquer idade em mulheres com sinais ou sintomas de câncer de mama ou sempre que dúvidas existam e precisem de esclarecimentos. É necessário, entretanto, conhecer e respeitar as limitações do método.

### • **MAMOGRAFIA DE RASTREAMENTO (Screening)**

Este exame é feito, de rotina, em mulheres consideradas da população-alvo sem queixas ou alterações mamárias sugestivas de câncer de mama. Ainda persistem divergências de opiniões com relação à mamografia de screening no que diz respeito à idade ideal para a primeira mamografia e o intervalo entre as mesmas. No Brasil, a rotina mais freqüente é fazer o exame de screening anualmente entre os 40 e 50 anos de idade. Todavia, a presença de história familiar de câncer ou

antecedentes de doenças proliferativas da mama altera esta rotina e o início do screening ocorre de forma precoce (por volta dos 35 anos de idade). Vale lembrar, que em abril de 2009 entrou em vigor em nosso país, uma lei aprovada pelo Congresso Nacional que garante as mulheres brasileiras, a realização de mamografia anual a partir dos 40 anos de idade como rastreamento. De maneira geral, a atual recomendação brasileira para rastreamento do câncer de mama segundo o INCA está descrito no Quadro 1.

Quadro 1: População-alvo e periodicidade dos exames.

População-alvo	Periodicidade dos exames
Mulheres de 40 a 49 anos	Exame clínico das mamas (ECM) anual e, se alterado, mamografia diagnóstica
Mulheres de 50 a 69 anos	ECM e mamografia de rastreamento a cada 2 anos
Mulheres de 35 anos ou mais com risco elevado*	ECM e mamografia de rastreamento anual

\* História familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com câncer de mama abaixo dos 50 anos de idade; história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com câncer de mama bilateral ou câncer de ovário em qualquer faixa etária; história de câncer de mama masculino; e diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular in situ.

Fonte: Controle do Câncer de Mama: Documento de Consenso, 2004: [www.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf](http://www.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf)

Na evolução da mamografia foi necessária uma padronização dos laudos para facilitar a informatização e comparação dos resultados. Foi criada então pelo Colégio Americano de Radiologia uma sistematização denominada mundialmente BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System). Esta classificação (Tabela 2) é um instrumento de avaliação mamográfica mundialmente utilizado que estabelece riscos, prevê a evolução e orienta condutas. Calcificações puntiformes, menores que um mm, pleomórficas, concentradas numa determinada área da mama são altamente sugestivas de malignidade, devendo-se considerar a possibilidade de biópsia a partir de BI-RADS® 4.

Tabela 2: Categoria BI-RADS® no laudo mamográfico e recomendações de conduta\*

Categoria BI-RADS®	Interpretação	Risco de câncer	Recomendação
0	Inconclusivo	-	Avaliação adicional por imagem ou comparação com exames anteriores
1	Sem achados	0,05%	Rotina de rastreamento
2	Achados benignos	0,05%	Rotina de rastreamento
3	Achados provavelmente benignos	Até 2%	Inicialmente repetir em 6 meses (eventualmente biópsia)
4 (A,B,C)	Achados suspeitos de malignidade	>20%	Biópsia
5	Achados altamente sugestivos de malignidade	>75%	Biópsia
6	Biópsia prévia com malignidade comprovada	100%	-

\*Versão adaptada da publicação Parâmetros Técnicos para Programação de Ações de Detecção Precoce do Câncer de Mama, INCA(2006). Fonte: Controle do Câncer de Mama: Documento de Consenso, 2004: [www.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf](http://www.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf)

A ultrassonografia, a ressonância magnética, a tomografia computadorizada e a cintilografia não se firmaram como métodos de scre-

ening do câncer de mama. Entretanto, estes métodos, são muito úteis como complementares da mamografia e no esclarecimento de dúvidas. Merece comentário especial a participação da ultrassonografia na imagenologia mamária. Cada dia este método vem crescendo em resolução e importância já sendo considerado, por alguns, como método emergente de screening e parceiro fundamental da maioria das mamografias. A ressonância atualmente é importante nos casos de pacientes de alto risco com mamas densas, na avaliação de prótese mamária, presença de metástase axilar na ausência de tumor primário da mama ou nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama com mamas densas para definir pelo tratamento conservador ou mastectomia.

Para o diagnóstico das lesões palpáveis, a ultrassonografia (USG) é o método de escolha para avaliação em mulheres com menos de 35 anos. Naquelas com idade igual ou superior a 35 anos, a mamografia é o método de eleição e pode ser complementada pela USG nos casos de nódulo sem expressão devido mamas densas ou em localização inacessível, nódulo regular ou levemente lobulado que possa ser um cisto ou nos casos de densidade assimétrica difusa (lesão sólida, cística ou parênquima mamário). Se houver lesões suspeitas deve-se buscar a confirmação do diagnóstico que pode ser citológica, por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou histopatológica, quando o material for obtido por punção, utilizando-se agulha grossa (PAG ou core biopsy) ou biópsia cirúrgica convencional. Nas lesões palpáveis com imagem negativa (mamografia e ultrassonografia), prosseguir a investigação com biópsia por PAAF, PAG ou biópsia cirúrgica. Havendo indisponibilidade da realização de exames de imagem está indicada a investigação por meio da PAAF ou PAG.

A conduta nas lesões não palpáveis segue a proposta do BI-RADS®, publicado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) e recomendada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), em reunião de Consenso em 1998.

## **5. Estadiamento**

O estadiamento do câncer de mama parte do exame físico, incluindo avaliação da pele, glândulas mamárias e dos linfonodos axilares, supraclaviculares e cervicais; continua com métodos de imagem (radiografia ou TC de tórax, US ou TC de abdome ou pelve, cintilografia óssea) e dosagens sanguíneas de desidrogenase lática (DHL) e fosfatase alcalina (FA); até exames histopatológicos da mama ou de outros tecidos. PET-CT ainda não é indicado de rotina no estadiamento do câncer de mama, mas os resultados dos estudos iniciais são promissores.

## **3. Tratamento do Câncer de Mama**

O tratamento para o câncer de mama deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As modalidades terapêuticas são a cirurgia e a radioterapia para tratamento loco-regional e a quimioterapia e a hormonioterapia para tratamento sistêmico. As decisões terapêuticas são baseadas em parte no estadiamento, mas o tamanho do tumor, o tipo e o grau histológicos, o status linfonodal, os níveis dos receptores de estrogênio e progesterona no tecido tumoral, HER-2-neu, o status menopausal e as condições clínicas gerais da paciente são também imprescindíveis na instituição do tratamento adequado.

### **6.1 Tratamento do câncer loco-regional (estádios I e IIA)**

A cirurgia conservadora (tumorectomia ou setorectomia), associada à linfonodectomia sentinela, é o tratamento padrão para todas as pacientes em estádios precoces. A quimioterapia neo-adjuvante deve

ser considerada para as doentes com tumores  $\geq T3$ , com o objetivo de reduzir o volume tumoral, permitindo a preservação da mama, quando este for o desejo da paciente.

A técnica do linfonodo sentinela para a avaliação do comprometimento linfonodal axilar (ressecção do primeiro linfonodo para drenar as micrometástases do tumor primário, identificado pelo cirurgião pela injeção de corantes vitais ou radiofármacos, seguido de linfocintilografia e uso de detector portátil de radiação ou probe, realizando-se por fim exame citohistológico para detectar a presença ou não de micrometástases) já é padrão na terapêutica do câncer de mama, permitindo a selecionar as pacientes para a realização da linfonodectomia axilar radical. No entanto, trabalhos recentes questionam o valor do linfonodo sentinela, não demonstrando melhora da sobrevivência de pacientes submetidos a linfonodectomia após linfonodo sentinela positivo.

A radioterapia adjuvante está indicada a princípio para todas as pacientes que realizaram cirurgia conservadora, já o tratamento adjuvante sistêmico deve ser ponderado com base nas dosagens de receptores de estrogênio e progesterona, HER-2-neu, no exame histopatológico dos linfonodos retirados e no status menopausal.

A quimioterapia está indicada para as pacientes com receptores hormonais negativos independente do status linfonodal. As drogas mais comumente usadas são a Ciclofosfamida, o Metotrexate e a Doxorrubicina. Para as pacientes com receptores hormonais positivos, é fundamental considerar o status menopausal. Mulheres na pré-menopausa e com linfonodo positivo, devem receber quimioterapia, devendo-se considerar a hormonioterapia nas com idade menor que 40 anos e com função ovariana normal; enquanto que as com linfonodo negativo podem realizar quimioterapia ou hormonioterapia isolada com inibidores da aromatase (Letrozol, Anastrozol) ou Tamoxifeno por cinco anos. A hormonioterapia isolada está indicada para as pacientes na pós-menopausa, devendo-se considerar a associação com quimio-

terapia para aquelas com linfonodo positivo. Nos pacientes HER-2-neu positivo está indicado a utilização do trastuzumab.

## **6.2 Tratamento do câncer localmente avançado (estádios IIB, III A e III B)**

A decisão terapêutica nestes casos depende principalmente da operabilidade do tumor. Tumores operáveis são definidos como aqueles maiores que 5 cm (T3) associado a linfonodo supraclavicular ipsilateral clinicamente tumoral. Tumores inoperáveis apresentam extensão à parede torácica; ulceração, edema (peau d'orange) ou nódulos satélites na pele (T4), linfonodos axilares fixos e coalescentes (N2) ou câncer inflamatório.

Nos casos o tratamento inicia-se com a quimioterapia neo-adjuvante, seguida de cirurgia que poderá ser uma mastectomia radical modificada ou técnicas conservadoras com preservação da mama. Sempre que se indica uma mastectomia em pacientes com bom prognóstico e boas condições clínicas, pode-se indicar a reconstrução mamária. A reconstrução plástica não interfere no prognóstico oncológico das pacientes e condiciona melhor equilíbrio emocional e qualidade de vida.

Para os tumores irressecáveis, recomenda-se quimioterapia neo-adjuvante. Quando há resposta completa ou boa resposta parcial, indica-se cirurgia seguida de radioterapia complementar e terapia hormonal se receptor hormonal for positivo. Nos casos refratários, associar radioterapia e reconsiderar a mastectomia.

Em casos de recorrência local pós-mastectomia, deve-se considerar quimioterapia neo-adjuvante, levando-se em conta o status dos receptores. Se for possível, devem-se ressecar os focos neoplásicos e administrar radioterapia complementar para melhor controle regional. Para as pacientes submetidas à cirurgia conservadora e que apresentam recidiva local, continua-se tratamento com mastectomia seguida de quimioterapia complementar e hormonioterapia se receptor hormonal for positivo.

### **6.3. Tratamento do câncer metastático (estádios III B e IV)**

Os principais fatores que influenciam na seleção das medidas terapêuticas são a expressão dos receptores hormonais, os locais de metástases (se predominantemente visceral ou óssea), o status menopausal, o tipo de quimioterapia prévia e o intervalo livre de doença.

“Pacientes com doença visceral avançada (como metástases hepáticas extensas ou linfangite carcinomatosa) necessitam de regimes quimioterápicos iniciais de alta resposta, para palição rápida e saída da situação crítica”. Assim, a poliquimioterapia é o tratamento padrão, podendo associá-la com hormonioterapia em casos de receptores hormonais positivos, levando-se em conta o status menopausal da paciente (para pacientes em pré-menopausa, preconiza-se análogo da LHRH ou ooforectomia associada com inibidor da aromatase; para as mulheres em pós-menopausa, está indicado o uso de inibidor da aromatase somente).

Metástases predominantemente ósseas e com receptor hormonal positivo são tratadas com terapia hormonal conforme já descrito, associada a Zolendrolato ou Pamidronato, que diminui a incidência de complicações ósseas e a dor. Para os casos de receptor hormonal negativo, esquemas quimioterápicos diferentes dos já utilizados constituem a melhor opção. A escolha do regime baseia-se na magnitude da sintomatologia e a extensão da doença.

## **7. Seguimento**

Estudos randomizados comprovaram que a realização periódica de radiografias de tórax, cintilografias ósseas, Ca 15-3, CEA e avaliação

hepática (por meio de exames de imagem, como a ultra-sonografia abdominal e testes sanguíneos da função hepática) para todas as pacientes primariamente tratadas para o câncer de mama não aumentou a sobrevida ou a qualidade de vida dessas mulheres quando comparada a reavaliações clínicas através do exame físico de rotina. Mesmo quando esses testes detectam precocemente a recorrência tumoral não há impacto na sobrevida dessas doentes. Assim, as recomendações atuais quanto ao seguimento das pacientes completamente tratadas para os estádios I a III e assintomáticas limitam-se ao exame físico rotineiro (trimestral nos dois primeiros anos, semestral do terceiro ao quinto ano e a partir daí anual) e ao controle mamográfico anual, para o acompanhamento das mamas tratadas conservadoramente e “screening” da mama contra-lateral, sendo que a primeira mamografia após cirurgia conservadora seja realizada em 6 meses.

## **8. Prevenção**

Embora tenham sido identificados alguns fatores ambientais ou comportamentais associados a um risco aumentado de desenvolver o câncer de mama, estudos epidemiológicos não fornecem evidências conclusivas que justifiquem a recomendação de estratégias específicas de prevenção.

É recomendação que alguns fatores de risco, especialmente a obesidade e o tabagismo, sejam alvo de ações visando à promoção à saúde e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis em geral. Não há consenso de que a quimioprofilaxia deva ser recomendada às mulheres assintomáticas, independente de pertencerem a grupos com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama.

## 9. Intervenções Interdisciplinares

As ações interdisciplinares na atenção ao câncer de mama devem ser iniciadas a partir do diagnóstico, e devem fazer parte da atuação conjunta entre todos os profissionais de saúde, junto aos pacientes e familiares.

As intervenções interdisciplinares têm como objetivo fazer uma junção entre conhecimentos e disciplinas, que intercedam efetivamente na qualidade de vida desta população após o tratamento, favorecendo de forma prioritária o seu retorno às atividades físicas, sociais e profissionais.

A equipe interdisciplinar deverá ser composta por: médico, enfermeiro, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, assistente social e nutricionista. A atuação interdisciplinar para a prevenção de complicações decorrentes do tratamento deve ser realizada em todas as fases: diagnóstico; durante e após o tratamento; na recorrência da doença e nos cuidados paliativos. Em cada uma dessas fases, é necessário conhecer e identificar as necessidades da mulher, os sintomas e suas causas, e o impacto destes no seu cotidiano. A intervenção visa às orientações domiciliares, tratamento ambulatorial, tratamento hospitalar específico e grupos educativos. Deve ser garantido o acesso às informações relacionadas aos direitos previstos em lei e adequação dos recursos que garantam uma atenção integral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLRED, D. et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. **Modern Pathology**, v. 11, p. 155-68, 1999.

BAINES, C. J. **The** Canadian National Breast Screening Study: a perspective on criticisms. **Annals of Internal Medicine**, v. 120, n. 4, p. 326-34, 1994.

BAINES, C. J.; MILLER, A. B.; BASSETT, A. A. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. **Cancer**, v. 63, n. 9, p. 1816-22, 1989.

BARTON, M. B.; HARRIS, R.; FLETCHER, S.W. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? **Journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 13, p. 1270-80, 1999.

BAXTER, N. Canadian Task Force on Preventive Health Care.: Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? **Canadian Medical Association Journal**, v. 164, n. 13, p. 1837-46, 2001.

BOBO, J. K.; LEE, N. C.; THAMES, S. F. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 12, p. 971-6, 2000.

BRAY, F.; MCCARRON, P.; PARKIN, D.M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast Cancer Research**, v. 6, n. 6, p. 4. 229-39, 2004.

BREAST. **In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual**. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 171-180.

BUZAID, A. C. **Manual de Oncologia clínica do Hospital Sírio Libanês**. 2. ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso editores, 2004.

CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. Relation of tumor size, lymph-node status and survival in 24740 breast cancer cases. **Cancer**, v. 63, p. 181-7, 1989.

EASTON, D.F. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. **The American Journal of Human Genetics**, v. 52, n. 4, p. 678-701, 1993.

FISHER, B.; DIGNAM, J.; WOLMARK, N. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B24 randomized controlled trial. **The Lancet**, v. 353, p. 1993-2000, 1999.

FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 124, p. 966-78, 2000.

FUTREAL, P.A. et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. **Science**, v. 266, p. 120-2, 1994.

GREENLEE, R.T. et al. Cancer Statistics, 2000. C.A. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 50, n. 1, p. 7-33, 2000.

GUI, G.P. et al. The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: Does annual clinical examination add to mammography? **European Journal of Cancer**, v. 37, n. 13, p. 1668-73, 2001.

HUMPHREY, L. L. et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v. 137 (5 Part 1), p. 347-60, 2002.

LAMBE, M. et al. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 38, n. 3, p. 305-11, 1996.

MACMAHON, B. et al. Age at first birth and breast cancer risk. **Bull World Health Organ.**, v. 43, n. 2, p. 209-21, 1970.

MILLER, A.B. et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 18, p. 1490-9, 2000.

MILLER, A.B. et al. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. **Annals of Internal Medicine**, v. 137 (5 Part 1), p. 305-12, 2002.

MORGAN, J. W.; GLADSON, J. E.; RAU, K. S. Position paper of the American Council on Science and Health on risk factors for breast cancer: established, speculated and unsupported. **Breast Journal**, v. 4, p. 177-97, 1998.

NEWCOMB, P.A. et al. Breast self-examination in relation to the occurrence of advanced breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 83, n. 4, p. 260-5, 1991.

OREL, S. G. et al. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. **Radiology**, v. 211, n. 3, p. 845-50, 1999.

ROSSELLI, D. E. L. et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. **Journal of the American Medical Association**, v. 271, n. 20, p. 1593-7, 1994.

SCHWARTZ, G. F. et al. The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. **Breast Journal**, v. 6, p. 4-13, 2000.

SEMIGLAZOV, V. F. et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/

World Health Organization Study. **European Journal of Cancer**, v. 29, n. 14, p. 2039-46, 1999.

SILVERSTEIN, M. J. et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. **The Lancet**, v. 345, p. 1154-7, 1995.

SISMAMA Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/65860c004264b802b8cfbc9afb6bc65c/Sismama.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=65860c004264b802b8cfbc9afb6bc65c>>. Acesso em: 22 dez. 2010.

SOLIN, L. J. et al. Fifteen-year results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, p. 754-63, 1996.

STRUEWING, J. P. et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. **The New England Journal of Medicine**, v. 336, p. 20, p. 1401-8, 1997.

THE GIVIO INVESTIGATORS. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 271, n. 20, p. 1587-92, 1999.

THOMAS, D. B. et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 19, p. 1445-57, 2002.

WEINREB, J. C.; NEWSTEAD, G. MR imaging of the breast. **Radiology**, v. 196, n. 3, p. 593-610, 1995.

WHITE, R. R. et al. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. **Annals of Surgery**, v. 233, n. 6, p. 769-77, 2001.

WOOSTER, R. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. **Science**, v. 265, n. 5181, p. 2088-90, 1994

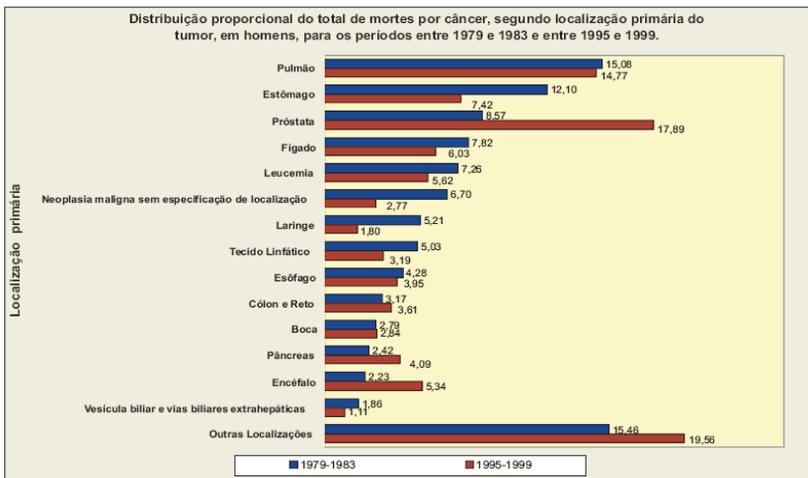
## Capítulo 4

# Câncer de Pâncreas

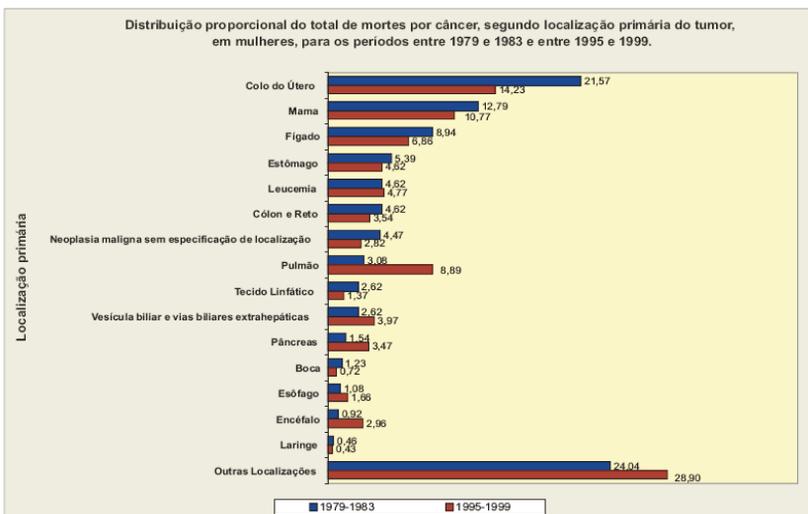
Adriana Maria Lima Lustosa  
Caroline Naiane Brito Barbosa  
Caroline Torres Sampaio

### 1. Introdução

O câncer de pâncreas ainda é um grande problema não solucionado de saúde, que afeta mais de 185.000 pessoas a cada ano no mundo todo. O câncer pancreático é a quarta maior causa de morte relacionada ao câncer tanto entre homens quanto em mulheres (depois dos cânceres de pulmão, cólon e mama) e é responsável por 5% de todas as mortes ligadas ao câncer. No Brasil, o câncer de pâncreas representa 2% de todos os tipos de câncer, sendo responsável por 4% do total de mortes por câncer. As estimativas de novos casos foram: 9.320 (2009) e o número de mortes de 6.715, sendo 3.336 homens e 3.379 mulheres (2008). Raro antes dos 30 anos, torna-se mais comum a partir dos 60 anos. Segundo a União Internacional Contra o Câncer (UICC), os casos da doença aumentam com o avanço da idade: de 10/100.000 habitantes entre 40 e 50 anos para 116/100.000 habitantes entre 80 e 85 anos. Os mais recentes dados da Sociedade Americana do Câncer para a neoplasia de pâncreas nos Estados Unidos são para 2009: cerca de 42.470 pessoas (21.050 homens e 21.420 mulheres) diagnosticadas com câncer de pâncreas. Cerca de 35.240 pessoas (18.030 homens e 17.210 mulheres) morreram devido este tipo de câncer.



Nota: Os valores apresentados no gráfico encontram-se em percentual.



Nota: Os valores apresentados no gráfico encontram-se em percentual.

fonte: Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil. Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br/atlas/>.

## 2. Fatores de risco

O modelo causal para câncer de pâncreas ainda permanece obscuro, porém diversos fatores têm sido frequentemente associados ao aparecimento desta doença.

O tabagismo é o principal deles, sendo responsável por 30% dos casos. O risco é proporcional à quantidade inalada (dose-dependente) e parece diminuir depois do abandono do hábito. O cigarro apresenta teores mais elevados de compostos nitrogenados (N-nitrosaminas e N-nitrosos), substâncias altamente carcinogênicas, excretadas através da bile, podendo atingir o ducto pancreático e causar irritabilidade ou, até mesmo, mutação de suas células.

Várias exposições ocupacionais têm sido associadas com o desenvolvimento de câncer pancreático, como o asbesto, acrilonitrila, pó de sílica e derivados do petróleo, como DDT e 2-naftilamina. A exposição a certos tipos de metais, entre eles o cádmio, metal que se acumula no pâncreas e pode causar transdiferenciação das células, aumento da síntese de DNA e ativação de proto-oncogenes, também tem sido associada a um maior risco para câncer pancreático.

Os tumores de pâncreas guardam estreita relação com algumas condições clínicas, sendo o diabetes mellitus uma das mais frequentemente associadas com um maior risco para câncer de pâncreas. A associação entre diabetes e câncer pancreático vem sendo questionada, uma vez que é difícil precisar se o câncer de pâncreas precede ou antecede aquela doença. Alguns estudos epidemiológicos têm observado uma associação positiva entre câncer de pâncreas e obesidade que, por sua vez, mantém estreita relação com dietas hipercalóricas. A pancreatite crônica leva à destruição progressiva do parênquima pancreático, e ocasiona uma reação do organismo, que procura regenerar o tecido destruído, através do aumento da divisão celular, resultando em uma maior probabilidade de aparecimento de células neoplásicas. Entre as condições clínicas associadas ao câncer pancreático encontram-se,

ainda, as gastrectomias. A secreção gástrica é mediadora da regulação hormonal e neurológica do pâncreas e a gastrectomia poderia alterar a ação dos hormônios que atuam nesse órgão, protegendo-o contra carcinógenos. A colelitíase é outra condição clínica, que segundo alguns autores, pode predispor os indivíduos ao câncer de pâncreas. Uma possível explicação para isso seria o fato de que esta doença muitas vezes leva à colecistectomia que tem como consequência o aumento dos níveis circulantes de colecistoquinina, gerando hipertrofia e hiperplasia das células pancreáticas. Alguns estudos sugerem que o vírus da hepatite B pode se replicar dentro do pâncreas, estando associado também ao desenvolvimento de câncer pancreático.

A associação entre consumo de café e câncer de pâncreas tem sido bastante questionada, devido a um possível confundimento pelo fumo (um dos principais fatores de risco para esta neoplasia), pois fumantes costumam consumir mais café do que não fumantes.

O álcool tem sido associado ao câncer de pâncreas devido a seu importante papel na etiologia da pancreatite crônica, que, segundo alguns estudos epidemiológicos, predispõe ao desenvolvimento dessa neoplasia. Além disso, o álcool estimula a secreção dos hormônios (colecistoquinina e secretina), cujo excesso, segundo a literatura, também tem sido associado a esta neoplasia.

Em relação à dieta, no grupo das proteínas, as de origem animal são as mais frequentemente relacionadas com o aumento do risco para câncer pancreático. Estudos de correlação, realizados em diferentes países, mostram correlações positivas com carne vermelha, carne de porco, carnes grelhadas, ovos, leite integral e derivados. A ingestão elevada de dissacarídeos, como a sacarose (açúcar simples) tem sido mais fortemente associada à neoplasia de pâncreas. O consumo exagerado de sal, condimentos e produtos defumados também contribui para o desenvolvimento desse tipo de câncer. Por outro lado, o consumo de frutas e vegetais frescos é um fator de proteção.

Neoplasias de pâncreas são geralmente esporádicas, mas podem ser parte das síndromes hereditárias, incluindo principalmente a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1) e, mais raramente, a síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1, câncer colorretal hereditário não polipoide e a ataxia-telangiectasia. Novos estudos sugerem que até 50% das pessoas com câncer pancreático têm algum defeito genético. Esses trabalhos são baseados em estudos genético-moleculares nos quais foi demonstrada que a mutação mais frequente é a ativação do oncogene K-ras. Pessoas com mutação no gene BRCA-2 correm mais risco de desenvolver câncer pancreático, estimado em 20 vezes maior que na população geral. A mutação ocorre geralmente no códon 12 e acontece em 90% dos tumores pancreáticos.

### **3. Tipos histológicos**

A maioria dos cânceres pancreáticos tem origem nos ductos pancreáticos (95%), sendo principalmente adenocarcinomas. Macroscopicamente, são branco-amarelados e firmes. Cerca de 60% dos casos surgem na cabeça do pâncreas, 15% no corpo ou cauda, e 20% envolvem a glândula difusamente. Adenocarcinoma ductal é altamente agressivo, dando com frequência, invasão de tecido vascular, linfático e perineural. Aproximadamente 80% dos espécimes cirúrgicos mostram doença em linfonodos regionais. Eles lembram, até certo grau, o epitélio ductal normal por formar glândulas e secretar mucina. O carcinoma papilar cístico é o tipo mais raro, ocorrendo principalmente em mulheres jovens. Os cistoadenocarcinomas, em geral, se apresentam como grandes massas e junto com o carcinoma papilar cístico, têm um prognóstico melhor em comparação com o adenocarcinoma.

Outros tipos menos frequentes são: adenoescamoso, sarcoma, linfoma, colóide, hepatóide, medular, carcinoma de células em anel de sinete (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação dos tumores pancreáticos quanto à incidência e tipo histológico.

<b>Origem celular</b>	<b>Incidência</b>	<b>Tipo histológico</b>
Ductal	90% a 95%	Adenocarcinoma
		Carcinoma de células gigantes
		Carcinoma adenoescamoso
		Cistoadenocarcinoma
Células acinares	2%	Carcinoma de células acinares
	5%	Cistoadenocarcinoma de células acinares
Células das ilhotas	Raro	“Tumores endócrinos”
Tecido conectivo		Linfoma e sarcoma

#### **4. Manifestações clínicas**

Os sintomas iniciais do câncer de pâncreas são inespecíficos e vagos, o que dificulta e atrasa o diagnóstico. Os sintomas clássicos de dor, perda de peso e icterícia, quando estão presentes, sinalizam um estadiamento já avançado.

Os sintomas variam de acordo com o local do pâncreas em que o tumor se desenvolve. O tumor que se localiza na cabeça do pâncreas apresenta como sintoma comum a icterícia acompanhada de prurido e que é decorrente da compressão extrínseca do ducto biliar. A compressão dessa via faz com que a bile retorne para o fígado e, em seguida, para a circulação sangüínea, causando icterícia. Entretanto, esse sinal clínico aparece ainda mais tardiamente nos tumores localizados no corpo e cauda do pâncreas, nos quais o aparecimento de icterícia geralmente está relacionado com metástase no fígado.

Os tumores de corpo e cauda apresentam-se mais freqüentemente com perda de peso e dor. A dor, inicialmente, é de pequena intensidade e vaga, podendo ficar mais forte e localizada na região do epigástrico e freqüentemente irradiando-se para os hipocôndrios e para a região lombar (o que justifica a importância do diagnóstico diferencial entre essa patologia e as dores lombares de origem vertebral). O aumento da intensidade da dor está geralmente associado ao período pós-prandial ou quando o paciente assume a posição de decúbito dorsal.

Uma combinação de fatores está associada à perda de peso em pacientes com adenocarcinoma pancreático. Entre esses fatores estão o aumento do gasto energético basal, a diminuição do consumo calórico e a má absorção de gorduras. Esta é causada por insuficiência exócrina pancreática decorrente da obstrução dos ductos pancreáticos. Entretanto, apesar desses fatores estarem presentes na maioria dos pacientes, acredita-se que a causa principal da perda de peso ainda não é conhecida.

Outro sintoma do tumor de pâncreas é o aumento do nível de glicose no sangue, decorrente da destruição e diminuição do funcionamento das células pancreáticas que produzem a insulina. Outros sintomas menos freqüentes, mas que também podem ser observados nesses pacientes são fraqueza, intolerância alimentar, anorexia, esteatorréia ou fezes mal cheirosas, dispepsia, náuseas e depressão. Isso, porque, em alguns casos, o tumor pode reduzir o fluxo de bile, interferindo na digestão. Nesses casos, a insuficiência de bile causa problemas de digestão de gorduras, aumentando a quantidade de gorduras nas fezes, que irão apresentar-se esbranquiçadas, volumosas e com odor mais acentuado.

Portanto, o paciente com câncer de pâncreas apresenta um exame físico quase normal, com poucos sinais característicos como a icterícia. Quando a doença encontra-se mais avançada, pode-se observar uma vesícula palpável (sinal de Courvoisier), linfonodo supraclavicular (nódulo de Wirchow), hepatomegalia e ascite.

O câncer ou adenocarcinoma do pâncreas em geral não apresenta sintomas até o tumor tornar-se volumoso, o que faz com que em 80%

dos casos o tumor já tenha produzido metástases e se alastrado no momento em que é feito o diagnóstico, afetando linfonodos próximos, o fígado ou os pulmões.

O diagnóstico precoce é difícil, especialmente devido a localização deste órgão, porém quando há suspeita de adenocarcinoma do pâncreas, os exames mais eficazes para confirmar o diagnóstico são a tomografia computadorizada (TC) e a pancreatografia retrógrada endoscópica que revela a estrutura do ducto pancreático, além da biópsia do pâncreas.

## **5. Diagnóstico**

O quadro clínico de pacientes com câncer pancreático é inespecífico e vago. Portanto, deve-se investigar a hipótese de câncer pancreático em pacientes que apresentam queixas de dor abdominal, perda de peso ou icterícia até que se possa excluir tal hipótese.

Após a história e o exame físico do paciente, a hipótese diagnóstica pode ser pesquisada através da realização da ecografia abdominal (ultrassonografia), da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética. Esses exames de imagem permitem analisar a região e observar se há ou não a presença de lesões que sugiram um diagnóstico de câncer pancreático. Entretanto, segundo alguns estudos, o PET-CT (Tomografia por emissão de Pósitrons) tem apresentado melhor desempenho no diagnóstico de câncer de pâncreas que a TC. A indicação maior do PET-CT é para estadiamento do câncer pancreático. Em um estudo com 46 pacientes com câncer pancreático, o estadiamento padrão seguido com PET-CT melhorou a detecção de metástases à distância em relação ao seguido por TC sozinha (88% versus 56%). No entanto são necessários estudos com maior número de casos para conclusões definitivas do PET-CT no estadiamento do câncer de pâncreas .

Tumores pequenos, entretanto, muitas vezes não são vistos por esses métodos. Portanto, um exame de imagem com resultado normal não exclui o diagnóstico.

Nesses casos, a CPER (Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada) ou a colangiorressonância magnética podem dar o diagnóstico.

A colangiografia endoscópica é realizada através da introdução bucal de um aparelho (endoscópio) que vai até o duodeno para injetar contraste dentro da via biliar e dos ductos pancreáticos. Dessa forma obtém-se uma radiografia que mostra locais obstruídos que correspondem ao tumor.

Para confirmação definitiva do diagnóstico, geralmente é necessária a obtenção, através de endoscopia, de punção guiada por ecografia ou mesmo de cirurgia, de um pequeno fragmento da lesão (biópsia) para análise histopatológica.

Certos exames, como o CA 19-9, podem ser feitos na suspeita de um câncer de pâncreas, mas isoladamente não confirmam nem excluem o diagnóstico.

## **6. Estadiamento**

O estadiamento do câncer de pâncreas é um método importante para avaliar as modalidades de tratamento utilizadas em cada caso, permitindo ainda, uma comparação entre pacientes com estádios equivalentes da doença. Assim permite diferenciar doentes com possibilidade de ressecção e cura (T1 e T2) dos pacientes com doença avançada localmente (T3) e daqueles com doença metastática (M1).

O sistema de classificação TNM (tumor-node-metastasis), do American Joint Commission on Cancer (AJCC), tem como base a extensão anatômica da doença maligna, estabelecendo o estadiamento

com base em um algoritmo simples, reproduzível e sítio-específico. Este sistema de estadiamento tem como premissa que cânceres de mesma localização anatômica e histologia, com extensão da doença semelhante, compartilham uma história natural. Além disso, o sistema permite uma estimativa do prognóstico e a seleção de estratégias de tratamento estágio-específico.

Levando em conta esses objetivos, a sexta edição do atual sistema de estadiamento AJCC divide os pacientes em 4 grupos, denominados de I a IV, de acordo com os quadros abaixo:

Quadro 2: Estadiamento do adenocarcinoma pancreático segundo a sexta edição do AJCC.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	<i>In situ</i>
T1	Restrito ao pâncreas, $\leq 2$ cm
T2	Restrito ao pâncreas, $> 2$ cm
T3	Estende-se além do pâncreas, sem envolver tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
T4	Envolve tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase em linfonodo regional
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Quadro 3: Estádio do câncer de pâncreas segundo o AJCC.

Estádio 0	Tis N0 M0	
Estádio I	IA	T1 N0 M0
	IB	T2 N0 M0
Estádio II	IIA	T3 N0 M0
	IIB	T1-3 N1 M0
Estádio III	T4 N0-1 M0	
Estádio IV	T1-4 N0-1 M1	

Recentes avanços nas técnicas de diagnóstico têm sido particularmente importantes, como a definição de tumor ressecável baseado na tomografia computadorizada (TC). Tal processamento de imagens permite uma avaliação precisa, pré-operatória e não-invasiva do tumor ressecável e adiciona um importante nível de objetividade ao estadiamento de pacientes para entrada em experimentos clínicos. Dessa maneira, o papel da laparotomia é atualmente restrito aos pacientes julgados “ressecáveis” em exames de imagem pré-operatórios. Em 80 a 90% dos pacientes com adenocarcinoma pancreático que tem tumor não-ressecável com obstrução biliar podem ser utilizadas técnicas endoscópicas minimamente invasivas como paliativo.

Com base nesse sistema de estadiamento, separam-se as denominações T3 e T4 baseado na possibilidade de ressecção do tumor local. Tumores T4 são aqueles que são irressecáveis devido à extensão do tumor ao tronco celíaco ou artéria mesentérica superior. Em geral, a extensão do tumor para essas artérias significa doença localmente avançada e tumor irressecável porque a ressecção cirúrgica e a reconstrução dessas artérias são tecnicamente difíceis, não permitindo uma ressecção completa e havendo significativo risco de morbidade e mortalidade.

## 7. Tratamento

Até o momento, a ressecção cirúrgica é a única chance de cura para pacientes com câncer pancreático. A sobrevida em cinco anos para pacientes que se submetem à ressecção cirúrgica completa de um câncer de pâncreas localizado se aproxima de 25%. Quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) são consideradas tratamentos paliativos, adjuvantes ou neo-adjuvantes, com o objetivo de aumentar a sobrevida, melhorar a qualidade de vida ou, ainda, aumentar o índice de ressecabilidade.

O tratamento cirúrgico clássico dos tumores pancreáticos é a cirurgia de Whipple. Durante a década de 60 e 70, muitos autores sugeriam que a cirurgia fosse abandonada devido a seus índices alarmantes de morbi-mortalidade. Felizmente, com os avanços tecnológicos e a maior experiência dos cirurgiões, atualmente a cirurgia de Whipple é realizada com uma mortalidade operatória menor que 5%. Apesar disso, este procedimento continua tendo uma morbidade alta, atingindo um índice de até 50% em centros de excelência em cirurgia pancreática. Esse procedimento consiste em uma gastroduodenopancreatectomia (Figura 01) com anastomose gastrojejunal, pancreatojejunal e hepato-jejunal. Atualmente, uma cirurgia mais econômica com preservação do piloro e do bulbo duodenal tem sido realizada, por diminuir a chance de ocorrer a síndrome de mau esvaziamento gástrico, sem alteração de sobrevida em relação à cirurgia de Whipple.

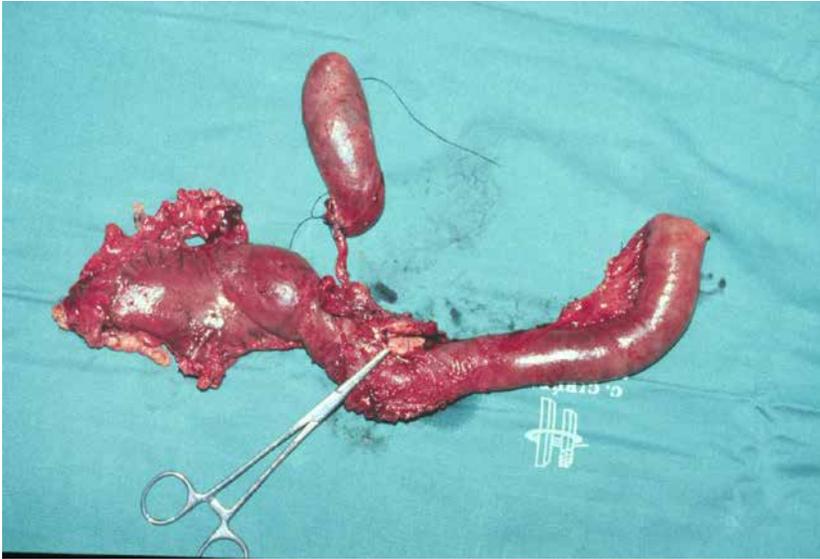


Figura 1: Produto de gastroduodenopancreatectomia.

Antigamente, técnica minimamente invasiva era usada apenas para diagnóstico do câncer pancreático. Desde o início da década de 90, as técnicas laparoscópicas vem evoluindo e, na última década, a realização da duodenopancreatectomia laparoscópica é factível, segura e benéfica. Além das vantagens da cirurgia laparoscópica, como redução da dor e sangramento no pós-operatório, menor tempo de internação e retorno precoce ao trabalho, a incidência de atelectasia e pneumonia é menor que na cirurgia convencional. A Duodenopancreatectomia laparoscópica com reconstrução, apesar de ser um procedimento demorado, é possível e pode tornar-se a técnica padrão no futuro.

O fato de o tumor primário poder ser ressecado cirurgicamente é o fator prognóstico mais importante para essa doença e constitui a base da distinção entre os estádios I e II (ressecável) e estádios III e IV (irressecável). Pacientes com tumores irressecáveis representam a maioria dos diagnósticos de câncer de pâncreas e apresentam uma sobrevida uniformemente baixa. Esses pacientes são geralmente tratados com uma

estratégia não-cirúrgica que se baseia em quimiorradioterapia e/ou quimioterapia sistêmica. Os agentes citotóxicos e dosagens, os regimes de radioterapia e a seqüência de terapias utilizadas não são padronizados, e, conseqüentemente, as estratégias terapêuticas empregadas variam consideravelmente entre os centros. Por estas razões, é difícil identificar fatores prognósticos para pacientes com câncer avançado.

A situação atual na terapia adjuvante, baseada em diversos estudos randomizados como o desenvolvido pelo GITSG (Gastrintestinal Tumor Study Group), é que uma melhora das taxas de sobrevida de cerca de 10% é possível. Em 2005, no encontro anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) os resultados preliminares de outro ensaio clínico de fase III (CONKO-001) de terapia adjuvante foram apresentados. Dentro de seis semanas após a ressecção, 386 pacientes foram aleatorizados sendo um grupo submetido a gencitabina (179 pacientes) e outro a observação (177 pacientes), 12 pacientes foram excluídos. Gencitabina foi administrada a 1000 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15 a cada 4 semanas durante 6 meses. A média de tempo livre de doença foi significativamente diferente ( $p < 0,05$ ): 14,2 meses após tratamento com gencitabina versus 7,5 meses sem.

A terapia neoadjuvante no câncer de pâncreas é capaz de aumentar a taxa de ressecabilidade com margens livres e de diminuir a taxa de recidiva local. Além disso, os experimentos com terapia neoadjuvante relatam uma diminuição da taxa de linfonodos metastáticos (30-48%) em comparação a cirurgia inicial (60-80%). Além disso, a terapia neoadjuvante é mais bem tolerada que a adjuvante. Cerca de 25-50% dos pacientes não recebem terapia adjuvante devido a uma demora na recuperação da cirurgia ou por causa da recusa do paciente. No total, apenas 40-60% dos pacientes primariamente operados, eventualmente, receberão a terapia planejada. Em contraste, a terapia completa (quimiorradioterapia neoadjuvante e ressecção) pode ser dada em 60-65% dos pacientes com tumores os quais se estimam ressecáveis ao diagnóstico.

Existem vários esquemas seguros e suficientemente testados para quimiorradioterapia neoadjuvante. No entanto, esquemas terapêuticos contendo gencitabina, provavelmente, podem conseguir uma maior taxa de resposta comparada aos protocolos com 5-fluorouracil. Quimiorradioterapia com gencitabina e cisplatina é capaz de produzir, até mesmo em câncer localmente avançado, boa resposta local com tolerabilidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Detailed Guide: Pancreatic Cancer. What Are the Key Statistics About Cancer of the Pancreas? Disponível em: <[http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_1X\\_What\\_are\\_the\\_key\\_statistics\\_for\\_pancreatic\\_cancer\\_34.asp?sitearea=>](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_are_the_key_statistics_for_pancreatic_cancer_34.asp?sitearea=>)>. Acesso em: 1 mar. 2010.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Atlas de mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/atlas/>>>. Acesso em: 1 mar. 2010.

BAKKEVOLD, K. E.; KAMBESTAD, B. Staging of Carcinoma of the Pancreas and Ampulla of Vater: Tumor (T), Lymph Node (N) and Distant Metastasis (M) as Prognostic Factors. **International Journal of Pancreatology**, v. 17, n. 3, p. 249-259, 1995.

BRUNNER, T. B. et al. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). **BioMed Central Cancer**, v. 41, n. 7, 2007.

CAPELLI, P. et al. Endocrine Neoplasms of the Pancreas. Pathologic and Genetic Features. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 1, p. 133, 2009.

CÂNCERES DO APARELHO DIGESTIVO. CÂNCER DO PÂNCREAS. Disponível em:<[http://www.cbc.org.br/upload/emc/autoavaliacao/concologica/1/12\\_cancer\\_pancreas.htm](http://www.cbc.org.br/upload/emc/autoavaliacao/concologica/1/12_cancer_pancreas.htm)>. Acesso em: 1 mar. 2010.

DE MORAES, V. M. **Evolução do padrão alimentar e tendências da mortalidade por câncer de pâncreas, nas capitais do Brasil, 1980 – 1997**. 2002. Escola Nacional de Saúde Pública - Departamento de Epidemiologia da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2010 - incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>>. Acesso em: 1 mar. 2010.

HASSAN, M. M.; LI, D.; EL-DEEB, A. S.; WOLFF, R. A.; BONDY, M. L.; DAVILA, M.; AB-BRUZZESE, J. L. Association Between Hepatitis B Virus and Pancreatic Cancer. **American Society of Clinical Oncology**, v. 26, p. 4557-4562, 2008.

KATZ, M. et al. Tumor-Node-Metastasis Staging of Pancreatic Adenocarcinoma. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 58, p. 111-125, 2008.

MALI JUNIOR, J. et al . Morbimortalidade relacionada à técnica de anastomose pancreática (ducto-mucosa x telescopagem) após cirurgia de Whipple. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, v. 32, n. 2, 2005.

MISZPUTEN, S. J. **Guia de Gastroenterologia**. 2. ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2007. 416 p.

POLLOCK, R. E. et al. **Manual de oncologia clínica (UICC)**. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006.

SINGH, V. K. Review Article: Laparoscopic Whipple's Procedure - present past and future. **World Laparoscopy Hospital**, 2007.

WINTER, J. M.; MAITRA, A.; YEO, C. J. Genética e Patologia do câncer de pâncreas. **The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association**, v. 8, n.5, p. 324-336, 2006.

# Câncer do Fígado e Vias Biliares

## Tumores Hepáticos Benignos

Igor Reis Coelho

### 1. Introdução

Os tumores benignos do fígado podem se originar de hepatócitos, do epitélio dos ductos biliares e do mesênquima hepático. São raros em todas as faixas etárias e nas mais diversas regiões do mundo, estando presentes em 1% das necropsias. Todavia, com o avanço dos exames de imagem a partir da segunda metade do século XX, seu diagnóstico se tornou mais freqüente, fácil e acessível. A utilização da tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) mostraram que os tumores hepáticos benignos podem estar presentes em até 5% dos casos. Além desses dispositivos, a ultrassonografia, os marcadores tumorais e a ressecção cirúrgica também tem sido útil na investigação desta patologia. Os principais representantes desse grupo de neoplasias hepáticas são: adenoma hepatocelular e hiperplasia nodular focal, que são lesões de origem epitelial, e o hemangioma cavernoso, cuja origem é mesodérmica.

### 2. Adenoma hepatocelular (AHC)

É um tumor raro, mais freqüente em mulheres em idade fértil podendo atingir a relação mulher-homem a proporção de 11:1. Sua etiologia tem forte associação com o uso crônico de agentes contraceptivos

orais (ACO). Antes da década de 1960, período em que surgiram essas substâncias, o AHC era menos comum. Após esta descoberta, percebeu-se que o risco de desenvolvimento dessa neoplasia é ainda maior em mulheres com mais de 30 anos de idade que fazem uso de ACO por pelo menos cinco anos, pois isso potencializa as chances de sangramento e de multiplicidade do tumor. Uma vez diagnosticado AHC, o uso de ACO deve ser interrompido. O adenoma hepatocelular ocorre também em associação com diabetes mellitus, glicogenose tipo I ou III, gravidez e uso crônico de esteróides anabolizantes. Quando se observa um número igual ou superior a dez adenomas, tem-se um caso de adenomatose hepática.

De modo geral, ele é único, macio, circunscrito, amarelo-bronzeado, podendo ou não ser encapsulado e alguns são pediculados. Normalmente, seu diâmetro varia de 8 a 15 cm, podendo atingir 38 cm. Apresenta um suprimento sanguíneo abundante e por vezes em seu centro, podem ser observadas áreas de necrose e hemorragia. Histologicamente, este tumor é constituído por cordões de hepatócitos atípicos, separados por sinusóides dilatados e de paredes finas. Além disso, é rico em gordura e glicogênio e não apresenta ductos biliares e tratos portais.

Aproximadamente metade dos pacientes é assintomática. Quando presentes, os sintomas mais comumente encontrados são dor epigástrica ou em hipocôndrio direito, massa abdominal palpável, hepatomegalia e dor abdominal crônica ou intermitente. Durante ou após a menstruação os sintomas podem apresentar-se de forma aguda. A necrose, a ruptura e o sangramento são suas principais complicações.

No âmbito diagnóstico, a dosagem de alfa-fetoproteína (AFP) e os testes bioquímicos hepáticos quase sempre são normais. De maneira geral, exames de imagem (TC e RNM) e arteriografia hepática são suficientes para o seu diagnóstico. A realização de biópsia por agulha central é contraindicada pelo grande risco de sangramento.

Com relação ao tratamento dos tumores hepáticos benignos, é apropriado optar por uma conduta expectante nos casos assintomá-

ticos e nos sintomáticos com tumor menor que 6 cm. A excisão cirúrgica é o tratamento mais empregado e está indicada quando há risco considerável de hemorragia intratumoral ou intraperitoneal, de transformação maligna e dificuldade de diferenciação com hepatocarcinoma. Se os adenomas forem multifocais ou difusos, pode ser necessário o transplante ortotópico de fígado. A embolização é uma alternativa no controle de sangramento, alívio dos sintomas e nos casos de pacientes inoperáveis. O seguimento é feito com ultrassom e TC. Felizmente, a recidiva deste tipo de tumor é rara. Quimioterapia e radioterapia são consideradas sem efeito para o AHC.

### **3. Hiperplasia nodular focal (HNF)**

É um tumor hepático sólido e raro, sendo considerado o mais freqüente depois do hemangioma hepático. Encontrado em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, é mais comum em mulheres dos 20 aos 50 anos chegando a relação mulher-homem em 2:1. Acredita-se que a HNF teria origem numa artéria anômala hiperperfundida ou injuriada no local da lesão, representando uma resposta hepatocelular hiperplástica. Uma associação com contraceptivos orais não está bem estabelecida, mas o uso dessas substâncias relaciona-se à intensificação das anormalidades vasculares e à agudização dos sintomas. Não há relato de malignização dessa neoplasia.

É um tumor solitário, lobulado, de tonalidade bronzeada, com suprimento sanguíneo predominantemente central, sem cápsula e de fácil demarcação. Há relatos de encontro da forma múltipla deste tumor. Normalmente apresenta-se de tamanho inferior a 5 cm e acometendo o lobo hepático direito. Em 5 a 10% dos casos está associado ao hemangioma. À microscopia, se assemelha à cirrose inativa, com seu parênquima dividido por septos fibrosos e apresentando uma cicatriz estelar central. A proliferação de ducto biliar é observada nos nódulos.

De modo geral, os pacientes são assintomáticos. A ocorrência de sintomas (massa e/ou desconforto em quadrante superior direito) é mais freqüente em usuárias de anticoncepcionais orais. Dificilmente, uma HNF sofrerá hemorragia e ruptura. Na maioria das vezes, a lesão é descoberta acidentalmente, por exames de imagem, durante cirurgias ou através de necrópsia. Na grande maioria, as provas bioquímicas hepáticas e os níveis de alfa-fetoproteína são normais. Na forma difusa, a HNF pode estar associada à hipertensão porta. No diagnóstico, ela deve ser diferenciada de hepatocarcinoma e adenoma hepatocelular e a aspiração por agulha fina é insatisfatória.

Tratamento expectante é indicado na maioria dos casos assintomáticos e sem associação à malignidade. Cirurgia está indicada nos casos sintomáticos, ocorrência de complicações, lesão de crescimento progressivo e quando há dúvida diagnóstica. A técnica mais empregada é a enucleação. Embolização e ligadura da artéria hepática são terapias alternativas. Caso o tumor não seja ressecado, o uso de ACO deve ser suspenso. De maneira geral, o prognóstico é excelente.

#### **4. Hemangioma hepático (HH)**

É o tumor benigno mais comum do fígado. Em necropsias, a sua freqüência varia de 1 a 7%. Acomete mais comumente mulheres da terceira à quinta década de vida sendo a proporção mulher-homem de 6:1. Sua etiologia ainda não está esclarecida, porém sabe-se que o período gestacional e o uso de estrógenos favorecem o seu crescimento, que se dá basicamente por ectasia progressiva.

Quase sempre este tumor, é um achado incidental. De maneira geral é único, pequeno, assintomático e localizado no lobo hepático direito. À microscopia, constitui-se em espaços delimitados por endotélio, cheios de sangue e o hemangioma hepático cavernoso é o tipo histoló-

gico mais freqüente. Raramente se apresenta sob a forma encapsulada. Quando seu diâmetro é maior que 4 cm, ele é conhecido como hemangioma gigante.

Os sintomas e sinais, quando presentes, caracterizam-se por dor em abdome superior, hepatomegalia e massa palpável. Nos casos de hemangioma gigante, podem ocorrer náuseas, vômitos, hiporexia e plenitude pós-prandial precoce. A sua ruptura é um evento extremamente raro.

O HH pode se comportar como uma fístula arteriovenosa, levando a um quadro de hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva. Nunca foi observada degeneração maligna envolvendo esse tumor. Um paciente portador de hemangioma gigante pode desenvolver a síndrome de Kasabach-Merritt, caracterizada por uma coagulopatia de consumo associada à trombocitopenia e à hipofibrinogenemia.

No seu diagnóstico, os testes bioquímicos hepáticos e a alfa-feto-proteína apresentam valores normais e o exame de imagem mais usado é a ultrassonografia. No entanto, o padrão-ouro para diagnóstico do HH é a tomografia computadorizada. Por outro lado, a ressonância magnética é sensível a tumores menores que 2,5 cm. A biópsia percutânea é contra-indicada pelo risco de hemorragia intraperitoneal.

Em geral, a conduta adotada para o hemangioma hepático é a expectante. Cirurgia está indicada nos casos sintomáticos e/ou com complicações e na dúvida diagnóstica, sendo a enucleação, a técnica mais empregada. Em relação à síndrome de Kasabach-Merritt, deve ser adotado o mesmo esquema de tratamento para a diátese hemorrágica. Embolização arterial, ressecção e transplante são outras opções na abordagem do paciente com essa síndrome.

# Carcinoma Hepatocelular

Liatrícia Ximenes Escórcio de Brito

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o principal tipo de câncer primário do fígado. Tem origem epitelial, ou seja, dos hepatócitos, alta fatalidade e interferência comprovada de fatores ambientais.

## 1. Introdução e epidemiologia

No mundo, o CHC é um dos tumores malignos mais comuns e estima-se a ocorrência de 1.000.000 de casos anualmente, ocupando o oitavo lugar. Existe grande variação geográfica na incidência desse câncer, geralmente seguindo a distribuição da infecção crônica pelo vírus da hepatite B, com alta incidência no leste da Ásia, na África Subsaariana, no Japão. É relativamente raro na América do Norte e do Sul, na maior parte da Europa (principalmente no Leste) e na Austrália. Nos EUA, a incidência tem aumentado nas últimas décadas, reflexo do crescimento da infecção hepatite C. No Brasil, a incidência de CHC não está bem documentada, mas Forones e Santos relataram em um estudo multicêntrico que a incidência brasileira é intermediária, sendo maior nas regiões Norte e Nordeste, e menor na região Sul.

O vírus da hepatite C (VHC) tem se apresentado como um grave problema de saúde pública, pois 80% a 85% dos portadores do HCV desenvolvem uma infecção persistente, que pode progredir para cirrose hepática em cerca de 20% e hepatocarcinoma. Segundo o Instituto Nacional de Cancer (INCA), em 2006, das 155.796 mortes por câncer no Brasil, 4,31% (6724) foram por câncer hepático. O carcinoma hepatocelular é predominante em homens, sendo a razão homem: mulher geralmente maior nas áreas de alta prevalência. Nestes locais, o CHC

surge em idades mais precoces na população, entre a 3ª e 5ª década, enquanto que nas áreas de menor incidência ele aparece mais tardiamente, entre a 6ª e 7ª década.

## **2. Fatores de Risco**

A doença hepática crônica de qualquer etiologia é fator predisponente fundamental no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. A cirrose hepática é o fator de risco mais bem documentado estando presente em mais de 80% dos casos. As diversas etiologias da cirrose hepática como a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) e pelo vírus da hepatite C (VHC), álcool, hepatite ativa crônica, hemocromatose e doença de Wilson são consideradas condições predisponentes para CHC.

A infecção crônica pelo VHB é a causa mais comum de CHC em todo o mundo. A distribuição geográfica semelhante dos portadores de VHB e do CHC corrobora significativamente com esta relação causal. A infecção crônica pelo VHC é menos prevalente e a incidência de CHC é maior nos portadores de vírus C com mais de 20 anos de infecção, especialmente nos cirróticos. A cirrose alcoólica é um fator de risco importante para CHC em países onde a incidência de hepatites virais crônicas é baixa. A combinação do etilismo a qualquer um dos vírus B ou C, ou ainda a combinação de ambos, aumenta consideravelmente o risco de desenvolver este câncer. São também considerados agentes etiológicos para CHC, metabólicos fúngicos como as aflatoxinas que são encontradas em raízes e cereais contaminados pelo *Aspergillus flavus*, pois mostraram-se em estudos experimentais serem fortes agentes hepatocarcinógenos.

### **3. Patologia**

Macroscopicamente, o CHC varia conforme a existência ou não de cirrose hepática prévia. No fígado cirrótico, é mais comum a multinodularidade, sendo a forma difusa aquela de ocorrência mais comum provavelmente em função da doença hepática em estágio final. Por outro lado, no fígado não-cirrótico, a presença de massa única é mais frequente. Microscopicamente, as células tumorais estão comumente em torno dos sinusóides ou trabéculas revestidas por células endoteliais e contendo sangue.

A disseminação do CHC ocorre por contiguidade para órgãos adjacentes, sistema portal e veias hepáticas. Os linfonodos adjacentes ao fígado são frequentemente acometidos podendo também haver disseminação hematogênica. Os locais sistêmicos mais comuns de disseminação são o pulmão e o osso.

### **4. Quadro Clínico**

Inicialmente assintomático, o carcinoma hepatocelular é muitas vezes associado a sintomas de cirrose e hepatopatia crônica. Quando ocorre, a maior parte dos sintomas é inespecífica e inclui dor em abdome superior, a qual pode estar acompanhada de dor referida em ombro direito, sensação de plenitude, fraqueza e anorexia. No exame físico, hepatomegalia ou massa tumoral podem ser palpáveis no quadrante superior direito ou em região epigástrica; um sopro arterial e atrito hepático podem ser audíveis sobre o fígado e pode ainda ser observado emagrecimento, edema de membros inferiores, esplenomegalia e diafragma direito elevado.

Icterícia, ascite ou sangramento gastrointestinal a partir de vari-

zes, aparecem em estágios avançados. Poucos pacientes apresentam-se no início da evolução com doença abdominal aguda, como ruptura do tumor ou hemorragia intra-hepática, as quais acarretam pior prognóstico. Febre de etiologia obscura pode ser um aspecto de apresentação. Em pacientes portadores de hepatopatias crônicas, principalmente de origem viral, a descompensação súbita da função hepática sem outra causa pode indicar surgimento de CHC. Síndromes paraneoplásicas como hipoglicemia, eritrocitose, hipercalcemia e feminilização são observadas em alguns casos de CHC.

## **5. Diagnóstico**

Em geral, o carcinoma hepatocelular é diagnosticado em estágios avançados, exceto quando encontrado acidentalmente em outras investigações ou em seguimento de pacientes com cirrose e infecções crônicas por vírus da hepatite B e C.

Laboratorialmente, os níveis de transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase (GGT) e a leucometria global apresentam-se elevados em mais da metade dos pacientes. A alfa-fetoproteína (AFP) é uma glicoproteína produzida no fígado, normalmente presente na circulação fetal, que diminui consideravelmente após o nascimento. Seu limite superior da normalidade no soro é de 20 ng/mL e em muitos estudos ficou demonstrado que valores acima de 200 ng/mL são sugestivos de CHC. No entanto, os níveis séricos de AFP também estão elevados em outras condições tais como hepatites crônicas, metástases hepáticas, cirrose hepática, tumores de testículos ou ovário e gravidez.

Ultra-sonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) podem identificar imagens nodulares hepáticas. A US é o procedimento não-invasivo mais frequentemente utilizado, pois pode detectar pequenas lesões de até mesmo 1 cm de diâmetro.

Por essa vantagem, este método vem sendo usado para triagem de CHC em pacientes cirróticos. A portografia por TC é superior às imagens por TC estimuladas por contraste comum. A RM constitui o melhor método para demonstrar a extensão vascular da doença, com a vantagem de não necessitar de contraste para tornar as lesões visíveis.

A utilização do Lipiodol, um contraste com forte tropismo por células neoplásicas, seja em arteriografia ou em associação com TC, auxilia nos diagnósticos duvidosos, como em tumores pequenos. A TC com Lipiodol é capaz de detectar CHC a partir de 0,5 cm. Neste caso, o forte acúmulo de Lipiodol em lesão ocupando espaço é identificado pela TC 1-2 semanas após a injeção do óleo iodado.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) com flúor-18-fluoro-desoxi-glicose ( $^{18}\text{FFDG}$ ) é útil somente na avaliação do efeito terapêutico, pois a sensibilidade para as imagens de CHC é baixa, algo em torno de 50%. Altos níveis de glicose-6-fosfatase são encontrados no fígado normal e nos CHC, levando à desfosforilação da  $^{18}\text{FFDG}$ , que posteriormente já não se acumula nas células e se redistribui de volta à circulação. Por esta razão, a PET-CT tem aplicação limitada na avaliação dos CHC intra-hepático. Mais recentemente, uma alternativa de marcador (acetato de  $^{11}\text{C}$ ) foi utilizada em conjunto com  $^{18}\text{FFDG}$  com melhor visualização das lesões. Portanto, o PET-CT parece ter pequeno impacto no manejo para o câncer hepatocelular, embora, com o desenvolvimento da combinação de marcadores (dualtracer PET-CT), isso pode mudar no futuro. No entanto, a positividade da PET com  $^{18}\text{FFDG}$  no CHC se correlaciona com o nível de alfa-fetoproteína (AFP), invasão vascular e pior prognóstico. Assim, apesar de não ser particularmente útil como teste de triagem, a PET pode ser útil na avaliação de pacientes com aumento dos níveis de AFP sem tumor detectável por outras técnicas de imagem.

A biópsia hepática dirigida por US, TC ou laparoscopia confirma o diagnóstico de CHC, porém não é sugerida como procedimento de rotina, sendo reservada para os casos de diagnóstico difícil. Nos indivíduos com hepatopatia crônica em que há nódulo aos exames de imagem e AFP elevada, a biópsia pode ser desnecessária e mesmo prejudicial, de-

vido ao risco de recidiva no trajeto da agulha e risco de hemorragia por serem esses tumores muito vascularizados.

A existência de uma população de risco identificável (pacientes cirróticos ou com hepatite crônica) e o péssimo prognóstico de doença avançada justificam a definição de um método de rastreamento eficiente que permita a detecção precoce dos portadores de CHC, proporcionando-lhes tratamento adequado, com maiores expectativas de êxito. A detecção precoce de CHC pode ser tentada mediante a realização de US e AFP seriadas a cada 3 ou 6 meses, na população de risco.

## **6. Tratamento**

A terapia para o Carcinoma Hepatocelular (CHC) pode ser dividida em 4 categorias: intervenção cirúrgica (ressecção do tumor ou transplante hepático); intervenção percutânea (injeção de etanol e ablação por radiofrequência); intervenção transarterial (embolização ou quimio-perfusão ou quimioembolização) e drogas incluindo terapia gênica e imune. A escolha do tratamento depende do tamanho do tumor, da localização em um ou mais lobos, da gravidade da cirrose, da trombose da veia porta e da presença ou não de metástases.

O tratamento cirúrgico por meio de ressecções ou de transplante ortotópico de fígado (TOF) é potencialmente curativo e deverá ser preferido sempre que possível. No entanto, somente 10% a 30% dos CHC vão para a cirurgia, e destes cerca de 50% a 70% têm ressecção curativa. Os critérios de ressecabilidade são: lesões inferiores a 5 cm, uni ou bilobares, sem invasão vascular, sem cirrose ou com cirrose leve. A melhor opção de ressecção para tumores pequenos é a segmentectomia hepática. Outras opções cirúrgicas são as lobectomias, trissegmentectomias, ressecções não anatômicas e sub-segmentares. A sobrevida em 5 anos varia entre 20% e 50% e a recidiva no próprio fígado é alta: 65% a 85%,

especialmente entre 18 e 24 meses. As principais causas de recidiva são tumores pequenos, não-detectados, próximos à lesão ressecada, ou o aparecimento de novos tumores no fígado remanescente.

Na maioria dos doentes com cirrose, o CHC é diagnosticado em fase avançada; nesse caso, a terapêutica é paliativa e a sobrevida, em média, é menor que um ano. Entretanto, em aproximadamente 10%, o CHC é diagnosticado precocemente, principalmente em programas de rastreamento. Neles, o tratamento de escolha é a ressecção hepática, o TOF e a intervenção percutânea, o que pode determinar resposta completa e aumentar a sobrevida de grande parte dos pacientes. Ressalte-se que a ressecção hepática não trata a doença de base nos casos em que cirrose plena esteja presente.

Atualmente, acredita-se que o transplante hepático é a melhor opção terapêutica para os doentes com lesão única menor que 5 cm ou múltiplas (até 3 nódulos) menores que 3 cm cada e sem invasão vascular. A sobrevida desses pacientes após 5 anos varia entre 60% e 80% a taxa de recorrência é menor que 15%. O TOF é atualmente a melhor alternativa para tratamento a ser oferecido aos pacientes cirróticos, acometidos por CHC, devido à possibilidade de resolução das duas doenças, diminuindo a possibilidade de recidiva local ou o surgimento de novos tumores. Um dos problemas do transplante hepático é o tempo de espera para a doação do órgão. O tempo de duplicação do tamanho do tumor varia entre 3 meses e 6 meses, por isso é comum o início de alguma forma de terapêutica no período de espera do transplante, em geral mais de 10 meses; a exemplo da quimioterapia intra-arterial pré-operatória com doxorubicina, cisplatina ou mitocina. Ainda assim, cerca de 1/3 dos doentes morre pela evolução da doença antes de realizar o transplante. Recentemente, há a opção de transplante intervivos, que favorece alguns casos, porque o doente passa a não depender exclusivamente da lista de transplantes de órgãos, enquanto acrescenta risco ao doador.

As alternativas à ressecção são os procedimentos de ablação tumoral que podem ser utilizados como “ponte” para o transplante, como

a radiofreqüência, a quimioembolização transarterial com ou sem lipiodol, a alcoolização e suas associações. Essas terapias ditas coadjuvantes promovem citorredução, controlando a expansão volumétrica e a disseminação das lesões. A alcoolização do CHC pode ser realizada para tratamento de tumores menores que 5 cm de diâmetro. A injeção percutânea de álcool guiada pela ultra-sonografia (US) tem baixa morbidade, baixo custo e sobrevida de 3 anos em até 60% dos doentes com cirrose hepática Child A. A ablação por radiofreqüência destrói o tumor por aquecimento, atingindo 80 a 100°C. Tumores com até 4 cm de diâmetro podem ser destruídos por essa técnica, que pode ser percutânea, guiada por US ou durante o ato cirúrgico. A eficácia e sobrevida após 5 anos são semelhantes às da alcoolização.

Tumores maiores que 5 cm e restritos ao fígado constituem a maior indicação de quimioembolização transarterial, a qual é feita através da cateterização da artéria femoral, da hepática e, posteriormente, do ramo da artéria hepática que irriga o tumor. O quimioterápico é injetado com ou sem partículas embolizantes. A associação de substância que emboliza a artéria produz isquemia e lentifica a depuração dos medicamentos, fazendo com que o quimioterápico obtenha altas concentrações no tecido e assim as células morrem com maior rapidez. O lipiodol (contraste oleoso) ocasionalmente é empregado como embolizante. Em aproximadamente 25% dos doentes é observada uma redução de 50% ou mais. As melhores taxas de sobrevida após 3 anos ficam em torno de 50%. O tratamento é repetido a cada 4 a 8 semanas. A quimioterapia sistêmica com agentes isolados ou combinados possui pouca eficácia terapêutica, além de não aumentar a sobrevida dos portadores de CHC. Apenas 10% dos doentes têm algum tipo de resposta. Isso se deve possivelmente às altas expressões do gene de resistência a múltiplas drogas no CHC. Drogas antiangiogênicas, acetato de megestrol, inibidores da COX-2 em combinação com capecitabina, e genitabina (drogas mais novas) estão em estudos ainda não concluídos. Outras terapêuticas testadas recentemente para tumores irresssecáveis e como estratégias futuras incluem a terapia gênica, a imunoterapia, a hormonioterapia ou suas associações com a quimioterapia.

# Neoplasia da Vesícula e dos Ductos Biliares

Fabilson Ibiapina Correa

## 1. Neoplasias benignas da Vesícula e dos Ductos Biliares

As formações polipóides da vesícula biliar na maioria dos casos não são verdadeiras neoplasias. Podem ser encontradas em 3% a 7% dos indivíduos normais submetidos a ultra-sonografia da vesícula biliar e em 2% a 12% das peças de colecistectomia.

### 1.1 Pólipos de colesterol

São os mais comuns, sendo classificados como colesterose. Estas anomalias estão constituídas por mastócitos cheios de colesterol e destacam-se facilmente da parede quando a vesícula é manipulada durante a cirurgia.

### 1.2 Adenomiomatose

A adenomiomatose da vesícula biliar é uma alteração relativamente comum encontrada em 2-8% das colecistectomias. Caracteriza-se pela hiperplasia da mucosa, que cria invaginações através da parede espessada, formando os denominados seios de Rokitanski-Aschoff. Pode ser classificada em três tipos: generalizada, segmentar ou localizada no fundo da vesícula biliar.

### 1.3 Adenomas

São as verdadeiras neoplasias benignas da vesícula biliar. Aparecem sob a forma de pólipos adenomatosos pediculados, que histologicamente podem ser papilares ou não-papilares. Em alguns casos, têm sido observados em associação com carcinomas in situ da vesícula biliar.

Atualmente, é consenso e formalmente indicada a colecistectomia em adenomas maiores que 1cm.

A maioria dessas lesões corresponde a pseudotumores, pois o adenoma é raro e os mais comuns são os pólipos de colesterol. Tanto as lesões polipóides benignas quanto malignas ocorrem igualmente em ambos os sexo, mas o adenoma e o câncer de vesícula devem ser suspeitados em pacientes acima de 60 anos. Estas patologias são perfeitamente detectadas pela ultra-sonografia.

Formações com diâmetro igual ou superior a 1,0 cm devem ser consideradas como prováveis neoplasias e a colecistectomia é indicada imediatamente. Mesmo se o diâmetro da formação for menor que 5mm, mas se há sintomas, deve-se indicar a colecistectomia. Pacientes assintomáticos com formações polipóides com diâmetro inferior ou igual a 5 mm devem ser reavaliados por ultra-sonografia em intervalos de três a cinco meses.

Os tumores benignos dos ductos biliares são raros. Histologicamente são papilomas e adenomas podendo surgir a partir do epitélio ductal. As manifestações clínicas se resumem em icterícia obstrutiva e sangue oculto nas fezes devido a sangramento do tumor. O diagnóstico pode ser suspeitado através da colangiografia por via endoscópica ou perioperatória e o tratamento consiste em exérese da lesão.

## **2. Neoplasias Malignas das Vias Biliares (VB)**

As neoplasias malignas das vias biliares compreendem ao Carcinoma da Vesícula Biliar e o Colangiocarcinoma (neoplasia das vias biliares extra-hepáticas). Estas malignidades se caracterizam por uma baixa incidência, diagnostico geralmente tardio e péssimo prognóstico.

## **2.1 Carcinoma das Vias Biliares**

### **2.1.1 Incidência e Fatores de Risco**

A vesícula é a sede mais comum de carcinoma das vias biliares. Ocupa o quinto ou sexto lugar na lista dos carcinomas mais freqüentes do aparelho digestivo. Cerca de 1% dos pacientes submetidos a cirurgia biliar são portadores de carcinoma de vesícula.

A incidência aumenta para 5 a 9% em doentes com idade superior a 50 anos. É três a quatro vezes mais freqüente na mulher do que no homem.

A colelitíase é um fator de risco considerável, estando relacionada ao carcinoma da VB em mais de 70% dos casos, sendo a associação mais bem definida e estudada. Alguns estudos sugerem uma correspondência entre o tamanho do cálculo e o risco de desenvolver neoplasia, sendo os cálculos > 2,5cm os de maior risco. Outras afecções também têm sido associadas, como:

- Fistula colecistoenterica;
- Vesícula calcificada - incidência de neoplasia de 12,5 a 60%;
- Adenoma polipóide - é considerada lesão pré-neoplásica;
- Colecistite xantogranulomatosa;

Retocolite ulcerativa idiopática - aumenta o risco de colangiocarcinoma, sobretudo nos pacientes com colangite esclerosante associada.

### **2.1.2 Patologia**

Em sua maior parte, os tumores primários da vesícula biliar consistem em adenocarcinoma que, do ponto de vista histológico, apresentam aspecto cirrótico (60%), papilar (25%) ou mucóide (15%). A disseminação do tumor ocorre precocemente por invasão direta do fígado e das estruturas hílares e por metástases para os gânglios linfáticos do

ducto comum, fígado e pulmões. Em casos raros, em que o carcinoma constitui um achado incidental após colecistectomia para doença calculosa, o tumor limita-se à vesícula biliar sob a forma de carcinoma in situ ou lesão invasiva precoce. Todavia, a maioria dos carcinomas invasivos já sofreu disseminação por ocasião da cirurgia; esta disseminação praticamente é certa quando o tumor progride a ponto de causar sintomas.

### **2.1.3 Quadro Clínico e Diagnóstico**

A queixa mais comum é dor no quadrante superior direito, que se assemelha a episódios anteriores de cólica biliar, porém com caráter mais persistente. Algumas vezes, a obstrução do ducto cístico pelo tumor desencadeia uma crise de colecistite aguda. Todavia, pode-se apresentar com icterícia obstrutiva e, em certas ocasiões, a colangite é devida ao comprometimento secundário do ducto comum.

Habitualmente o câncer inicial é assintomático, o avançado é incurável e o câncer curável é descoberto incidentalmente durante o tratamento operatório da litíase biliar associada.

O exame ultrassonográfico pode evidenciar litíase biliar, massa tumoral e, nos estágios iniciais, defeito do tipo polipóide no interior da vesícula biliar (VB). A tomografia computadorizada pode contribuir para o diagnóstico, mas não tem grande significado nessa eventualidade. O achado típico ao estudo por colangiografia é uma longa estenose do ducto hepático comum. A laparoscopia só contribui para o diagnóstico em casos avançados, quando o tumor ultrapassa a serosa da VB. O diagnóstico pré-operatório é feito em apenas 20% dos pacientes.

### **2.1.4 Estadiamento**

A atual classificação TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) é a mais aceita mundialmente, e o tratamento apropriado bem como o prognóstico geral estão fortemente associados ao estágio do tumor (Quadros 1 e 2):

Quadro 1: Estadiamento TNM para o carcinoma das vias biliares (AJCC).

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T1	Tumor invade a lâmina própria (T1a) ou camada muscular (T1b)
T2	Tumor invade tecido conjuntivo perimuscular, não há extensão além da serosa ou para o fígado.
T3	Tumor invade diretamente o fígado e/ou algum outro órgão/estrutura adjacente.
T4	Tumor invade veia porta principal, artéria hepática, múltiplos órgãos ou estruturas extra-hepáticas (> 2cm)
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
N0	Nenhuma metástase
N1	Metástase linfonodal regional
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Quadro 2: Estádio do carcinoma de vias biliares segundo AJCC.

Estádio	Grupo de Estadiamento
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N1 M0
III	T4 N- M0
IV	T- N- M1

Adaptado de Greene F, Page D, Fleming, et al (Eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th Ed. New York, Springer-Verlag, 2002.

### 2.1.5 Tratamento

Pacientes com tumores confinados à mucosa ou submucosa (T1a) e aqueles confinados à muscular da VB (T1b) são em geral identificados após colecistectomias para colelitíase e possuem sobrevida de cinco anos em aproximadamente 100% e 85%, respectivamente. Portanto, o tratamento cirúrgico é adotado para pacientes com tumores T1. O derrame da bile esta associada à pior prognostico, até mesmo em cânceres precoces (T1 e T2) da VB.

O câncer da VB com invasão além da camada muscular (estágios II e III) está associado com crescente incidência de metástases para linfonodos regionais e deve ser tratado com uma colecistectomia estendida, incluindo linfadenectomia do ducto cístico, pericoledociana, porta, celíaca direita e pancreaticoduodenal posterior. A colecistectomia estendida deve incluir pelo menos 2 cm além da extensão tumoral palpável ou ultrassonográfica, devido a freqüente expansão para o interior do parênquima hepático.

A quimioterapia antineoplásica, bem como a irradiação da zona tumoral, são procedimentos complementares de resultado precário. Entretanto consegue-se provocar a diminuição do tumor com sua irradiação intra-operatória, em doses altas, embora esse procedimento não melhore o prognóstico.

O prognóstico geralmente é sombrio nos casos de doença sintomática a sobrevida em um ano é de 22% e em cinco anos de apenas 4%. A única exceção a esta regra ocorre nos casos em que o diagnóstico foi feito no pós-operatório de colecistectomia e o tumor estava confinado a camada muscular. Nestes pacientes observamos sobrevida em cinco anos de até 100%.

## **2.2 Colangiocarcinoma**

O colangiocarcinoma é um tumor incomum, que pode ocorrer em qualquer lugar ao longo da árvore biliar intra-hepática e extra-hepática. Estes tumores são localizados mais comumente na bifurcação dos ductos hepáticos (60% a 80% dos casos). Menos comumente, origina-se no colédoco distal ou nos ductos biliares intra-hepáticos. É observado no homem e nos idosos, raramente acometendo indivíduos menores de 40 anos. Provavelmente, não há associação patogênica entre carcinoma ductal e cálculos biliares, pois em apenas 1 dentre 4 casos de carcinoma essas anormalidades são concomitantes.

### **2.2.1 Patogenia**

Os tumores são nodulares ou infiltrantes. A forma polipóide é rara. Em geral as lesões acometem toda a espessura da parede ductal e causam obstrução anatômica completa, podendo ser localizadas desde a junção dos hepáticos até o colédoco distal. Histologicamente são quase sempre adenocarcinomas. Quando a lesão está na confluência dos hepáticos denomina-se tumor de Klastskin. Nestes casos, o fígado é túrgido e os canais distais e a vesícula se mostram colabados.

A maioria dos tumores da via biliar cresce lentamente e se propagam mais por extensão local que por via hematogena ou linfática. A invasão da artéria hepática ou veia porta é um dos critérios de irrissecabilidade. Em 50% dos casos submetidos à operação, o tumor encontra-se bem localizado, sem metástases.

### **2.2.2 Quadro Clínico e Diagnóstico**

O sinal mais comum no diagnóstico é a icterícia. É acompanhada de perda ponderal, dor abdominal, astenia e prurido. O fígado é palpável em 80% dos casos, apresenta consistência firme, é quase sempre

indolor e raramente nodular. No tumor de Klatskin, por exemplo, encontramos uma vesícula não distendida e até contraída, uma vez que a bile não escoo do fígado adequadamente (devido à obstrução alta) para preencher o lúmen do órgão.

As manifestações clínicas possibilitam suspeitar de obstrução neoplásica das vias biliares sem, entretanto, definir a sede do tumor. Em geral, o ultra-som ou a TC demonstram dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos. Os dois exames pré-operatórios mais importantes são as colangiografias transparieto-hepática (CTPH) e transpapilar por via endoscópica (CPEP). A primeira é mais útil que a segunda em caso de lesões proximais.

### 2.2.3 Estadiamento

O colangiocarcinoma pode também ser estagiado segundo a classificação TNM da AJCC (Quadros 3 e 4):

Quadro 3: Estadiamento TNM para colangiocarcinoma (AJCC).

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
T1	Tumor confinado ao ducto biliar
T2	Tumor invade além da parede do ducto biliar
T3	Tumor invade o fígado, VB, pâncreas e/ou ramos unilaterais da veia porta ou artéria hepática
T4	Tumor invade qualquer dos seguintes: veia porta ou seus ramos bilateralmente, artéria hepática comum, ou outras estruturas adjacentes.
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
N0	Nenhuma metástase ganglionar regional
N1	Metástase ganglionar regional
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Quadro 4: Estádio do colangiocarcinoma segundo AJCC.

Estádio	Grupo de Estagiamento
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N1 M0
III	T4 N- M0
IV	T- N- M1

Adaptado de Greene F, Page D, Fleming, et al (Eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th Ed. New York, Springer-Verlag, 2002.

## 2.2.4 Classificação e Tratamento

O colangiocarcinoma é mais bem classificado anatomicamente em três grupos abrangentes: (1) intra-hepáticos, (2) peri-hilar, e (3) distal. O tratamento depende da localização do tumor e do seu estágio. Os tumores intra-hepáticos têm indicação de ressecção hepática. Os tumores peri-hilares são doenças de tratamento cirúrgico de alta complexidade. Nos casos sem invasão vascular importante, pode-se optar por cirurgia radical com hepatectomia central (ressecção dos segmentos VI e V) e anastomose bilio-digestiva bilateral. Caso a avaliação pré-operatória sugira comprometimento do ducto hepático direito ou esquerdo, a lobectomia hepática correspondente pode ser considerada. Nos pacientes que apresentam lesões irressecáveis ou sem condições de suportar cirurgia pode ser feito ainda drenagem da via biliar, preferencialmente por via não cirúrgica.

## 2.25 Prognóstico

O índice global de sobrevida de cinco anos é de 15%. O prognóstico dependerá se o tratamento escolhido foi cirúrgico ou paliativo. No primeiro grupo, a sobrevida de cinco anos pode chegar até 40%. Já no segundo grupo, o prognóstico é mais reservado com sobrevida de poucos meses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, V. A. F. et al. p53 immunostaining pattern in Brazilian patients with hepatocellular carcinoma. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 1, p. 25-31, 2004.

CONTE, V. P. Carcinoma hepatocelular. Parte 1: considerações gerais e diagnóstico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.37, n.1, p.58-67, 2000.

CONTE, V. P. Carcinoma hepatocelular. Parte 2: Tratamento. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 37, n. 2, p.133-143, 2000.

D'IPPOLITO, G. et al. Apresentações incomuns do hepatocarcinoma: ensaio iconográfico. **Radiologia Brasileira**, v. 39, n. 2, p.137-143, 2006.

DAVIS, G. L. et al. Hepatocellular carcinoma: management of an increasingly common problem. **Proceedings (Baylor University Medical Center)**, v. 21, n. 3, p. 266-280, 2008.

FOCACCIA, R. et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 8, n. 5, p.348-355, 2004.

FRANÇA, A. V. C.; MARTINELLI, A.; SILVA Jr., O. C. Brain metastasis of hepatocellular carcinoma detected after liver transplantation. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 41, n. 3, p. 199-201, 2004.

FREITAS, A. C. T. de et al. Tratamento local do carcinoma hepatocelular como ponte para o transplante hepático. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v. 36, n. 6, p.487-492, 2009.

FREITAS, A. C. T. de et al. Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 3, p.189-194, 2007.

GARCEA, G.; ONG, S. L.; MADDERN, G. J. The current role of PET-CT in the characterization of hepatobiliary malignancies. **HPB (Oxford)**, v. 11, n. 1, p. 4-17, 2009.

GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L.; GAYOTTO, L. C. C. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 39, n. 3, p.165-170, 1997.

LANGER, L. F. et al. Contribuição da quimioembolização de hepatocarcinomas em pacientes cirróticos na espera pelo transplante hepático. **Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 1, p. 1-6, 2005.

LOPES, A.; IYEYASO, H.; LOPES, L.; ALMEIDA, E. de S.; CASTRO, R. M. R. P. S. **Oncologia para a graduação**. São Paulo: TecMedd, 2005. p. 313-318.

MISZPUTEN, S. J. et al. **Guia de Gastroenterologia. UNIFESP**. Editor: Nestor Schor. 2 ed. Barueri, SP: Manole, 2007, parte 2: Fígado, cap. 20: Hepatocarcinoma, p. 199-204 (Série Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar).

PAROLIN, M. B. et al. Resultados do transplante hepático em pacientes com diagnóstico pré-operatório de hepatocarcinoma. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 4, p. 259-264, 2006.

PIMENTA, J. R.; MASSABKI, P. S. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, n. 8, p. 59-67, 2010.

POLLOCK, R. E. et al. **UICC Manual de oncologia clínica**. 8 ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006, cap 18: Câncer de Fígado, p. 403-426.

SILVA, M. et al. Avaliação da ressecção hepática em pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n. 2, p. 99-105, 2008.

SPENCER, R. A. J. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

TOWNSEND, C. M. et al. **Sabiston, tratado de cirurgia**: a base biológica da moderna prática cirúrgica. Tradução de Sabiston, textbook of surgery. 17th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 50: Fígado, p. 1513-1574, cap. 52: Vias biliares, p. 1597-1642.

WAY, L. W.; DOHERTY, G. M. et al. **Cirurgia Diagnóstico e Tratamento**. 11 ed. Guanabara Koogan S.A., 2004, cap. 25: Fígado e Sistema Porta, p. 469-494, cap. 26: Trato biliar, p. 495-519.

## Capítulo 6

# Câncer Gástrico

Joseanne Maria Rodrigues Teixeira

### 1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o câncer gástrico é a quarta neoplasia maligna mais comum no mundo com uma incidência anual de 870.000 novos casos e representa a segunda causa de morte por câncer.

A incidência do câncer gástrico varia muito de uma área geográfica para outra. As taxas mais altas são encontradas no Japão, China, América do Sul, Rússia e Portugal e as menores nos Estados Unidos, Austrália, Reino Unido e França. Os fatores ambientais são importantes na gênese desse tumor conforme demonstrado pela migração de habitantes de áreas de alta incidência para áreas de baixa incidência. Esses indivíduos passam a ter o risco da área em que residem.

No Brasil estima-se que ocorreram em 2008 cerca de 21.800 novos casos de câncer de estômago. A incidência e mortalidade do câncer gástrico têm diminuído nas últimas décadas em vários países. Nos Estados Unidos a taxa de mortalidade passou de aproximadamente 40 óbitos por 100.000 em 1930 para menos de 10 óbitos por 100.000 em 2000, entre homens. Para as mulheres a taxa variou de 30 óbitos por 100.000 em 1930 para menos de 10 óbitos por 100.000 mulheres em 2000.

O Brasil também apresentou diminuição na incidência e mortalidade do câncer gástrico. Entre o período de 1979 e 1983 a mortalidade por câncer de estômago entre os homens foi de 17,73 e entre as mulheres de 10,70. No período de 1995 a 1999 essa taxa caiu para 12,19 e 7,38 respectivamente nos sexos masculino e feminino.

As verdadeiras causas da queda das taxas de incidência do câncer gástrico nas últimas décadas não estão bem esclarecidas, mas provavelmente refletem as modificações na dieta; melhor conservação dos alimentos e as alterações na prevalência do *H pylori*, conhecido como responsável pela gastrite atrófica crônica que, por sua vez, é um precursor do adenocarcinoma gástrico.

Apesar da queda na incidência do câncer gástrico nas últimas décadas sua sobrevida em 5 anos mantém-se inalterada em torno de 15%. Portanto, a prevenção da doença é ainda o melhor meio de combater esta malignidade.

Os tumores do estômago se localizam mais comumente na região antro pilórica, seguindo-se a localização ao longo da curvatura menor, corpo, região da cárdia e fundo gástrico, e, por fim, na curvatura maior do estômago. Contudo, tem se verificado um aumento na incidência do adenocarcinoma gástrico proximal e da junção esofagogástrica.

Cerca de 95% dos tumores gástricos são adenocarcinomas. Os outros 5% são formados por linfomas (O estômago é o sítio extranodal mais freqüente de linfoma não-Hodgkin), sarcomas ( Leiomiossarcoma, linfossarcoma, lipossarcoma, linfoma de Hodgkin) e tumores carcinóides. A ordem, em freqüência é: Adenocarcinoma → linfoma → leiomiossarcoma.

## **2. Fatores de risco**

O câncer gástrico não apresenta etiologia única. Para que a doença se instale é necessário a interação de fatores bacteriano, ambiental e nutricional em hospedeiro geneticamente suscetível. Os principais fatores de risco reconhecidos são:

1. Infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*. O *H. pylori* é consi-

derado o principal agente etiológico em cerca de 95% das gastrites crônicas e relaciona-se a um aumento do risco de câncer em até 9 vezes. Além disso, a infecção por *H. pylori* representa uma das mais comuns infecções humanas, sendo conhecido por causar várias doenças gastrointestinais como: doença ulcerosa péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma primário gástrico de células B. Contudo, apenas 1% dos pacientes infectados por *H. pylori* irão desenvolver câncer gástrico<sup>2</sup>. É um carcinógeno tipo I capaz de induzir uma resposta inflamatória no tecido gástrico levando ao desenvolvimento de gastrite multifocal, dispepsia funcional, úlcera duodenal, úlcera gástrica, metaplasia intestinal e adenocarcinoma de corpo e antro gástricos. Em pacientes que desenvolverão câncer ou úlcera gástrica, o *H. pylori* promove uma diminuição da secreção ácida por provocar atrofia da mucosa gástrica. Em pacientes sem lesão pré-cancerosa, a erradicação do *H. pylori* está associada a um menor desenvolvimento de câncer gástrico. Assim como, a presença dessas lesões associada à infecção por *H. pylori* promove um aumento no risco de desenvolver câncer gástrico. O Consenso Nacional e Latino-Americano sobre *Helicobacter pylori* recomenda que se deva considerar a busca do *H. pylori* e eventual tratamento de familiares de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico.

2. Sexo masculino e idade avançada. O câncer gástrico é cerca de duas vezes mais comum nos homens em relação às mulheres. Sua incidência é baixa em torno dos 40 anos, aumentando com o avançar da idade. O diagnóstico ocorre principalmente em torno dos 65 anos.
3. Anemia perniciosa. Corresponde a uma atrofia difusa com intestinalização da mucosa gástrica. Tem sido considerada como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico, ocorrendo mais comumente no fundo e corpo do estômago, contudo, essa relação ainda é questionada.

4. Gastrite crônica atrófica. Promove redução da secreção de ácido e proliferação bacteriana com aumento da produção de nitritos. Cerca de 10% dos pacientes com gastrite crônica atrófica desenvolvem câncer gástrico num período de 15 anos. Na gastrite crônica o epitélio desenvolve alterações citológicas, de forma, tamanho e orientação das células com atipia dos núcleos, que podem ser tão displásicas a ponto de constituir um carcinoma in situ. Devido a isso, diversos estudos têm considerado que pacientes com gastrite crônica possuem risco aumentado para câncer gástrico.
5. Metaplasia intestinal. É caracterizada pela transformação do epitélio gástrico de revestimento e glandular em células absortivas colunares metaplásicas intercaladas por células caliciformes de morfologia intestinal. Diversos estudos têm demonstrado risco aumentado para o desenvolvimento de câncer na presença de metaplasia.
6. Grupo sangüíneo A. Pessoas pertencentes a esse grupo sangüíneo possuem um risco maior para apresentar carcinoma gástrico que as pessoas dos outros grupos sanguíneos. Este risco parece estar associado ao carcinoma gástrico do tipo infiltrativo.
7. Úlcera gástrica. Os pacientes com úlcera gástrica que apresentam uma produção reduzida de ácido têm um maior risco de desenvolver câncer gástrico. A ressecção gástrica como tratamento da úlcera não reduz esse risco.
8. Pólipos adenomatosos. Este tipo de pólipo comumente apresenta mais de dois centímetros e está associado a um maior risco de desenvolver câncer gástrico sendo aconselhado excisão do pólipo. É observado um risco maior nos portadores de polipose adenomatosa difusa em relação aos portadores de polipose adenomatosa solitária.
9. Ressecção gástrica. Pacientes submetidos à gastrectomia par-

cial devido uma afecção gástrica benigna apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer gástrico 15 a 20 anos após a cirurgia<sup>27</sup>. A ressecção gástrica pode levar a um aumento do pH gástrico e posteriormente a metaplasia intestinal<sup>4</sup>. Outro fator associado é a ocorrência de gastrite crônica atrófica, alguns anos após a cirurgia, em cerca de 50% dos pacientes gastrectomizados.

10. Doença de Menétrier. Também denominada gastropatia hipertrófica hipoproteinêmica é uma afecção gástrica pré-maligna. O câncer gástrico tem sido observado no momento do diagnóstico dos pacientes com essa desordem ou durante o seguimento dos mesmos.
11. História familiar de câncer. Há indicações de que 4% dos cânceres gástricos tenham fatores genéticos ligados a sua tumorigênese. Pessoas com história familiar para câncer gástrico são mais propensas a desenvolver essa afecção.
12. Fatores nutricionais. O câncer gástrico está relacionado a um consumo de dieta rica em sal, peixes crus ou defumados, nitratos, e baixo consumo de frutas e vitaminas A e C. Os nitratos e nitritos ingeridos com alimentos em conserva e defumados são convertidos no estômago a N-nitrosaminas, um importante carcinógeno. A hipocloridria favorece esta conversão e a vitamina C a inibe. A alta ingestão de sal e o baixo consumo de vitaminas antioxidantes estão associados à atrofia da mucosa gástrica. Os compostos nitrogenados e seus metabólitos possuem um papel agressor à mucosa gástrica e acredita-se que sua ação tenha relação com a inibição de vitamina C e de outros antioxidantes que protegem o DNA. Além disso, são capazes de provocar a desaminação de purinas e pirimidinas do DNA podendo levar a mutações. Os carotenóides, as vitaminas C e E, o folato e o selênio presentes em frutas e vegetais possuem ação contrária estando relacionados à diminuição no risco de desenvolvimen-

to do câncer gástrico . O álcool é conhecido como fator de risco por lesar a mucosa gástrica, um tecido diretamente exposto durante o consumo, e por agir de maneira sinérgica com o tabaco.

13. Fatores ocupacionais. A exposição à mineração de carvão, processamento do níquel, borracha e madeira têm sido relacionados a um aumento no risco de carcinoma gástrico.
14. Tabagismo. A fumaça do tabaco é um carcinógeno tipo A, em que não há nível de exposição seguro conhecido para o consumo do mesmo. Está relacionado ao surgimento de diversos tipos de cânceres e atua como um fator predisponente ao desenvolvimento de câncer gástrico.
15. Baixo nível socioeconômico.

### **3. Etiopatogenia**

Acredita-se que as alterações na mucosa que levarão ao câncer iniciem-se com gastrite crônica evoluindo, ao longo dos anos, para atrofia, metaplasia intestinal, displasia, carcinoma precoce, invasão e metástase. Esses processos comumente são seqüenciais e decorrentes da exposição a diversos fatores endógenos e exógenos.

As anormalidades genéticas relacionadas ao câncer gástrico não estão ainda muito claras. Alterações no gene supressor tumoral TP53, no APC (polipose adenomatosa do cólon), na linha germinativa da E-caderina (CDH1) são encontrados em muitos pacientes com câncer gástrico.

O gene supressor de tumor p53 é o mais comum gene mutado nos tumores humanos. A perda da função deste gene pode levar a defeito na replicação do DNA e transformação maligna<sup>32</sup>. À medida que as lesões gástricas progridem de gastrite a carcinoma invasivo, a frequên-

cia de anormalidade no p53 aumenta. Mais de 60% dos pacientes com câncer gástrico apresentam anormalidades no gene p53(4). O gene APC é também um supressor tumoral presente em mais de 50% dos pacientes com câncer gástrico.

A E-caderina além de atuar como uma molécula de adesão celular, atua como supressor tumoral. A redução na expressão da E-caderina induz a proliferação celular e a progressão de metaplasia a adenocarcinoma. Mutações na linhagem germinativa da E-caderina constituem um forte fator predisponente ao câncer gástrico. Devido a isso, se tem recomendado rastreamento para mutações da linhagem germinativa CDH1 em famílias com histopatológico de carcinoma do tipo difuso confirmado em pelo menos dois membros da família. O aconselhamento genético e a gastrectomia profilática têm sido recomendados para jovens assintomáticos que possuem mutação na linhagem germinativa e pertencem a família com alta penetração desse gene.

O câncer gástrico pode sofrer disseminação por extensão direta ou infiltração, pela via linfática, venosa e implantação ou transplante. A extensão direta permite atingir o pequeno e grande omento, fígado e diafragma, baço, pâncreas, cólon transverso, esôfago, duodeno e vias biliares. A drenagem linfática do estômago é realizada pelos linfonodos primários (paracárdicos direito e esquerdo, os da pequena curvatura, os supra e sub-pilóricos), e pelos secundários (das artérias coronária, hepática comum, esplênica, tronco celíaco, hilo hepático e do baço, retro-pancreáticos e pré-aórticos). Esses linfonodos podem ser acometidos através do embolismo linfático, em que as células cancerosas os alcançam pelo fluxo da linfa; ou a parede dos linfonodos pode ser invadida através da permeação linfática. A metástase hematogênica é responsável pelo acometimento múltiplo e difuso do fígado (40%), pulmão (20%), ossos (10%) e cérebro (1%). A carcinomatose peritoneal, é a forma mais comum de metástase à distância do câncer gástrico, as metástases para o intestino delgado, ovários, fundo de saco pélvico e reto se devem a implantações ou transplante.

## 4. Diagnóstico

A maioria dos casos de câncer gástrico é diagnosticada em estágio avançado. O diagnóstico baseia-se nos aspectos clínicos, radiológicos, endoscópicos.

### Diagnóstico Clínico

A anamnese basear-se-á na busca de fatores de risco para o câncer gástrico, nos sintomas e tempo de aparecimento destes, assim como mudanças ocorridas nos mesmos. Os sintomas mais precoces – plenitude pós-prandial e anorexia – são usualmente mal interpretados tanto pelos doentes como pelos médicos, não sendo investigados na maioria das vezes.

Os sinais e sintomas apresentados entre 18.365 pacientes com câncer gástrico por ocasião do diagnóstico foram:

- Perda de peso 61,6%
- Dor abdominal 51,6%
- Náusea 34,5%
- Anorexia 32%
- Disfagia 26,1%
- Melena 20,2%
- Plenitude gástrica 17,5%
- Dor tipo úlcera 17,1%
- Edema de membros inferiores 5,9%

O exame físico pode revelar nas formas avançadas: caquexia, icterícia, palidez cutâneo-mucosa, ascite e massa epigástrica palpável. A doença metastática pode ser identificada através dos sinais:

- Gânglio de Virchow-Troiser: Adenopatia supraclavicular esquerda.
- Sinal de Sister Mary Joseh: Metástase umbilical.
- Prateleira de Blummer: Metástase no fundo de saco de Douglas
- Tumor de Krukenberg: Metástase ovariana

## Diagnóstico Radiológico

A radiologia convencional geralmente só permite diagnosticar o câncer gástrico em estágio avançado. O uso de contraste possibilita a detecção de lesões menores num estágio mais precoce. Os achados radiológicos irão variar com o tipo de tumor. O do tipo vegetante apresentará defeitos de repleção intraluminal com bordos irregulares. Uma imagem de adição que não ultrapassa os contornos da curvatura será encontrada no ulcerado. O tumor infiltrante provocará estenose do estômago caracterizada por diminuição do tamanho deste, além de rigidez das paredes gástricas. Quando a lesão se estende por todo o estômago, linitis plastica, esse adota a forma de um tubo rígido, sem flexibilidade nem peristaltismo, assumindo uma imagem em “garrafa de vinho”.

A tomografia computadorizada do tórax, abdômen e pelve tem sido utilizada para determinar a extensão do tumor, envolvimento linfonodal e metástases.

## Diagnóstico Endoscópico

A endoscopia associada à biópsia constitui o método com maior valor diagnóstico para o câncer gástrico. A endoscopia permite localizar a lesão no estômago, comprovar a possível existência de alguma complicação concomitante, orientar sobre qual tática cirúrgica seguir, e direcionar a biópsia. As lesões vegetantes observadas pelo endoscópio tendem a ser malignas quando apresentam diâmetro superior a 20 mm e possuem a forma sésil. As ulceradas malignas possuem bordas irregu-

lares, fundo mamelonado, parede rígida, sem dobras, frágil e sangrando facilmente ao toque.

A biópsia é um procedimento necessário diante de toda lesão gástrica. A precisão diagnóstica deste método é bastante alta. Os falsos negativos são mais comuns nas lesões ulceradas e dependem do número de fragmentos da lesão obtidos, assim como do local de onde foram retirados. É recomendado realizar biópsia múltipla de toda a circunferência e fundo da úlcera. Nas lesões vegetantes deve-se obter fragmentos tanto do ápice quanto da base da lesão.

A ultra-sonografia endoscópica tem mostrado eficácia no diagnóstico de tumores de submucosa, cânceres de cárdia e diagnóstico de recidivas locais de câncer gástrico, permitindo avaliar a profundidade de invasão do tumor e a invasão para órgãos vizinhos.

## 5. Estadiamento

O estadiamento é um procedimento necessário para estabelecer tanto o tratamento como o prognóstico dos tumores em geral. Contudo, para realizar o estadiamento é necessário, primeiramente, classificar o tumor em questão.

O câncer gástrico pode ser classificado baseando-se em seus aspectos macroscópicos, classificação de Borrmann e classificação do câncer gástrico precoce, e nos seus aspectos microscópicos, classificação de Lauren. A classificação morfológica de Borrmann é empregada para o câncer gástrico avançado, dividindo-o em quatro tipos (Figura 01):

- Tipo I (polipóide): a lesão é exofítica, papilar ou vegetante, circunscrita, solitária e sem ulceração. A localização mais comum é no fundo gástrico ou curvatura maior, possuindo tamanho variável. É a apresentação de melhor prognóstico e menos freqüente.

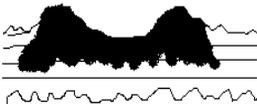
- Tipo II (ulcerado): apresenta bordas elevadas, irregulares e contornos bem definidos. Seu fundo, devido a presença de material necrosado e coágulos sangüíneos, tem cor cinzenta e pode apresentar ilhas de mucosa. São pouco infiltrantes, de crescimento lento e metástase tardia. Geralmente medem mais de três centímetros de diâmetro. É a forma mais freqüente.
- Tipo III (ulcerado e infiltrante): lesão ulcerada de bordas elevadas, porém menos proeminente que no tipo II, e com disseminação difusa parcial. Freqüentemente se localiza no antro e curvatura menor.
- Tipo IV (difusa): são tumores de grande crescimento pela submucosa e serosa. Quando infiltrar extensamente a parede gástrica, sem se concentrar em um local, tornando rígidas as paredes do estômago, é denominado linitis plástica. Esta é a forma mais maligna.



Tipo I



Tipo II



Tipo III



Tipo IV

Figura 01: Classificação de Borrmann.

Em 1962, a Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica propôs uma classificação para o câncer gástrico precoce baseada nos aspectos macroscópicos, endoscópicos e da peça cirúrgica. Segundo essa classificação, este câncer pode ser dividido em quatro tipos (figura 02):

- Tipo I: protuso, com base de implantação larga e irregular, sugerindo malignidade.

- Tipo II: superficial, subdividindo-se em:

- elevado IIa;

- plano IIb, área pálida levemente irregular;

- deprimido IIc, depressão de limites irregulares, hiperemiada.

- Tipo III: ulcerado, com bordas mal definidas, nódulos na base da úlcera ou mucosa proximal.

Tipo IV: misto, combinação dos anteriores.

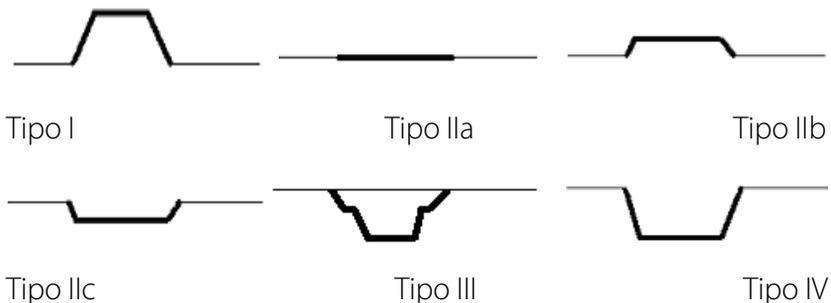


Figura 02:Classificação do câncer precoce

Järvi e Lauren, em 1951, baseando-se nos aspectos histológicos, dividiram o câncer gástrico em dois tipos: o intestinal, e o difuso. O primeiro apresenta células cilíndricas semelhantes às intestinais, com bordas em escova moderadamente definidas e elementos calciformes. Sua origem está associada a áreas de metaplasia intestinal, gastrite atrófica e anemia perniciosa. O câncer gástrico intestinal é mais freqüente em homens entre 50 e 60 anos. É epidêmico, independente de fatores genéticos, podendo ser encontrado no antro, cárdia e corpo do estômago. Está associado ao câncer gástrico incipiente tipo elevado e ao avançado tipo I e II de Borrmann, e apresenta prognóstico favorável.

O carcinoma difuso pode apresentar algumas estruturas glandulares em sua superfície, contudo sua principal característica é a presença de pequenas células do tipo anel de sinete, infiltrando de forma extensa e difusa a parede gástrica. Origina-se do epitélio gástrico não estando relacionada a lesões pré-cancerosas. Acomete igualmente homens e mulheres em torno dos 48 anos. É endêmico com determinação genética (grupo sanguíneo A) e localiza-se preferencialmente no corpo do estômago. Este tipo de câncer está associado ao câncer gástrico incipiente tipo plano e deprimido e ao avançado tipo III e IV de Borrmann, apresentando prognóstico desfavorável.

A classificação TNM (Quadro 01) proposta pela Comissão para Estadiamento do Câncer é a usada para o estadiamento do câncer gástrico proposta pela AJCC (Quadro 02). Essa classificação baseia-se no grau de penetração da parede gástrica pelo tumor primário (T), acometimento dos gânglios linfático regionais (N), e metástase a distância (M). Os linfonodos regionais incluem os perigástricos encontrados ao longo da curvatura menor e maior do estômago e os linfonodos localizados ao longo da porção gástrica esquerda, hepático comum, esplênico e celíacos arteriais. O envolvimento dos linfonodos hepatoduodenais, retropancreáticos, mesentérico e para-aórtico é considerado metástase à distância.

## 6. Diagnóstico Diferencial

Ao realizar o diagnóstico do câncer gástrico deve-se estar atento para não confundir-lo com outras doenças, gástricas ou não. A úlcera gástrica é uma das doenças que merece destaque, pois acomete a mesma faixa etária do câncer gástrico com predomínio sobre o sexo masculino e podem apresentar sintomatologia semelhante. Os critérios endoscópicos e histológicos têm se mostrado mais seguros para diferenciar o câncer gástrico e a úlcera gástrica.

Outra doença que deve ser descartada quando há suspeita de câncer gástrico são os tumores benignos do estômago. Estes apresentam sintomatologia variável com a sua localização, tamanho e crescimento intra ou extragástrico. O principal sintoma é a hemorragia (hematêmese ou melena), pouco freqüente no câncer gástrico, devendo-se realizar radiografia, endoscopia e citologia para confirmar o diagnóstico. O tumor do hemicolo direito é diferenciado do câncer gástrico pela obtenção de radiologia e endoscopia normais no tumor do hemicolo. O câncer de pâncreas diferencia-se do câncer gástrico pelo estudo radiológico e endoscópico que mostra a normalidade do estômago, assim com sinais de compressão do antro gástrico, bulbo e arco duodenal pelo tumor pancreático.

Deve-se estar atento também para o diagnóstico diferencial entre a linitis plastica e enfermidades granulomatosas como tuberculose e doença de Crohn. Outras patologias como câncer de esôfago, esofagite, gastrite aguda, gastrite atrófica, gastrite crônica, gastrenterite bacteriana e viral, e linfoma não-Hodgkin devem ser excluídas.

## 7. Tratamento

A ressecção cirúrgica representa o padrão da terapia com inten-

ção curativa. A quimioterapia e a radioterapia têm sido utilizadas como terapias adjuvantes à cirurgia em tumores irresssecáveis. Contudo, a escolha do tratamento dependerá da etapa, da localização do tumor e do estado geral do paciente. A ressecção cirúrgica é constituída pela gastrectomia (FIGURA 02), que pode ser total ou sub-total, com margem cirúrgica em torno de cinco centímetros. A gastrectomia sub-total é preferível por estar relacionada a uma menor morbidade e pode ser a opção quando o tumor possuir localização distal ou de terço medial. A gastrectomia laparoscópica tem sua validade em relação a cirurgia aberta com menor morbidade e sobrevida aceitável.

A linfonodectomia recomendada tem sido a extendida, conhecida com linfonodectomia à D2, que envolve os linfonodos perigástricos e os que se encontram em torno da artéria celíaca e ramos, pois está relacionada a uma menor taxa de recorrência local e melhor qualidade de vida. Em casos de câncer gástrico não curativo, pacientes sofrem às vezes de vômitos, náuseas ou sangramentos devido à obstrução e/ou estenose no intestino. Nesses casos uma sonda nasogástrica não é muito efetiva e uma operação seria muito invasiva. Portanto, nesses casos, faz-se uma terapia endoscópica paliativa.

Com o intuito de melhorar a taxa de sobrevida após o tratamento cirúrgico, tem-se avaliado o uso de terapias adjuvantes que incluem a quimioterapia, a radioterapia e a quimioradioterapia. A quimioterapia tem a função de neutralizar o foco neoplásico não extirpado. O esquema pode utilizar 5-fluorouracil, cisplatina, mitomicina, etoposide, adriamicina, entre outras, isoladamente ou associadas. Os esquemas mais utilizados são o FAM (5-fluorouracil, adriamicina e mitomicina), o EAP (etoposide, adriamicina e cisplatina) e o FAMTX (5-fluorouracil, adriamicina e metrotexate).

A radioterapia vem mostrando-se útil na diminuição da recidiva loco-regional, mas não na melhora da taxa de sobrevida. Tem sido indicada para pacientes não candidatos a quimioterapia. Com a intenção paliativa a radioterapia pode ser útil para pacientes não candidatos à

cirurgia, mas que apresentam sangramento ou obstrução. A quimioradioterapia é útil em pacientes com invasão T3 e T4, que apresentam alto potencial de recorrência loco-regional melhorando o tempo livre de doença e a taxa de sobrevida. Tem se mostrado apropriada também para pacientes com doença local avançada.

Em casos de tumores não operáveis tem sido utilizada terapia neoadjuvante com o intuito de tornar esses tumores ressecáveis. Esta terapia também é útil em casos avançados de lesões operáveis. Em sido reportado o uso de quimioterapia isolada ou associada à radiação.



Figura 03: Gastrectomia de CA gástrico com hemorragia.

## 8. Complicações

A principal complicação em relação ao câncer gástrico corresponde à mortalidade direta nos 30 dias após a cirurgia que apresenta

taxa entre 1 e 2 %. As complicações podem ser resultantes, também, de deiscência na anastomose, sangramento, colecistite, pancreatite, infecção pulmonar, e tromboembolismo. Pode correr ainda deficiência de vitamina B-12, esofagite de refluxo e osteoporose.

## 9. Seguimento

O seguimento do câncer gástrico é constituído por métodos que possam detectar a progressão da doença como exame clínico, radiografia de tórax, endoscopia gastroduodenal e ultra-sonografia abdominal.

## 10. Prognóstico

O prognóstico do câncer gástrico não é bom devido à maioria dos pacientes apresentarem estágio avançado no momento do diagnóstico. O prognóstico depende de vários fatores: extensão da invasão do câncer, comprometimento das estruturas adjacentes da presença ou ausência da metástase em nódulos linfáticos e outros órgãos distantes, do tipo de tumor, incidência do câncer, estágio no momento do diagnóstico, fatores biológicos individuais e resposta ao tratamento disponível. Por isso, qualquer intervenção realizada com intuito de reduzir a incidência do câncer (eliminação ou correção dos potenciais fatores de risco e promoção dos fatores protetores) em favor do diagnóstico precoce ou melhora do cuidado com a saúde, resultará em redução da mortalidade do câncer.

Altos níveis plasmáticos do fator de crescimento do endotélio vascular e presença do CEA no líquido peritoneal estão relacionados a um pior prognóstico, assim como o carcinoma do tipo difuso. A taxa de sobrevivência em 5 anos para todos os estágios é de 22%. Essa taxa é maior nos estágios iniciais, sendo de 60 a 80% no estágio IA após o tratamento cirúrgico, e vai decrescendo com o avançar do estágio para menos de 5% no estágio IV após tratamento adequado.

A única possibilidade de cura em índices aceitáveis é para o câncer gástrico precoce, definido pelo tumor limitado à mucosa ou submucosa com ou sem metástase linfonodal, cuja sobrevida em 5 anos é maior do que 90% nos pacientes adequadamente tratados.

Quadro 01: Classificação TNM aplicada ao câncer gástrico.

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário desconhecido
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: tumores intraepiteliais restritos à lâmina própria
T1	Tumor invade a lâmina própria ou submucosa
T2	Tumor invade mucosa, submucosa, sem ultrapassar serosa
T2a	Tumor invade a muscular própria
T2b	Tumor invade a serosa
T3	Tumor ultrapassa serosa sem invasão de órgãos vizinhos
T4	Tumor afeta toda a parede gástrica e invade estruturas adjacentes
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
NX	Metástases ganglionares desconhecidas
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase em 1 a 6 linfonodos regionais
N2	Metástase em 7 a 15 linfonodos regionais
N3	Metástase em mais de 15 linfonodos regionais
METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Quadro 02: Estadiamento do cancer gástrico baseado na classificação TNM.

Estádio	Grupos TNM correspondentes
Estádio 0	Tis, N0, M0
Estádio IA	T1, N0, M0
Estádio IB	T1, N1, M0 T2a/b, N0, M0
Estádio II	T1, N2, M0 T2a/b, N1, M0 T3 N0, M0
Estádio IIIA	T2a/b, N2, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0
Estádio IIIB	T3, N2, M0
Estádio IV	T4, N1-3, M0 T1-3, N3, M0 Qualquer T, Qualquer N, M1

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIB, A.R.; OLIVEIRA, I.M.; KOIFMAN, S. Histopatologia do câncer de estômago (classificação de Lauren) em amostra de pacientes hospitalares no Rio de Janeiro, 1980-1995. **Cadernos de Saúde Pública**, 1997.

AMERICAN COMMITTEE JOINT ON CANCER. Cancer Staging Manual, Sixth Edition, 2002. Disponível em: <<http://www.cancerstaging.org/tnmschema/1.html>> Acesso em 01 ago.2004.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures**, 2002.

BLASER, M.J. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. **BMJ**, v. 316, p. 1507-1510, 1998.

BLOT, W.J.; LI, J.Y.; TAYLOR, P.R., *et al.* - Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. **Gastroenterology**, v. 114, n. 3, p. 448-55, 1998.

BONENKAMP, J.J.; HERMANS, J.; SASAKO, M. *et al.* - Extended Lymph-Node Dissection for Gastric Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 340, p. 908-41, 1999.

BONIN, S.R.; SCHWARZ, R.E.; BLANKE, C.D. Gastric Cancer. In: Pazdur, R.; Coia, L.R.; Hoskins, W.J., *et al.* **Cancer Management: A multidisciplinary Approach** 8<sup>th</sup> Edition. CMP Healthcare Media, 2004. p.259-72.

BRESCIANI, C.; GAMA-RODRIGUES, J.; STASSSMANN, V. *et al.* . Long Term (Five-Year) Survival Following Radical Surgical Treatment plus Adjuvant Chemotherapy (Fam) in Advanced Gastric Cancer: A

Controlled Study. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 55, n. 4, 2000.

BURDICK, J.S.; CHUNG, E.; TANNER, G. *et al.* Treatment of Ménétrier's Disease with a Monoclonal Antibody against the Epidermal Growth Factor Receptor. **New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 1697-1701, 2000.

CALAM, J.; BARON, J.H. Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer **BMJ**, v. 323, p. 980-982, 2000.

CARVALHO, D.G. Tumores. In: Dani, R.; Castro, L.P. **Gastroenterologia Clínica**. 3. Ed. Vol 1. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1993. p.642-60.

CÉSAR, A.C.G.; SILVA, A.E.; TAJARA, E.H. Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 39, n. 4, 2002.

COELHO, L.G.V. Consenso Nacional e Latino-Americano sobre *Helicobacter pylori*. In: **A Gastroenterologia no Brasil II - Subsídios para sua História até o Ano 2001**. Lemos/FBG 2002. p.127-140.

CORREA, P.; FONTHAM, E.T.H.; BRAVO, J.C. *et al.* Chemoprevention of Gastric Dysplasia: Randomized Trial of Antioxidant Supplements and Anti-*Helicobacter pylori* Therapy. **Journal of National Cancer Institute**, v. 92, n. 23, p. 1881-1888, 2000.

ELLIS, P.; CUNNINGHAM, D. Current Issues in Cancer Management of carcinomas of the upper gastrointestinal tract. **BMJ**, v. 308, p. 834-838, 1994.

ESCUSSIATO, D.L.; LEDESMA, J.A.; URBAN, L.A.B.D., *et al.* Metástase de Câncer Gástrico Simulando Neoplasia Primária de Pulmão - Relato e Caso e Revisão da Literatura. **Radiologia Brasileira**, v. 35, n. 2, 2002.

FENOGLIO-PREISER, C.M., WANG, J., STEMMERMANN, G.N. et al. TP53 and Gastric Carcinoma: A Review. **Human mutation**, v. 21, p. 25-270, 2003.

FORGACS, I. Recent Advances: Clinical gastroenterology. **BMJ**, v. 310, p. 113-116, 1995.

FUCHS, S.C. Gastric Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 333, p. 32-39, 1995.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil 1979-1999.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2003.

JANKOWSKI, J.A., PERRY, I., HARRISON, R.F. Gastro-esophageal cancer: death at the junction. **BMJ**, v. 321, p. 463-464, 2000.

JENKINS, D.J.A. *Helicobacter pylori* and its interaction with risk factors for chronic disease. **BMJ**, v. 315, p. 1481-1482, 1997.

KUIPERS, E.J. Exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. **Aliment Pharmacology Therapy**, v. 13, p. 3-11, 1999.

LIU, B.Q.; PETO, R.; CHEN, Z.M. et al. Emerging tobacco hazards in China: Retrospective proportional mortality study of one million deaths. **BMJ**, v. 317, p. 1411, 1998.

LOGAN, R.P.H.; WALKER, M.M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection **BMJ**, v. 323, p. 920-922, 2001.

MACDONALD, J.S.; SMALLEY, S.R.; BENEDETTI, J. et al. Chemoradiothera

py after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. **New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 725-730, 2001.

MALATY, H.M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology**, v. 21, p. 205-214, 2007.

MARIGO, C.; OKUYAMA, M.H.; SANTO, G.C. Tipos Histológicos e Mortalidade por Câncer Gástrico em São Paulo. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, n. 1, p. 93-97, 1997.

MAUAD, E.C.; NOGUEIRA, J.L.; SOUZA, J.M.P., et al. Câncer Gástrico em Adultos Jovens. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 46, n. 3, p. 299-304, 2000.

MEHTTA, V.K.; FISHER G. Gastric Cancer. 2004. Disponível em: <<http://www.emedicine.com/med/ONCOLOGY.htm>> Acesso em 25 jul.2004.

MINAMI S.; GOTODA T.; ONO H.; ODA I.; HAMANAKA H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 63, p. 596-601, 2006.

PARKIN, D.M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI, P. Global cancer statistics, 2002. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 55, p. 74-10, 2005.

PEREIRA L.P.L.B.; WAISBERG, J.; ANDRÉ, E.A. et al . Detection of *Helicobacter Pylori* in Gastric Cancer. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 38, n. 4, 2001.

PINTO, C.E.; SOUSA, O.; CORREA, J.H.S. et al . Estudo da Morbi-Mortalidade relacionada à Gastrectomia à D2. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 4, p. 397-401, 2001.

PUGLIESE R.; MAGGIONI D.; SANSONNA F.; COSTANZI A. et al. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: result and 5-year survival. **Surgery Endoscopy**, 2010.

OLIVEIRA, C.; BORDIN, M.C.; GREHAN, N. et al. Screening E-Cadherin in Gastric Cancer Families Reveals Germline Mutations Only in Hereditary Diffuse Gastric Cancer Kindred. **Human Mutation**, v. 19, p. 510-517, 2002.

RODRIGUES, L.G.M.; NOGUEIRA, A.M.M.F.; ARAÚJO, L.A. Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os subtipos histológicos da neoplasia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 37, n.4, 2001.

ROUKOS, D.H.; KAPPAS, A.M. Perspectives in the treatment of gastric cancer. **National Clinical and Practice Oncology**, v. 2, p. 98-107, 2005.

SAFATLE-RIBEIRO A.; RIBEIRO U.; SAKAI P. et al. Gastric stump mucosa: is there a risk for carcinoma? **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 38, n. 4, 2001.

SALENA, B.J.; HUNT, R.H. The Stomach and Duodenum. In: Thompson A.B.R, Shaffer E.A. *First Principles of Gastroenterology: The Bases of Disease and an Approach to Management*. p.135-182. Disponível em <<http://gastroresource.com/GITextbook/En/Default.html>> Acesso em: 01 ago.2004.

SANO, T.; SASAKO, M.; YAMAMOTO, S. et al. Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group Study 9501.

**Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 14, p. 2767-2773, 2004.

SPENCE, R.A.J.; JOHNSTON, P.G. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. 384p.

SUERBAUM S.; MICHETTI, P. *Helicobacter pylori* infection. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 1175-1186, 2002.

TAKAYAMA S.; OCHI Y.; YASUDA A.; SAKAMOTO M.; TAKAHASHI H.; AKAMO Y.; TAKEYAMA, H. Palliative Percutaneous Jejunal Stent for Patients with Short Bowel Syndrome. **Case Report Gastroenterology**, v.3, p.72-76, 2009.

TANAKA M.; ONO H.; HASUIKEN.; TAKIZAWA K. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. **Digestion**, v. 77, n. 1, p. 23-28, 2008.

TEIXEIRA, J.B.A. NOGUEIRA, M.S. Câncer gástrico: fatores de risco em clientes atendidos nos serviços de atenção terciária em um município do interior paulista. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.11, n.1, 2003.

TOMASICH, F.D.S.; AUGUSTO, V.C.; LUZ, M.A. et al . Marcadores Tumorais CEA e CA 72-4 na Avaliação do Câncer Gástrico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 57-62, 2002.

UEMURA, N.; OKAMOTO, S.; YAMAMOTO, S. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 74-9, 2001.

TANIMURA S.; HIGASHINO M.; FUKUNAGA Y.; TAKEMURA, M.; TANAKA Y.; FUJIWARA Y.; OSUGI, H. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience with more than 600 cases. **Surgery Endoscopy**, v. 22, p. 1161-1164, 2008.

VASCONCELLOS, D. Câncer Gástrico. In: **Gastroenterologia Prática**

5. ed. São Paulo: Sarvier, 1998. p.95-106.

WONG, B.C.Y.; LAM, S.K.; WONG, W.M., et al. *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China. **JAMA**, v. 291, p. 187-194, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020**. Geneva, April, 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>> Acesso em 18 jul. 2004.

YU, X.Q.; O'CONNELL D.L.; GIBBERD, R.W.; ARMSTRONG, B.K. Assessing the impact of socio-economic status on cancer survival in New South Wales, Australia 1996-2001. **Cancer Causes Control**, v. 19, p. 1383-1390, 2008.

## Capítulo 7

# Câncer do Intestino Grosso

Fábio Martins Rodrigues  
Miguel Antonio Teixeira Ferreira

### 1. Introdução

O câncer colorretal (CCR) é a quarta neoplasia maligna mais incidente no Brasil. Abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. É tratável e, na maioria dos casos, curável, quando detectado precocemente, quando ainda não se espalhou para outros órgãos. Grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso. Uma maneira de prevenir o aparecimento dos tumores seria a detecção e a remoção dos pólipos antes de eles se tornarem malignos. Os sintomas mais prevalentes são alteração do hábito intestinal e emagrecimento, estando ambos presentes em cerca de 75% dos casos; seguidos de dor abdominal (62,5%), hematoquezia e anemia (37,5%).

### 2. Estadiamento do câncer colorretal

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário inacessível
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invadindo submucosa
T2	Tumor invadindo a muscular própria

T3	Tumor invadindo através da muscular própria até subserosa ou nos tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais
T4	Tumor invadindo diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfurando vísceras peritoneais
<b>LINFONODOS REGIONAIS (N)</b>	
NX	Linfonodos regionais inacessíveis
N0	Sem evidência de linfonodos regionais Metástases em um até três linfonodos pericólicos ou perirretais
N1	Metástases em quatro ou mais linfonodos
N2	pericólicos ou perirretais
N3	Metástases em qualquer linfonodo ao longo da cadeia vascular principal e/ou metástase no linfonodo apical desta cadeia
<b>METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)</b>	
MX	Presença de metástases a distância não pode ser observada
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

### ESTADIAMENTO CLÍNICO

<b>Estádio</b>	<b>Tumor Primário</b>	<b>Linfonodos Regionais</b>	<b>Metástase à distância</b>
<b>Estádio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estádio I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>Estádio II</b>	T3	N0	M0

	T4	N0	M0
<b>Estádio III</b>	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

### 3. Rastreamento e Diagnóstico

#### 3.1. População Geral

A estratégia de rastreamento do câncer colorretal varia de acordo com o grupo de risco envolvido e tem como objetivo a identificação das pessoas que possuem fatores de riscos, a identificação precoce de lesões pré-cancerosas ou do câncer em sua fase mais inicial, sendo, portanto, efetivos para reduzir o número de mortes causadas por essa doença. As propostas dos programas de prevenção e rastreamento do câncer colorretal tendem a atingir os momentos que antecedem as manifestações clínicas da lesão, uma vez que quando há sinais e sintomas, tais como alteração do hábito intestinal, sangramento ou dor, em geral está num estágio de evolução mais avançado.

O rastreamento proposto e aplicável para a população geral disponibiliza os seguintes testes:

- Pesquisa de sangue oculto nas fezes;
- Exame proctológico completo;
- Endoscopia flexível, curta ou longa, e eventualmente o
- Enema opaco.

#### 3.3.1. Pesquisa de sangue oculto nas fezes

O teste que pesquisa sangue oculto nas fezes envolve um contingente de resultados falsos positivos ou falsos negativos não desprezível, mas tem elevada efetividade que, em alguns estudos, ficou demonstra-

da pela redução relativa da mortalidade variando de 18 a 33%. O exame deve ser anual, a partir dos 50 anos de idade, para a população em geral.

### **3.1.2.Exame proctológico completo**

O exame proctológico - inspeção estática, inspeção dinâmica, toque, anoscopia e retossigmoidoscopia rígida - é propedêutica efetiva, no complemento da história clínica, para as doenças do intestino grosso e, entre elas, o câncer do reto e pode, em algumas circunstâncias, permitir inferir sobre a existência de tumor mais proximal. Cerca de 60% de todos os adenocarcinomas do intestino grosso se localizam nos seus 20 cm terminais (sigmóide distal e reto). Limitando-se a esse segmento intestinal, os tumores aí localizados em 80% dos casos são passíveis de serem tocados. A presença de fezes sólidas no reto, médio ou alto, enlutas por filetes de muco e sangue são fortes indícios de tumor de localização mais proximal. É certo que o exame proctológico feito de forma sistemática não tem influência no índice de morte por causa do câncer do reto. Esse exame, mencionado entre os que são recomendados para o rastreamento, deve ser feito em todas as situações em que houver queixas coloproctológicas, mesmo que inespecíficas.

### **3.1.3.Endoscopia flexível - curta ou longa**

O exame endoscópico do intestino grosso - limitado ao cólon esquerdo (curta) ou atingindo o ceco (longa) - é procedimento preferencial para o diagnóstico e tratamento de lesões pré-malignas, para diagnóstico precoce e orientação terapêutica do câncer em fase inicial e para esclarecer dúvidas ante a possível existência de doenças intestinais e faz parte obrigatória da propedêutica em qualquer guia para a prevenção do câncer colorretal. Tanto a retossigmoidoscopia flexível quanto a colonoscopia, são exames seguros, rápidos, eficientes e causam pouco desconforto ao paciente, mas têm custo elevado, em comparação aos outros testes disponíveis para o rastreamento do câncer, principalmente quando se pretende desenvolver um programa de estudo populacional. No entanto, a especificidade e sensibilidade fizeram especialmente da colonoscopia um procedimento insubstituível, já que por meio des-

se exame é possível localizar lesões mais proximais, fora do alcance do retossigmoidoscópio flexível, e, em alguns casos realizar o tratamento. A avaliação endoscópica do intestino grosso deve ser dispensada para o contingente populacional assintomático, acima dos 50 anos de idade, a cada 10 anos.

#### **3.1.4. Enema opaco**

O enema opaco não tem sido destacado como um exame que possa constar na lista de procedimentos para rastreamento do câncer do intestino grosso, mas pode ser requisitado em situações em que a colonoscopia não está disponível ou é contra-indicada, com a desvantagem de ser menos efetivo que esta para a detecção de pequenas lesões ou mesmo do câncer.

### **3.2. População de alto risco**

Para a população de alto risco que envolve as pessoas que têm risco permanente ou não modificável para o câncer colorretal, as medidas preventivas são as que se aplicam à população geral com uma vigilância mais severa que pode, inclusive, ser dirigida para conduta “terapêutica agressiva” com o objetivo de evitar o aparecimento futuro do câncer. O início da vigilância não obedece à idade do aparecimento natural do câncer e será agendado de acordo com o fator de predisposição conhecido. Por exemplo, as doenças intestinais inflamatórias têm alta incidência na faixa jovem da população e, nesse grupo de pessoas, elas podem como fator de risco, estar associadas a uma maior incidência do câncer dos intestinos, determinando, portanto, uma vigilância mais precoce. Para a retocolite ulcerativa, além do seguimento que interessa ao controle clínico da moléstia, deve haver a preocupação com o aparecimento de displasias graves, prenunciadoras da possível malignização. Nesse aspecto, o exame endoscópico com colheita de amostra da mucosa doente para estudo histológico deve ser, dependendo do tempo de evolução da doença, anual, com a preocupação para a opção de tratamento cirúrgico nos casos de doença crônica com displasia na mucosa. É possível que essa displasia esteja associada apenas aos fenô-

menos regenerativos do epitélio intestinal, diferente do que ocorre com a doença de Crohn, em que a incidência do câncer, até 3 vezes maior que na população geral, pode ter outros fatores etiológicos.

### **3.3. População com risco do câncer familiar**

O risco de câncer colorretal aumentado fica estabelecido, independente do caráter sindrômico, quando consideramos parentes de primeiro grau de pessoas com câncer dos cólons. Aqueles caem numa faixa de risco 2 a 3 vezes maior do que a da população geral e têm a inflexão ascendente da curva numa idade 10 anos mais nova do que a da população. O risco aumenta com o aumento do número de parentes com história de câncer do intestino grosso, principalmente se ocorreu em indivíduos jovens. A chance de ter câncer dobra quando o parente de primeiro grau teve câncer antes dos 55 anos de idade; aumenta 3 vezes quando o câncer foi diagnosticado entre 45 e 55 anos e 4 vezes quando o câncer foi diagnosticado antes dos 45 anos de idade. Por outro lado, há o câncer colorretal geneticamente determinado que envolve cerca de 3% de todos os carcinomas do intestino grosso e é talvez, a neoplasia maligna de aspecto familiar mais marcante.

Ele é representado por três síndromes:

- Câncer colorretal hereditário da polipose familiar;
- Câncer colorretal hereditário não associado à polipose (HNPCC) com local específico de predominância - síndrome de Lynch I;
- Câncer familiar (HFCC) - câncer dos cólons não associados à polipose e relacionados a outros tipos de cânceres extras intestinais - síndrome de Lynch II.

#### **3.3.1. Polipose familiar**

A identificação da síndrome impõe tratamento em época oportuna do portador e estudo detalhado da família, primeiro para a identificação "grosseira" da expressão do mutante e em seguida com testes

genéticos para a identificação do gene. Identificado o gene, o rastreamento em busca de pólipos do intestino grosso pode ser iniciado aos 10 anos de idade e deve ser repetido anualmente, de preferência com exame endoscópico completo do intestino grosso. A presença de pólipos, por si só, é motivo para o tratamento cirúrgico, e o paciente deve ter seguimento médico, com exame gastroduodenoscópico, a cada 1-3 anos, iniciando depois dos 20 anos de idade, por causa da possibilidade de aparecimento de lesões gástricas ou duodenais.

### **3.3.2. Câncer colorretal hereditário não associado à polipose familiar (HNPCC)**

Os critérios clínicos para o diagnóstico de HNPCC - critérios de Amsterdam<sup>17</sup> - incluem os seguintes:

- Três pessoas da mesma família (parentes) com câncer de cólon, em que duas delas são parentes de primeiro grau da terceira;
- Pelo menos duas gerações afetadas e,
- Câncer diagnosticado em pessoas com idade inferior a 50 anos.

Com a ameaça de ter câncer, maior que 80%, as pessoas enquadradas no grupo de risco da síndrome do câncer hereditário do intestino grosso, devem ser examinadas (colonoscopia) com intervalos de 1 ou 2 anos, a partir dos 20-25 anos de idade ou com a idade de 10 anos a menos do que a idade da pessoa que teve o primeiro câncer diagnosticado na família.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASKLING, J. et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 120, p. 1356-62, 2001.

BURT, R.W. Colon cancer screening. **Gastroenterology**, v. 119, p. 837-53, 2000.

BURT, R. W. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 7, p. 65-79, 1997.

EADEN, J. A.; ABRANS, K. R., MAYBERRY, J. F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. **Gut: An International Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 48, p. 526-35, 2001.

FUCHS, C. S. et al. A prospective study of family history and risk of colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 331, p. 1669-74, 1994.

JARVINEN, H. J.; MECKLIN, J. P.; SISTONEN, P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Gastroenterology**, v. 108, p. 1405-11, 1995.

JORGENSEN, O. D.; KRONBORG, O.; FENGER, C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. **Gut: An International Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 50, p. 29-32, 2002.

KING, J. E. et al. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 75, p. 57-67, 2000.

MANDEL, J. S. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by

screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. **New England Journal of Medicine**, v.328, p. 1365-71, 1993.

MANDEL, J. S. et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 3431, p. 1603-7, 2000.

MANDEL, J. S. et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, p. 434-37, 1999.

REX, O. K. et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. **Gastroenterology**, v. 112, p. 17-23, 1997.

SEER Cancer Statistic Review, 1973-1998, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. **Division of Cancer Control and Populations Sciences**, National Cancer Institute, 2001.

SMITH, R. A. et al. American Cancer Guidelines for Early Detection of Cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 51, p. 38-75, 2001.

St. JOHN, J. B. et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, p. 7985-90, 1993.

VASEN, H. F. A. et al. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 34, p. 424-25, 1991.

WINAWER, S. J. et al. National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopy polypectomy. **New England Journal of Medicine**, v. 329, p. 1977-83, 1993.

## Capítulo 8

# Câncer do Corpo Uterino

Jacira Oliveira Ibiapina

### 1. Introdução

Os tumores localizados no corpo do útero podem ter uma origem primária ou metastática. Os primários originam-se na mucosa endometrial ou no miométrio; já as metástases, podem se alojar na serosa, no miométrio e no endométrio e são decorrentes de tumores primários do colo uterino, ovários e trompas.

Dos tumores do corpo do útero, os que se originam da mucosa endometrial são os mais freqüentes e podem ter origem epitelial (o mais comum é o adenocarcinoma endometrióide) ou mesenquimal (sarcoma do estroma endometrial).

O carcinoma de endométrio é mais comum no climatério, sendo freqüentemente diagnosticado entre os 50 e 69 anos de idade. Aproximadamente 25 % dos adenocarcinomas são diagnosticados antes da menopausa.

Os sarcomas endometriais ou miometriais correspondem a apenas 3 a 5% dos tumores do corpo do útero.

### 2. Carcinoma Endometrial

#### 2.1 Epidemiologia

O câncer de endométrio é considerado a neoplasia ginecológica mais comum nos Estados Unidos, aproximadamente 39.000 casos

novos foram diagnosticados em 2007 e são responsáveis por cerca de 7.400 óbitos. As mulheres têm um risco de 2,6 % de desenvolverem neoplasia de endométrio durante a vida, correspondendo a cerca de 6% de todas as neoplasias na mulher.

Em países com menor desenvolvimento socioeconômico, como é o caso do Brasil, o câncer de endométrio ocupa, por sua vez, a segunda colocação entre as causas de neoplasia maligna ginecológica, seguido do câncer de colo uterino. Felizmente, a maioria dos diagnósticos é realizada no estágio inicial podendo ser alcançada a cura por meio de cirurgia adequada e tratamentos complementares. A taxa de sobrevivência, em 5 anos, na neoplasia localizada é de 96%, regional 67% e metastática 23%.

## **2.2 Fatores de Risco**

O câncer de endométrio é associado a muitos fatores de risco que consistem basicamente na hiperexposição estrogênica, seja ela exógena (terapia de reposição hormonal) ou decorrente de alterações endógenas (Síndrome de ovários policísticos ou tumores produtores de estrógeno), principalmente quando não há um contrapeso progestogênico adequado. Essa estimulação estrogênica, sobretudo, sem o efeito opositor da progesterona, causa proliferação endometrial que pode levar à hiperplasia e até mesmo dar origem à transformação maligna.

Mais de 40% dos casos de câncer de endométrio são atribuídos a obesidade (e dentre estes casos, 80% são mulheres em estado pós-menopausal). Um sobrepeso maior que 22,6Kg apresenta risco relativo (RR) de 10 para câncer de endométrio. Nas pacientes obesas, os adipócitos têm um metabolismo maior, e os ácidos graxos resultantes da lipólise migram para o fígado, ocupando os receptores de insulina, resultando em hiperinsulinemia. Esta, em altas concentrações, liga-se aos receptores de IGF-I, elevando a produção de androgênios, que somada com a redução do SHBG (ocasionada pela obesidade) provoca aumento na biodisponibilidade dos estrogênios, principalmente da estrona, que por sua vez, estimula a proliferação de células endometriais, podendo chegar a um ponto em que esse estímulo possa provocar alterações

celulares, desencadeando o tumor. Esse mecanismo é mais freqüente na pós-menopausa, momento em que a produção estrogênica ovariana está deficiente, juntamente com o poder opositor da progesterona.

A hipertensão arterial crônica e diabetes mellitus não são considerados fatores de risco isolados; no entanto, associados à obesidade, representam uma tríade reconhecida de predisposição ao câncer de endométrio.

A menarca precoce, a menopausa tardia e a nuliparidade são fatores de risco. As duas primeiras implicam em aumento do tempo de exposição do endométrio aos estrogênios. Já a nuliparidade impede a interrupção transitória da contínua estimulação do endométrio pelos estrógenos, uma vez que na gravidez, o hormônio predominante é a progesterona, que é um opositor natural dos efeitos estrogênicos.

O tamoxifeno atua como antagonista no câncer de mama e age como agonista fraco no endométrio, aumentando o risco de câncer do endométrio. No entanto, este risco absoluto não é grande e nas pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno não há indicação de rotina de ultra-sonografia transvaginal para avaliar o endométrio. Este exame está indicado somente na vigência de sangramento transvaginal anormal.

O risco genético do câncer de endométrio é reconhecido. Aproximadamente 5% dos cânceres endometriais em mulheres de até 54 anos podem estar associados a história familiar.

A hiperplasia atípica do endométrio aumenta o risco de câncer de endométrio. O risco de câncer invasivo para pacientes com hiperplasia atípica é considerado em torno de 5 a 12 %. O processo é relativamente lento e a progressão pode levar até cinco anos. No entanto, para pacientes com hiperplasia atípica que ainda não tiveram filhos e desejam tê-los, pode ser oferecida colocação de um DIU de levonogestrel, com alguns casos relatados na literatura apresentando regressão da hiperplasia atípica e gravidez subsequente.

## **2.3 Tipos Histológicos**

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais freqüente, correspondendo a 2/3 dos casos de neoplasias endometriais. É caracterizado por ser bem diferenciado e responsivo a terapia com progesterona, sendo assim o de melhor prognóstico.

Quando existe um componente escamoso maligno no adenocarcinoma endometrial, o tumor é chamado de carcinoma adenoescamoso e tem mal prognóstico, com 53,1% de sobrevida em cinco anos.

O adenocarcinoma papilar, papilífero ou seroso papilar é um tumor com uma base central contendo arborizações, por isso o aspecto papilar. É de mau prognóstico, pois costuma ser indiferenciado, mais invasivo e não responsivo à terapia progestagênica. Além disso, as pacientes tendem a ser idosas, não obesas e com filhos.

## **2.4 Quadro Clínico**

Sangramento uterino anormal é o principal sintoma do câncer endometrial e ocorre em 90% dos casos, sendo mais comum na pós-menopausa. Somente cerca de 10-20% dos sangramentos anormais nesse período são causados por câncer de endométrio, porém, é essencial que a doença seja descartada através do estudo de amostra do endométrio.

Nos estágios mais avançados, pode ser observado corrimento purulento, decorrente de necrose do tumor, piométrio, aumento de volume abdominal, dor pélvica e sintomas gerais como astenia e emagrecimento.

A disseminação metastática do câncer de endométrio pode ocorrer por via linfática, por contigüidade, por continuidade ou por disseminação hematogênica. Os linfonodos mais frequentemente acometidos são ilíacos externos, epigástricos, ilíacos comuns e paraórticos. Por

continuidade pode acometer colo, vagina e tubas e por contigüidade, bexiga e reto. O órgão mais acometido por disseminação metastática é o fígado (36 %).

## 2.5 Diagnóstico

Diante de um quadro clínico sugestivo em pacientes com fatores de risco detectados (reposição hormonal, obesidade, etc.), deve-se realizar uma anamnese detalhada para investigação de mais fatores como história de câncer na família e comorbidades. Além disso, deve-se realizar exame físico (que nos estágios iniciais é pobre, não evidenciando nenhuma alteração) e ginecológico, embora o teste de Papanicolau tenha baixa sensibilidade (já que detecta somente 30 a 50% dos casos) e o toque reto-vaginal acusa apenas os sinais indicativos de doença avançada (paramétrios endurecidos, massas anexiais e nodulações em fundo de saco).

A curetagem diagnóstica foi durante muitos anos o padrão ouro para o diagnóstico de sangramento uterino anormal, no entanto, constitui método cirúrgico que necessita anestesia o que encarece o procedimento, além de aumentar a morbidade, pois as pacientes que serão submetidas à curetagem, apresentam faixa etária elevada e conseqüentemente apresentam maiores chances de obesidade, diabetes, hipertensão e cardiopatias. Vale ressaltar que a curetagem não alcança todos os pontos da cavidade uterina, podendo falhar na detecção do câncer de endométrio em até 6% dos casos. Da mesma maneira outras técnicas de obtenção de citologia ou biópsia de endométrio às cegas, embora possam ser feitas sem internação, apresentam sensibilidade que varia entre 60 e 90%. A saída, já que todas as técnicas isoladamente não apresentam sensibilidade absoluta, é utilizar métodos que se complementem.

Com o advento e um acesso relativamente fácil da população à ultra-sonografia transvaginal, o número de mulheres com diagnóstico suspeito por esse exame tem aumentado de forma significativa já que

nas pacientes em Terapia Hormonal a sua realização é comum e este exame é usado para avaliar a espessura do endométrio.

Alguns autores consideram como uma boa forma de triagem, o teste de progesterona associado à ultra-sonografia transvaginal para selecionar as pacientes que devem ser submetidas a um procedimento invasivo, uma vez que a associação destes métodos praticamente exclui a existência de doenças endocavitárias.

A RNM tem sua maior utilidade na avaliação de pacientes com carcinoma endometrial conhecido, pois determina antes da cirurgia a profundidade da invasão endometrial pelo tumor. Nas imagens em T1 essa avaliação não tem valor significativo, uma vez que os carcinomas têm a mesma intensidade de sinal que o útero. Já em T2, a intensidade da maior parte dos carcinomas tem intensidade de sinal intermediária entre o endométrio normal e o miométrio normal, permitindo, com uma acurácia entre 75% a 95% na distinção entre invasão superficial e profunda. De maneira ainda mais importante, estudos têm mostrado que uma zona juncional intacta tem valor preditivo negativo de 100% na exclusão de invasão de miométrio.

## **2.6 Exames Complementares**

### **2.6.1 Ultrassonografia transvaginal**

Deve ser solicitada inicialmente diante do quadro de sangramento anormal seja na pré ou pós menopausa. É empregada, sobretudo, para avaliação da espessura endometrial. Valores superiores a 5 mm em pacientes menopausadas e a 10 mm para pacientes na pré-menopausa ou em uso de terapia hormonal estão relacionados a hiperplasia endometrial. Esta técnica possui sensibilidade de 96% para detecção de câncer diante de espessura endometrial superior a 5mm em pacientes menopausadas. Desse modo, é um método de rastreamento não invasivo, que, na presença de hiperplasia, indica avaliação histológica endometrial.

## **2.6.2 Tomografia computadorizada e ressonância magnética**

Essas técnicas não apresentam vantagens na detecção da neoplasia de endométrio em relação à ultra-sonografia transvaginal, no entanto podem ser úteis para o estadiamento clínico da afecção. As pesquisas por técnicas mais sensíveis e específicas têm conduzido os estudiosos a avaliar os métodos radiológicos para detecção de metástase linfonodal. Infelizmente, a efetividade da maioria dos métodos radiológicos modernos é sub-ótima quando comparada à cirurgia de estadiamento.

Numerosos estudos demonstram que quando comparamos com o estadiamento cirúrgico, uma significativa percentagem de pacientes com doença maligna da pelve são clinicamente sub-estadiadas. Assim existe uma discrepância de 20 - 40% para estimar a extensão da doença quando comparamos os estadiamentos clínico e cirúrgico.

## **2.6.3 Avaliação histológica endometrial**

A avaliação histológica endometrial é indicada em situações como sangramento uterino anormal (na pré ou pós –menopausa), presença de piometra e Eco endometrial com mais de 5 mm (USG transvaginal). Essa avaliação pode ser realizada por biópsia através de histeroscopia (método de escolha), por dilatação e curetagem ou por aspiração do endométrio.

## **2.7 Diagnóstico Diferencial**

Como diagnóstico diferencial do câncer de endométrio é importante citar as principais causas de hemorragias genitais na peri e pós-menopausa: atrofia de endométrio, hiperplasia endometrial, pólipos endometriais e terapia de reposição hormonal.

## 2.8 Estadiamento

Segundo a FIGO (Quadros 1 e 2) o estadiamento do câncer de endométrio é cirúrgico, salvo nos casos considerados clinicamente inoperáveis. Algumas recomendações são feitas para o momento cirúrgico. Dentre elas cita-se a coleta do material para citologia peritoneal, imediatamente após a entrada na cavidade, com o mínimo de sangue possível através de lavagem com solução fisiológica ou do líquido ascítico; inventário da cavidade, examinando e palpando fígado, lojas renais, epíplon, estômago, apêndice cecal, superfície peritoneal, cúpula diafragmática, linfonodos paraórticos e pélvicos, fundo de saco de Douglas e anexos; Histerectomia total extrafascial com salpingooforectomia bilateral; abertura do útero para avaliar o tamanho e a localização tumoral e a invasão miometrial (na dúvida, congelação) e remoção dos linfonodos pélvicos e paraórticos, além da omentectomia para análise histopatológica se o tumor invadir o miométrio (mínimo de 10 linfonodos).

Quadro 1: Estadiamento do CA endometrial (FIGO, 2000).

IA G1, 2,3	TU limitado ao endométrio
IB G1, 2,3	Invasão < ½ do miométrio
IC G1, 2,3	Invasão > ½ do miométrio
IIA G1, 2,3	Envolvimento glandular endocervical
IIB G1, 2,3	Invasão do estroma cervical
IIIA G1, 2,3	Serosa/ Anexos/ Citologia peritoneal +
IIIB G1, 2,3	Metástases vaginais
IIIC G1, 2,3	M. pélvica e/ou LNs paraórticos +
IVA G1, 2,3	Mucosa da bexiga e/ou reto
IVB G1, 2,3	Metástases à distância

Quadro 2: Distribuição do CA endometrial por estádios (Peterson, 1991).

Estádio	Pacientes
I	5730 (75%)
II	871 (11%)
III	818 (11%)
IV	227 (3%)

## 2.9 Tratamento

O tratamento padrão consiste inicialmente na ressecção cirúrgica com hysterectomia total abdominal associada a salpingo- ooforectomia bilateral (HTA + SOB) e linfadenectomia pélvica e retroperitoneal, omentectomia, associado ao lavado peritoneal e biopsias de áreas peritoneal suspeita para neoplasia. Por isso, é importante e fundamental a participação do patologista no momento operatório, pois indicará o local da neoplasia no útero e avaliará se há comprometimento cervical, o grau de infiltração da neoplasia no miométrio e o grau de diferenciação da neoplasia. Com essas informações obterá melhor avaliação da extensão da linfadenectomia.

A cirurgia pode ser realizada por laparoscopia ou laparotomia. Em agosto de 2010, THE LANCET Oncology publicou os resultados de um estudo randomizado realizado em 2008 na Austrália, Nova Zelândia e Hong-Kong, onde se comparou as duas técnicas cirúrgicas no tratamento de câncer endometrial, avaliando os critérios intra-operatórios e pós-operatórios recentes e tardios (avaliação em 4 semanas e 6 meses pós procedimento, respectivamente).

O tempo operatório foi maior nos casos de laparoscopia (138 minutos) do que nos de laparotomia (média de 109 minutos), entretanto a proporção de eventos adversos intra-operatórios foi semelhante para os dois grupos. Além disso, avaliando a melhora da qualidade de vida em recuperação inicial (4 semanas) e tardia (6 meses), a cirurgia laparoscó-

pica continua sendo mais vantajosa.

Após a paciente ser devidamente estadiada pela cirurgia, avalia-se a necessidade ou não de tratamento complementar, que dispõe como alternativas a quimioterapia, a radioterapia e a hormonioterapia.

Nos estádios cirúrgicos mais avançados, por exemplo, FIGO IC (invasão de mais de 50% da parede miometrial) ou superior, e em pacientes com fatores adversos para a recidiva preconiza-se também o tratamento adjuvante sob a forma de radioterapia de feixe externo (RT) e/ou braquiterapia de fundo vaginal. Ainda há discussão na literatura acerca da melhor forma de adjuvância para o câncer de endométrio, e em alguns centros essas pacientes podem ser tratadas com o uso de RT ou braquiterapia de fundo vaginal exclusivas, ou mesmo com RT abdominal total, RT de região para-aórtica, ou com a adição de quimioterapia (QT), notadamente, para os casos de estádios mais avançados.

A RT adjuvante é administrada mediante critérios como estágio clínico (EC) IB GII, IC ou superior; grau histológico III; histologia desfavorável (diferente do adenocarcinoma endometrióide típico); presença de embolização linfovascular e cirurgia “incompleta” (ausência de linfadenectomia/“sampling” linfonodal ou lavado peritoneal, ou presença de margem positiva).

O benefício da quimioterapia adjuvante no tratamento do câncer de endométrio permanece incerto. Não existem muitos estudos clínicos randomizados publicados que avaliem exclusivamente o papel da quimioterapia no tratamento do câncer endometrial inicial. Estudos fase II que compararam o uso de quimioterapia em câncer de endométrio avançado ou recidivado mostraram taxas de resposta acima de 20%, principalmente com o uso de antraciclinas, derivados da platina e taxanos. Hogberg publicou uma revisão sistemática recente, analisando vários estudos clínicos de relevância acerca do tema. Ele relata que assim como acontece com a radioterapia, a quimioterapia adjuvante no carcinoma de endométrio em estádios iniciais provavelmente deve acrescentar algum benefício, mas isso ainda não pôde ser comprovado

pelos estudos atuais. O grupo holandês PORTEC iniciou um estudo randomizado (PORTEC-3) no intuito de testar os benefícios do regime de cisplatina e paclitaxel na adjuvância do câncer de endométrio. Os planos são randomizar 800 pacientes com doença inicial de alto risco ou doença avançada e comparar o tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia à radioterapia isolada. Os resultados são aguardados.

Já a hormonioterapia envolve a manipulação de hormônios com o objetivo de deter o crescimento tumoral e pode ser realizada de quatro maneiras: terapêutica aditiva, ablativa, competitiva e inibitória. É indicada para casos de extrema idade. A população alvo para esse tipo de terapia consiste em mulheres jovens e idosas. As primeiras com o intuito de preservar a fertilidade e as últimas pelo fato de ser comum a presença de comorbidades neste grupo, o que proporciona maiores riscos na realização da cirurgia. Este tratamento consiste na utilização de acetato de medroxiprogesterona 2 vezes ao dia por 12 meses.

### **3.0 Seguimento**

Com o seguimento, objetiva-se diagnosticar e tratar recorrências curáveis e ainda proporcionar cuidados e alívio dos efeitos e seqüelas do tratamento.

O acompanhamento deve ser trimestral no primeiro ano e a seguir semestral. Os exames e periodicidade incluem o exame físico e ginecológico trimestral, citologia e colposcopia de fundo vaginal semestral, raio X de tórax anual e ultrassonografia abdominal e pélvica anual (nos estádios iniciais) e semestral (nos estádios avançados).

#### **3.1. Prognóstico**

A sobrevida em cinco anos é de 88,9%. No estágio Ia é 90%, no Ib 80,7%, no Ic 79,9% e no estágio IVB é somente de 7,2%.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO JUNIOR, N. L. C.; ATHANAZIO, D. A. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, n.11, p. 2613-2622, 2007.

BAHAMONDES, L. Câncer do endométrio - o que considerar? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n.1, p. 8-9, 2004.

CHEN, M. J. et al. Radioterapia adjuvante no tratamento do câncer de endométrio: experiência com a associação de radio-terapia externa e braquiterapia de alta taxa de dose. **Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 6, p. 403-408, 2005. ISSN 0100-3984.

FEITOSA, F. E. L.; JUACABA, S. F.; MEDEIROS, F. C. Alterações Endometriais em Pacientes com Câncer de Mama Tratadas com Tamoxifeno. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, n. 4, p. 233-239, 2002.

FREITAS, F. et al. **Rotinas em Ginecologia** . 4 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2003. 495p.

HOSPITAL A.C. CAMARGO. Disponível em: <<http://www.accamargo.org.br>>. Acesso em: 21 fev. 2012.

HUMBER, C. E. et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. **Annals of Oncology** v. 18, n. 3, p. 409-20, 2004.

HOGBERG, T. et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT), chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). **Journal of Clinical Oncology** v. 25, n. 34, p. 5503, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 2002. **Endometrial Cancer SEER Program**, 2002. Disponível: < <http://www.inca.org.br/epidemiologia>

Nacional Cancer Institute (NCI)>. Acesso em: 21 fev.2012.

LOPES, A. et al. **Oncologia para a graduação**. São Paulo: TecMedd, 2005, p. 313-318

NATIONAL CANCER INSTITUTE. PORTEC 3. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials>.

aspx?cdrid%4521447&protocolsearchid%44206096&version%4healthprofessional>. Acesso em: 20 fev. 2012.

PESSINI, S. A. **Câncer de corpo uterino**. In: Ginecologia Baseada em Evidências. 1ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. 325-353p.

SCAVUZZI, A. et al. Comparação entre os achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos no sangramento uterino da pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** [online], v. 25, n. 4, p. 229-235,2003.

SCUCCES, M. Epidemiología del carcinoma de endometrio. **Revista de Obstetrícia y Ginecología de Venezuela** v. 70, n.1, p.37-41, 2010. ISSN 0048-7732

SILVEIRA, G.P.S.; PESSINI, S. A. **Câncer de Endométrio**. In: OLIVEIRA, H. C.;LEMGRUBER, I; COSTA, O. T. Tratado de Ginecologia da FEBRASGO, 2000.

SOARES, E. M.; SILVA, S. R. Perfil de Pacientes com câncer ginecológico Tratamento quimioterápico in. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.63, n. 4, p. 517-522, 2010. ISSN 0034-7167.

THE LANCET Oncology. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70145-5](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70145-5)>. Acesso em: 22 fev. 2012.

VISCOMI, F. A.; LIMA, S. M. R. R.; ALDRIGHI, J. M.; IHLENFELD, M. F. K. Frequência de Adenocarcinoma de Endométrio em Ambulatório de Histeroscopia: Um Estudo Multicêntrico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, n. 1, p. 45-50, 2002. ISSN 0100-7203.

## Capítulo 9

# Câncer do Colo Uterino

Danilo da Silva Leite

### 1.0 Introdução

O câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparada aos países mais desenvolvidos. O número de casos novos de câncer do colo do útero esperado para o Brasil no ano de 2010 foi de 18.430, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres, consoante estimativa do INCA para 2010.

O câncer de colo uterino é o segundo câncer em incidência na mulher piauiense, sendo estimado cerca de 350 novos casos (110 novos casos em Teresina) por ano e uma taxa de 21,98 casos para cada 100.000 mulheres no estado. Em geral, ocorre em mulheres entre 20 e 59 anos de idade, sobretudo de baixo nível sócio-econômico.

A detecção precoce do câncer de colo uterino permite evitar e retardar a progressão da doença, aumentando as chances de cura da paciente. Desse modo, o rastreamento desta neoplasia deve ser feito através da citologia cervical em todas as mulheres sexualmente ativas, medida que além de possibilitar o diagnóstico precoce, pode também prevenir a sua ocorrência através da detecção de lesões pré-neoplásicas.

O carcinoma epidermóide compreende 90% das neoplasias do

colo uterino, seguido pelo adenocarcinoma. Carcinomas adenoescamosos, sarcomas e linfomas raramente são encontrados.

## **2.0 Fatores de Risco**

A ocorrência do câncer de colo do útero está relacionada, sobretudo, à atividade sexual, uma vez que na maioria dos casos o principal fator predisponente para o surgimento desta neoplasia é a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), sendo os sorotipos 16 e 18 os mais relacionados ao surgimento de câncer invasor, associando-se com até 70% de todos os cânceres cervicais. Estima-se que, por volta dos 50 anos, 80% das mulheres terão contraído HPV. Entretanto a maioria não desenvolvera neoplasia maligna e muitas eliminarão a carga viral.

São considerados fatores de risco relacionados ao comportamento sexual a multiplicidade de parceiros, promiscuidade sexual, idade precoce da coitarca. Gestação precoce, uso de contraceptivos orais, multiparidade, baixa higiene genital, exposição à radiação ionizante e agentes químicos somam-se aos outros fatores supracitados. Acredita-se em última análise que o comportamento sexual promíscuo seja fator de risco para o surgimento de câncer de colo do útero pela maior probabilidade de infecção pelo HPV.

O tabagismo é considerado um importante fator de risco isolado, mas agravado quando há associação com o HPV. Coinfecção por agentes infecciosos como o *Chlamydia trachomatis*, situações de imunossupressão como corticoterapia prolongada, diabetes e AIDS estão relacionadas a uma maior incidência de câncer de colo do útero, assim como deficiências nutricionais de vitaminas A e C, beta-caroteno e ácido fólico, fatores comumente associados a baixas condições sócio-econômicas.

Pacientes com lesões pré-invasivas do colo do útero apresentam maior risco de desenvolver câncer invasivo caso não sejam conduzidos

adequadamente. Segundo a classificação de Bethesda, as lesões são divididas em baixo grau e alto grau. São consideradas lesões de baixo grau a neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I) e lesões por HPV, e lesões de alto grau a NIC II e a NIC III. O tempo de evolução das lesões pré-invasivas para o câncer ainda não foi estabelecido, variando de alguns meses a vários anos. Lesões de baixo grau têm maior probabilidade de regressão e menor probabilidade de evolução para carcinoma invasor do que as lesões de alto grau.

### **3.0 Diagnóstico**

As lesões iniciais do câncer de colo uterino são assintomáticas. Com a progressão da neoplasia, há sangramento via vaginal anormal que pode ocorrer nas relações sexuais (sinusorragia), no período intermenstrual, no menacme ou após a menopausa, chegando a tornar-se espontâneo com a progressão da neoplasia. Os demais sintomas como dor, leucorréia de odor fétido e caquexia, são encontrados na doença em fase avançada.

O exame físico deve ser completo com avaliação das mamas, linfonodos supraclaviculares, axilares e inguinais (para avaliar doença metastática), tórax, abdome e vulva. Ao exame ginecológico deve-se atentar para o tamanho do tumor, se há invasão vaginal (pelo exame especular e toque vaginal) e se há invasão parametrial (toque retal). Caso o exame ginecológico completo não possa ser realizado pela presença de dor, deve-se procedê-lo sob analgesia. Durante o exame clínico, havendo lesão suspeita, deve-se realizar biópsia.

O diagnóstico do câncer de colo uterino baseia-se fundamentalmente na citologia cérvicovaginal, na colposcopia e na biópsia da lesão.

A citologia cervicovaginal é importante no diagnóstico de lesões pré-neoplásicas (neoplasias intra-epiteliais) e de lesões precoces do colo

e vagina. Consiste no exame de eleição para o rastreamento populacional do câncer de colo do útero, devendo ser realizada anualmente em mulheres sexualmente ativas. Após dois exames consecutivos normais, pode ser realizada a cada três anos. Entretanto, na presença de fatores de risco como início precoce da atividade sexual, história de múltiplos parceiros e baixo nível sócio econômico, deve ser realizada anualmente. Na presença de lesões à citologia, a colposcopia deve ser solicitada.

A colposcopia possibilita determinar a extensão e localização das lesões, bem como permite a realização de biópsias. A confirmação do diagnóstico é dada pelo exame histopatológico do material de biópsia.

#### 4.0 Estadiamento

O estadiamento do câncer de colo uterino segue a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO, 1996):

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICA
Estágio 0	Carcinoma intra-epitelial ou <i>in situ</i>
Estágio I	Carcinoma confinado ao colo
Estágio IA	Carcinoma invasivo diagnosticado somente à microscopia
Estágio IA1	Invasão do estroma $\leq$ 3mm e extensão $\leq$ 7mm
Estágio IA2	Invasão do estroma, $>$ 3mm e $\leq$ 5mm e extensão de até 7mm
Estágio IB	Lesões maiores que IA2 mas ainda confinadas ao colo

Estágio IB1	Lesões confinadas ao colo, menores ou iguais do que 4cm
Estágio IB2	Lesões confinadas ao colo maiores que 4cm
Estágio II	Envolvimento do terço superior da vagina ou infiltração parcial do paramétrio
Estágio IIA	Envolvimento do terço superior e médio da vagina
Estágio IIB	Envolvimento do paramétrio, mas sem atingir a parede pélvica
Estágio III	Envolvimento do terço inferior da vagina ou do paramétrio até a parede pélvica
Estágio IIIA	Envolvimento do terço inferior da vagina
Estágio IIIB	Envolvimento do paramétrio até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante
Estágio IV	Extensão para fora do aparelho genital
Estágio IVA	Envolvimento da mucosa da bexiga ou do reto
Estágio IVB	Metástase à distância ou doença fora da pelve verdadeira

Além do exame clínico completo, para avaliar a extensão do tumor, principalmente para as pacientes com tumores localmente avançados, devem ser solicitados a cistoscopia para excluir invasão vesical e retossigmoidoscopia, para excluir invasão retal. A urografia excretora é utilizada para avaliar se há invasão ureteral com hidronefrose (significa estágio IIIB). A tomografia computadorizada e a ressonância magnética

têm acurácia semelhantes para a detecção de metástases de câncer de colo para linfonodos pélvicos e para-aórticos.

Completam os exames de rotina solicitados o hemograma, uréia, creatinina e radiografia de tórax (afastar metástase pulmonar).

A propagação do carcinoma epidermóide de colo uterino ocorre por invasão direta, disseminação linfática e sanguínea. Na invasão direta, o carcinoma se propaga por contigüidade para vagina, corpo uterino, paramétrios, bexiga e reto. Por se tratar de uma neoplasia de origem epitelial, a principal via de propagação do carcinoma de colo uterino é a disseminação linfática (linfonodos pélvicos e posteriormente para-aórticos). A propagação por via hematogênica é pouco comum (Figura 1), sendo o principal sítio acometido os pulmões. A principal causa de óbito em pacientes com carcinoma do colo do útero é o envolvimento das estruturas pélvicas, sobretudo do ureter, determinando insuficiência renal obstrutiva. Outras causas de óbito são hemorragias não possíveis de tratamento, infecção e fístulas.

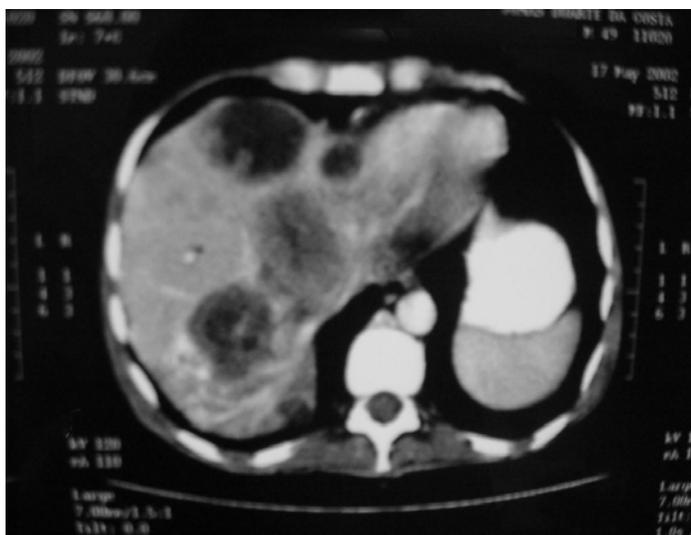


Figura 1: Metástase hepática de tumor do colo do útero.

## **5.0 Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial do câncer de colo uterino deve ser feito com outras doenças que cursam com sangramento uterino anormal como leiomiomas, leiomiomas “paridos”, pólipos, hiperplasias endometriais, doença inflamatória pélvica, tumores ovarianos e do corpo uterino e condilomatose. No leiomioma parido o diagnóstico diferencial não é fácil, mas geralmente nesta situação palpa-se uma tumoração saindo pelo orifício externo do colo do útero, às vezes de grande volume, porém o fundo de saco e paramétrios são normais. Jamais levar para cirurgia pacientes com sangramento transvaginal anormal que apresentam mioma ao ultrassom sem antes realizado um adequado exame ginecológico especular e toque vaginal. Esta medida evitará situações que ainda ocorrem em nosso meio, onde durante a laparotomia é descoberto um grande tumor do colo do útero com invasão principalmente de bexiga, não sendo possível o tratamento cirúrgico.

## **6.0 Tratamento**

### **6.1 Lesões pré-invasivas**

Mulheres com lesões de baixo grau devem ter seguimento semestral com citologia cervicovaginal e colposcopia durante dois anos, uma vez que, na maioria dos casos, ocorre a involução da lesão não sendo necessário tratamento. Realizar tratamento das infecções cervico-vaginais associadas, com antibióticos e creme vaginais. Caso a lesão persista após esse período, a excisão ou cauterização da lesão pode ser considerada. Em mulheres de difícil seguimento, a excisão ou cauterização da lesão pode ser adotada como conduta inicial.

Pacientes com lesões de alto grau ou com carcinoma in situ, de-

vem ter o diagnóstico confirmado e afastar a possibilidade de carcinoma invasor pela colposcopia e biópsia dirigida. As opções terapêuticas incluem a cirurgia de alta frequência e a conização a laser, esta com um custo muito elevado.

## **6.2 Lesões invasoras**

O tratamento adotado no câncer de colo uterino invasor depende do estadiamento do tumor, da idade da paciente, do desejo de manter a função reprodutiva e do estado geral da paciente.

### Estádio Ia1:

Quando não há interesse em preservar a fertilidade, a histerectomia é o tratamento de eleição. Pacientes na menacme devem ser submetidas à histerectomia simples e pacientes na pós-menopausa devem ser submetidas também à anexectomia bilateral. Havendo interesse em preservar a fertilidade, pode-se optar pela conização simples. A braquiterapia exclusiva é uma alternativa para pacientes que não podem ser submetidas à cirurgia pela presença de comorbidades.

### Estádios Ia2, Ib1, Ib2 e IIa:

O tratamento primário é a cirurgia radical, consistindo em histerectomia total com parametrectomia, ressecção do terço superior da vagina e linfonodectomia pélvica. Em pacientes na pós-menopausa, a ooforectomia bilateral está indicada. Caso haja metástase em linfonodos, margem comprometida ou invasão parametrial a radio e quimioterapia pós-operatória devem ser realizadas.

Uma alternativa para pacientes sem condições clínicas de submeterem-se a cirurgia radical ou que não desejam o tratamento cirúrgico é a radioterapia exclusiva, consistindo em braquiterapia e irradiação pélvica externa. A sobrevida em cinco anos das pacientes submetidas à radioterapia exclusiva é semelhante à da histerectomia radical (75-80%).

A cirurgia pós radioterapia está indicada para tumores confinados à cérvice e que não responderam adequadamente á radioterapia.

A histerectomia radical laparoscópica é uma alternativa à cirurgia aberta, apresentando menor morbidade e sem impacto na sobrevida. A traquelectomia radical e linfonodectomia pélvica laparoscópica podem ser oferecidas a pacientes com tumores microinvasivos que desejam preservar a fertilidade.

Estudos com linfonodo sentinela (Figura 02) estão sendo realizados no sentido de evitar a linfonodectomia desnecessária, que atualmente é realizada em 80-90% das pacientes com carcinoma inicial. A ausência de provas definitivas da vantagem de sobrevivência dada pela linfonodectomia extensa em todos os casos de câncer cervical indica que a dissecação linfonodal deve ser realizada com o objetivo de estudar o risco de metástase de linfonodo em cada caso (através da avaliação histológica). Portanto, uma ressecção adequada dos linfonodos envolvidos (acrescentada à biópsia) torna-se um passo crucial no tratamento cirúrgico do câncer cervical.

#### Estádios IIb, III e IVa:

Para tumores neste estágio a combinação de quimioterapia e radioterapia é a primeira opção.

Embora muitos centros ainda utilizem apenas a radioterapia intracavitária e externa como tratamento do câncer de colo uterino nestes estádios, os pacientes que são submetidos ao tratamento combinado radioquimioterápico apresentam uma sobrevida maior.

Uma opção para pacientes no estágio IVA é a exenteração pélvica. A contra-indicação para este procedimento é a presença de doença extrapélvica. A invasão da parede lateral pélvica que no passado recente era contra-indicação para exenteração não o é mais, pois uma ressecção com extensão lateral à parede pélvica é exequível. A sobrevida em cinco anos das pacientes que se submeteram a exenteração pélvica pode chegar a 60%.

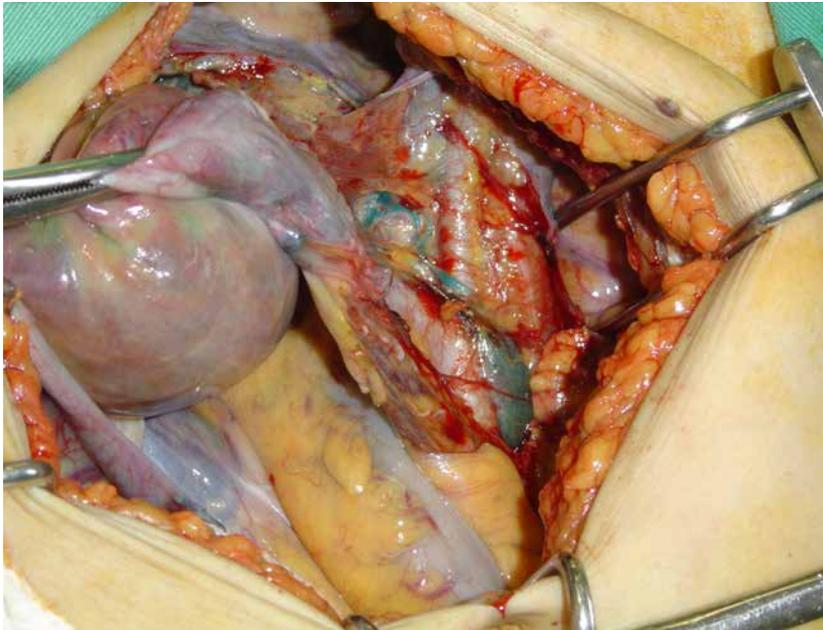


Figura 2: Tumor do colo do útero – linfonodectomia pélvica- linfonodo sentinela corado de azul patente.

### Estádio IVb:

Deve-se utilizar tratamento paliativo com radio e quimioterapia. Não há padrão quanto à escolha do agente quimioterápico. Pacientes neste estágio são candidatos para ensaios clínicos de novos agentes quimioterápicos.

### Câncer de Colo Uterino Recorrente:

Pacientes com recorrência local podem se beneficiar com a realização da exenteração pélvica. Recorrências sistêmicas (Figura 3) devem ser abordadas com tratamento radioquimioterápico paliativo.

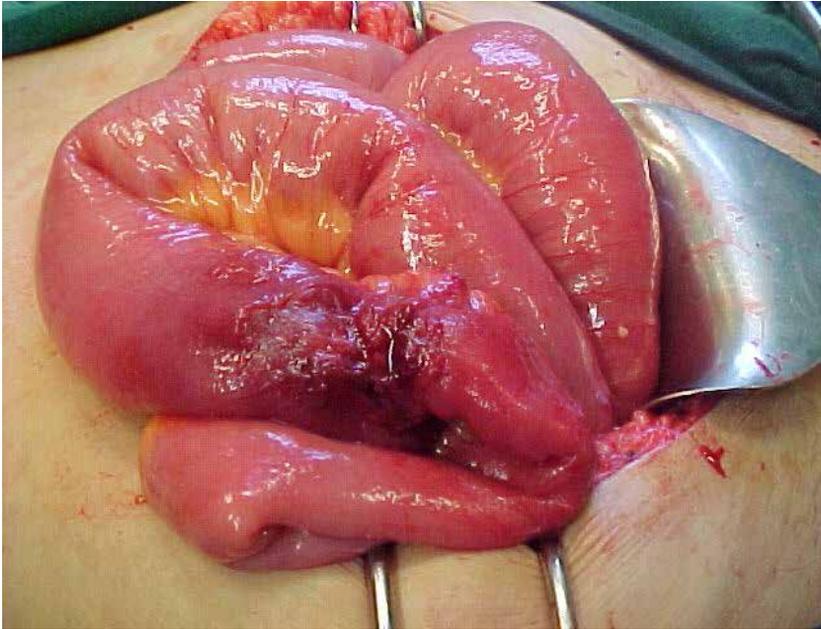


Figura 3: Tumor do colo do útero - recidiva em intestino delgado com obstrução.

### **6.3 Câncer de Colo Uterino e Gravidez**

Não há consenso sobre a conduta a ser adotada, devendo-se considerar o estadiamento do câncer, a idade gestacional do conceito e o desejo da paciente em levar a gestação a termo.

Para carcinomas in situ, pode-se optar pelo seguimento da paciente com citologia e coloscopia a cada dois meses. Caso não haja evolução do quadro, o parto normal pode ser realizado e cerca de 30 a 40 dias e depois se realiza a conduta semelhante ao de não grávidas.

Para carcinomas invasores em gestação com menos de 24 semanas, deve-se cuidar da paciente não considerando a presença do feto, a menos que a paciente não concorde com tal conduta. Quando o diagnóstico do câncer de colo é firmado após a 24ª semana de ges-

tação, deve-se aguardar a viabilidade fetal para em seguida realizar o tratamento da paciente. No estágio IB, a histerectomia radical deve ser realizada durante a operação cesária. Para os estádios II, III e IV a radioterapia deve ser realizada após o parto.

#### **6.4 Preservação dos ovários**

Pacientes com tumores invasivos menores que 2cm , ausência de metástase pélvica e com função ovariana normal ,devem ter seus ovários preservados e fixados fora da pelve ao nível da bifurcação da aorta. É importante clipar os ovários para orientar o radioterapeuta, caso uma radioterapia pélvica seja necessário no pós-operatório. A ocorrência de metástase ovariana neste cenário é infreqüente, evitando assim a necessidade de uma reposição hormonal, que aumenta o risco de câncer de mama e aumenta o custo do tratamento para a paciente.

### **7.0 Complicações**

As complicações do tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino mais freqüentes são disfunção vesical, fístulas vesicovaginal e ureterovaginal, embolia pulmonar, linfocele e aderências.

As principais complicações da radioterapia são retite actínica e atrofia vaginal actínica, a qual dificulta o retorno da paciente à atividade sexual. Pacientes com função ovariana ainda presente e que forem receber radioterapia devem ser submetidas à transposição dos ovários (neopexia) para fora dos campos de irradiação, para evitar a perda precoce da função ovariana. Pacientes submetidas à radioterapia apresentam maior risco de desenvolverem outras neoplasias.

## **8.0 Seguimento**

Avaliações clínicas (toque retal, vaginal e exame especular) e colpocitológicas devem ser realizadas a cada três meses nos primeiros dois anos de seguimento e semestralmente do 3º ao 5º ano de seguimento. A partir de então o seguimento deve ser anual. Sempre examinar regiões inguinais e supraclaviculares para avaliar os linfonodos. Exames complementares somente na presença de sinais ou sintomas sugestivos de recidiva, que geralmente é pélvica ou vaginal.

## **9.0 Prognóstico**

O principal fator relacionado ao prognóstico do câncer de colo do útero é o estadiamento. Segundo dados da FIGO, a sobrevida em cinco anos é superior a 90% para os estádios IA1, IA2 e IB1 e é de cerca de 75% para os estádios IB2, IIA e IIB. Os estádios IIIA, IIIB, IVA e IVB apresentam sobrevida em cinco anos de respectivamente 50,5, 46,4 e 22%.

Outros fatores relacionados ao prognóstico são o diâmetro e o grau de diferenciação do tumor. O comprometimento vascular linfático ou sangüíneo são fatores de risco importantes para a ocorrência de metástases regionais.

## **10.0 Vacinação contra HPV**

Duas vacinas têm sido recentemente avaliadas em ensaios clínicos randomizados: a vacina bivalente para o HPV 16 e 18 (Cervarix) e a vacina quadrivalente para HPV 6, 11, 16 e 18 (Gardasil). Essas vacinas reduziram significativamente a taxa de lesões no colo do útero, vulva,

vagina e região anogenital, com eficácia de 93% para a bivalente e 62% para a quadrivalente, quando comparados com os grupos de controle de acordo com a intenção de tratar. O que ainda deve ser elucidado é uma introdução dessas vacinas em programas de imunização em mulheres jovens, levando em conta o custo-benefício, segurança e redução da mortalidade. No Brasil, A incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações está em discussão pelo Ministério da Saúde e pode se constituir, no futuro, em importante ferramenta no controle do câncer do colo do útero. Há de se enfatizar que essas vacinas não protegem contra todos os tipos de HPV oncogênicos (cerca de 13) e que não excluem o rastreamento com citologia cervical (prevenção secundária).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASTBURY, K.; TURNER, M. J. Human papillomavirus vaccination in the prevention of cervical neoplasia. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 19, n. 9, p. 1610-3, 2009.

BENEDETTI PANICI, P.; BASILE, S.; ANGIOLI, R. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: the standardization of surgical procedure and its clinical impact. **Gynecologic Oncology**, v. 113, n. 2, p. 284-90, 2009.

BRINTON L. A. et al. Epidemiology of cervical cancer by cell type. **Cancer Research**, v. 47, p. 1706-11, 1987.

BROOMALL, E. M.; REYNOLDS, S.M.; JACOBSON, R. M. Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. **Postgrad Medicine**, v. 122, n. 2, p. 121-9, 2010.

BUNTNIX, F.; BROUWERS, M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ*, v. 313, p. 1285-1290, 1996. **The Cochrane Library**. Issue 1, 2001.

CARVALHO, J. P. Câncer do colo do útero: quadro clínico e diagnóstico. In: Halbe HW. **Tratado de Ginecologia**. 3. ed. v. 3. São Paulo: Roca, 2001. p. 2171-2173.

CASTELLSAGUÉ, X. et al. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. **New England Journal of Medicine**, v. 346, p. 1105-1115, 2002.

CUNNINGHAM, M. J. et al. Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. **Gynecologic Oncology**, v. 43, n. 1, p. 51-4, 1991.

CURY, J. R. et al. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do Carcinoma do Colo do Útero. **Projeto Diretrizes**, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 18 fev. 2010.

HALE, R. J. et al. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: a clinicopathological analysis. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 1, p. 19, 1991.

KURMAN, R. J. et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. **The Journal of the American Medical Association**, v. 271, p. 1866-9, 1994.

LANDONI, F. et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. **The Lancet**, v. 350, n. 9077, p. 535-40, 1997.

LA VECCHIA, C. et al. Pap smear and the risk of cervical neoplasia: quantitative estimates from a case-control study. **The Lancet**, v. 2, p. 779-82, 1984.

MANDELBLATT, J. S. et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. **The Journal of the American Medical Association**, v. 287, p. 2372-2381, 2002.

MEDEIROS, L. R. et al. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines: A Systematic Quantitative Review. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 19, n. 7, p. 1166-1176, 2009.

MORRIS, M. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 15, p. 1137-43, 1999.

NANDA, K. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, p. 810-819, 2000.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cervical Cancer (PDQ): Treatment**. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/>>. Acesso em: 20 fev. 2011.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS CONFERENCE ON CERVICAL CANCER. Bethesda, Maryland. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 21, p. 1-148, 1996.

PEARCEY, R. et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 4, p. 966-72, 2002.

PECORELLI, S. FIGO Annual Report on the Results of treatment in Gynecological Cancer. 24º volume. **Journal of Epidemiology and Biostatistics**, v. 6, p.1-184, 2001.

PETERS WA R. D. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 8, p. 1606-13, 2000.

ROSE, P. G.; BUNDY, B. N. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 4, p. 891-3, 2002.

ROSE, P.G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 15, p. 1144-53, 1999.

SCHEIDLER, J. et al. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A metaanalysis. **The Journal of the American Medical Association**, v. 278, p. 1096-101, 1997.

SCHFFMAN, M. H. et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, p. 958-64, 1993.

SHEPHERD, J. H. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. **An International of Obstetrics and Gynaecology**, v. 103, n. 5, p. 405-6, 1996.

SMILEY, L. M. et al. Prognostic factors in stage IB squamous cervical cancer patients with low risk for recurrence. **Obstetrics and Gynecology**, v. 77, p. 271, 1991.

STITT, J. A. et al. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: I. Clinical and radiobiological considerations. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 24, n. 2, p. 335-48, 1992.

SYRJÄNEN, K. J. Papillomavirus infections, precancers and epidermoid cancers. In: Monsonago, J. Papillomavirus in Human Pathology. **Recent Progress in Epidermoid Precancers I**. New York, Raven Press, 1990. p.431-435.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. The Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991. **The Journal of Clinical Cytology and Cytopathology**, v. 37, p. 115-24, 1993.

THOMADSEN, B. R. et al. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: II. Procedural and physical considerations. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 24, n. 2, p. 349-57, 1992.

VLAHOS, N. P. et al. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance: an analysis on the basis of histologic diagnoses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 182, p. 885-90, 2000.

## Capítulo 10

# Câncer de Ovário, Tuba uterina, Vagina e Vulva

Davi Said Araujo  
Paulo Rocha Pádua Junior

## Câncer de Ovário

### 1. Introdução

O ovário pode ser acometido por diversos tipos de neoplasia. Ocorre geralmente após 50 anos de idade com metade dos casos ocorrendo após os 65 anos. Responde por 25% dos cânceres ginecológicos. É encontrado já em estádios avançados em cerca de 70% dos casos.

O fator de risco mais importante é a história familiar em parentes de primeiro grau (mãe, filha ou irmã) com câncer de ovário. Em pacientes com câncer de mama e ovário, alterações nos genes supressores do cromossomo 17q21 e 13q têm sido encontradas. Esses genes são os BRCA 1, BRCA 2 e p53 (a identificação dos dois primeiros requer medidas preventivas). Pacientes com mutação do BRCA 1 apresentam aumento do risco de câncer de ovário e a ooforectomia profilática bilateral pode ser recomendada após os 35 anos em pacientes que não desejam mais ter filho. Entretanto, o benefício deste procedimento ainda está para ser determinado, pois tem sido relatado o desenvolvimento de carcinoma peritoneal primário semelhante a câncer de ovário, após ooforectomia profilática nestas pacientes. Nuliparidade e infertilidade também representam fatores de risco.

## **2. Apresentação Clínica**

Cerca de 80 a 85% dos casos são neoplasias epiteliais, em cerca de 5% são tumores de células germinativas e, além desses, também há os tumores de cordões sexuais.

Cerca de dois terços dos tumores epiteliais do ovário apresentam-se em estádios avançados III e IV. A apresentação clínica mais freqüente é uma paciente idosa com ascite volumosa, emagrecida e com disseminação da doença em toda a cavidade peritoneal. Portanto, em pacientes idosas que apresentam aumento do volume abdominal, deve ser aventada a hipótese de câncer de ovário se hepatopatia crônica não estiver presente. Outros sinais são o aparecimento de um nódulo cutâneo umbilical metastático (sinal da irmã Maria-José), abaulamento do fundo do saco posterior e compressão extrínseca da parede anterior do reto. Dor pélvica, derrame pleural e constipação intestinal também podem ocorrer.

A forma mais comum de disseminação é para a cavidade abdominal por esfoliação de células neoplásicas da superfície ovariana, pois o ovário é intra-peritoneal o que facilita esta disseminação precoce.

A disseminação linfática é freqüente, principalmente para linfonodos pélvicos e paraórticos. No estágio I, este tipo de disseminação ocorre em 24%, no estágio II em 50% e no estágio III em 74%. Além da linfática, pode haver também disseminação peritoneal e/ou hematogênica. As metástases à distância ocorrem principalmente em fígado, pulmões, pleura, rins, ossos, adrenal e baço.

## **3. Diagnóstico**

É estabelecido pela anamnese, exame físico e exames complementares.

Em todas as pacientes com suspeita clínica de neoplasia de ovário deve ser afastada a possibilidade de doença metastática para o ovário, principalmente do estômago (tumor de Krukenberg). Devem-se evitar cirurgias desnecessárias, já que tumores metastáticos do ovário raramente necessitam de procedimento cirúrgico, a não ser na vigência de torção, dor não controlada com analgésicos ou sangramento. Atualmente os pacientes com câncer colorretal que apresentam metástase ovariana e carcinomatose em que a citorredução completa pode ser alcançada, está indicado a perfusão com quimioterapia hipertérmica no intra-operatório.

A ultrasonografia abdominal e transvaginal geralmente identifica lesão anexial complexa (cística-sólida), pólipos intersticiais, cistite, implantes peritoneais, linfadenopatia intraperitoneal, derrame pleural. Ao Doppler observa-se aumento do fluxo sanguíneo. A tomografia computadorizada (CT) do abdome e pelve pode estabelecer diagnóstico de neoplasia ovariana e estabelecer relação do tumor do ovário com outros órgãos intra-abdominais.

O CA-125 (antígeno relacionado com o câncer de ovário) é um marcador epitelial que apresenta importância no seguimento das pacientes. O valor do CA-125 no momento da cirurgia não está relacionado ao prognóstico. Entretanto, o CA-125 apresenta uma alta correlação com a sobrevida quando mensurado após o terceiro curso de quimioterapia para paciente com estágio III ou IV. Uma elevação do CA-125 nas pacientes cujo nível já normalizou após quimioterapia é altamente preditivo de recidiva da doença. No entanto, um estudo recente apresentado na ASCO 2009 demonstrou que o CA-125 no seguimento de pacientes tratadas com câncer de ovário em estágios III e IV não alterou a sobrevida, embora a detecção da recidiva tem sido mais precoce com dosagem de CA-125. As pacientes que foram diagnosticadas por apresentarem sintomas tiveram a mesma sobrevida daquelas em que o diagnóstico foi realizado com a dosagem de CA-125, com a vantagem de terem recebido menos quimioterapia, menos internação e menos hemotransfusão, portanto tiveram melhor qualidade de vida. Concluin-

do, o CA-125 precisa ser validado por outros estudos randomizados no seguimento do câncer de ovário.

Em pacientes com estágio III e IV com citorredução inadequada, a sobrevida em 5 anos é menos de 10%.

## **4. Histologia**

### **4.1 Serosos**

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma papilífero
- Cistoadenocarcinoma papilífero
- Adenofibroma maligno

### **4.2 Mucosos**

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma papilífero
- Cistoadenocarcinoma papilífero
- Adenofibroma maligno

### **4.3 Tumor Endometrióide Maligno**

- Adenocarcinoma
- Adenoacantoma
- Adenofibroma maligno
- Sarcoma de estroma endometrial
- Tumor de células claras
- Tumor epitelial misto
- Tumor Brenner

## **5. Estadiamento**

Na ausência de doença metastática extra-abdominal, o estadiamento definitivo do câncer de ovário requer laparotomia. O papel da laparoscopia ainda está por ser definido em estudos prospectivos. A cirurgia para pacientes com doença extra-abdominal ainda não está estabelecida.

## **6. Screening**

As evidências disponíveis não permitem recomendar medidas de rastreamento para câncer do ovário.

## **7. Tratamento**

É sempre cirúrgico, mas variando o tipo de cirurgia conforme o estadiamento.

### **7.1 Estádio IA e IB**

Com tumor bem ou moderadamente diferenciado o tratamento inclui: histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral, omentectomia, biópsia do peritônio pélvico e abdominal, biópsia da superfície do diafragma, lavado peritoneal para citologia oncótica, linfo-nodectomia pélvica e paraórtica ("sampling"). É fundamental a amostragem linfonodal para um estadiamento correto dos tumores do ovário.

Em pacientes com tumores bem diferenciados e que desejam engravidar, o tratamento conservador pode ser oferecido: salpingofo-

rectomia unilateral, biópsias múltiplas e linfonodectomia pélvica e para-órtica (sampling).

## **7.2 Estádio IC ou tumor grau 3 ou aderências firmes**

Deverão ser submetidos a tratamento radical. A recidiva e conseqüente óbito ocorre em cerca de 20% dos casos. A terapêutica adjuvante é realizada com quimioterapia sistêmica.

## **7.3 Estádio II**

Neste estágio deverá ser realizada histerectomia total com anexectomia bilateral e omentectomia. A cirurgia citorrredutora ("DEBULKING SURGERY") consiste na ressecção da maior quantidade possível de doença macroscópica, levando-se sempre em consideração que as cirurgias mais radicais só deverão ser realizadas se a citorredução completa puder ser obtida.

Se não existir doença residual clinicamente evidente realizar-se-á: biópsia da superfície diafragmática, peritônio e linfonodectomia pélvica e para-aórtica.

O tratamento adjuvante é realizado com quimioterapia sistêmica.

## **7.4 Estádio III**

Este é o estágio mais freqüente da neoplasia ovariana. A participação em estudos clínicos pode ser oferecida como primeira opção para estas pacientes em instituição onde se realize pesquisa em oncologia.

A operação padrão inclui histerectomia total com anexectomia bilateral, omentectomia e citorredução.

A doença residual macroscópica após a cirurgia está relacionada com a sobrevida. Pacientes com doença residual menor que 2cm apresentam sobrevida mediana de 39 meses, comparado com 17 meses em pacientes com doença residual maior que 2cm. Terapia adjuvante inclui: paclitaxel e cisplatina ou carboplatina. Estas pacientes também são candidatas a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal quando uma citorredução ótima puder ser obtida com peritonectomias extensas. No entanto, este procedimento ainda está restrito a poucos pacientes em decorrência do seu alto custo.

A cirurgia de revisão (“second look”) é realizada na ausência de doença clínica por imagem (tomografia computadorizada) e níveis de CA-125 normais em pacientes previamente submetidas à citorredução e quimioterapia. Não existem evidências científicas de que esta cirurgia melhore a sobrevida das pacientes. Portanto, esta abordagem somente está indicada como parte de estudos clínicos ou quando uma terapia de segunda linha puder ser oferecida. Atualmente está sob avaliação a realização de quimioterapia hipertérmica intra-peritoneal intra-operatória (QHIP) após citorredução ótima em câncer de ovários (implantes residuais menores que 3-5mm), no entanto, não existem ainda estudos randomizados para recomendar o procedimento de rotina. O interesse pela QHIP em câncer de ovário ressurgiu após a publicação do estudo GOG-17, que foi um estudo randomizado comparando cirurgia citoredutora com ou sem quimioterapia intra-peritoneal pós-operatória. O benefício do grupo que recebeu quimioterapia foi superior em termos de sobrevida global e livre de doença, no entanto, somente em 40% das pacientes do braço com quimioterapia peritoneal foi possível completar o tratamento devido às complicações com os cateteres peritoneais, principalmente infecções e obstruções. A QHIP é um procedimento de alta morbidade, cerca de 60% dos pacientes podem apresentar uma complicação grave, além do alto custo do procedimento.

## 7.5 Estádio IV

Cirurgia citorredutora e quimioterapia.

## 7.6 Tumor de Ovário Recorrente

Para as pacientes com doença sensível à platina, com pelo menos 5 a 12 meses de intervalo livre de doença, retratamento com cisplatina ou carboplatina deve ser considerado.

Em pacientes com doença refratária à platina, deve-se considerar o tratamento com paclitaxel ou citorredução ótima com quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

Em pacientes sem condição clínica para quimioterapia, o tamoxifeno pode determinar resposta em até 18% das pacientes (20mg/dia). A resposta é mais significativa em pacientes com receptor de estrógeno positivo. Um grande estudo apresentado na ASCO de 2009, demonstrou que as pacientes com tumores recidivados tratadas com quimioterapia baseada em uma recidiva bioquímica (CA 125) comparado com tratamento baseado nos sintomas, apresentam a mesma sobrevida; no entanto, receberam mais quimioterapia e tiveram uma qualidade de vida pior.

O papel do transplante autólogo de medula óssea ainda está para ser determinado.

## 8. Seguimento

É recomendado realizar-se acompanhamento pelo resto da vida do paciente; inicialmente a cada 3 meses durante 1 ano; após esse período, a cada 6 meses. Utiliza-se tomografia computadorizada, ultra-sonografia abdominal e pélvica, Ca 125 e radiografia de tórax.

## 9. Prognóstico

O câncer de ovário é, entre todos da esfera ginecológica, o de pior prognóstico. Sua evolução é tão sombria porque só é detectado tardiamente. O diagnóstico retarda-se por fatores naturais relacionados com a profunda localização anatômica da gônada, sinalizando queixas só após importante crescimento da neoplasia. Além disso, a origem dos tumores mais freqüentes, os carcinomas, é na albugínea ou próximo a ele e, portanto, já no início, tem contato pleno com a cavidade e superfície peritoneais. A metastatização é por implantes e não encontra barreira em tão extensa área totalmente exposta ao crescimento do blastômero.

A profilaxia deve ser feita analisando-se o risco familiar. Em casos de BRCA 1 positivo, ooforectomia profilática está indicada após a constituição da prole.

## 10. Tumor de Células Germinativas

Ocorre principalmente em mulheres jovens (pico incidência aos 20 anos). Representam 2 a 3% das neoplasias ovarianas. Crescem rapidamente e podem causar dor pélvica devido à distensão da cápsula ovariana, além de hemorragia e necrose. Devido à rápida expansão da massa, sintomas resultantes da compressão da bexiga ou do reto também são comuns. Com o avanço da doença, há ascite e distensão abdominal. Na Ásia, os tumores de células germinativas do ovário representam 15% das neoplasias ovarianas.

### 10.1 Patologia

- Disgerminoma
- Tumor de seio endodérmico
- Carcinoma embrionário

- Poliembrioma
- Coriocarcinoma
- Teratoma
  - Imaturo
  - Cisto dermóide maturo com transformação maligna
  - Monodérmico
    - Struma ovarii
    - Carcinóide
    - Outros
  - Tumores mistos
- Gonadoblastoma
- Puro
- Misto

## 10.2 Diagnóstico

Dor abdominal, aumento do volume abdominal e sintomas urinários são freqüentes. Em 10% dos casos pode apresentar-se como abdome agudo (torção ou ruptura do tumor).

A ultra-sonografia e tomografia computadorizada são importantes para determinar a disseminação da doença. A mensuração de  $\beta$ -HCG, AFP (alfa-fetoproteína) e DHL são úteis para estabelecer o diagnóstico.

Cerca de 60 a 70% dos tumores de células germinativas são diagnosticados no estágio I, ou seja, situação contrária ao que ocorre com os tumores epiteliais do ovário, em que 70% dos casos são diagnosticados em estádios avançados. Envolvimento bilateral é mais freqüente no disgerminoma. A ascite ocorre em 20% dos casos.

## 10.3 Tratamento

Como são tumores que ocorrem em adolescentes e mulheres jovens, das quais a maioria ainda não engravidou, a preservação do ovário contra lateral e útero pode ser oferecida à maioria das pacientes que desejam engravidar.

## 10.4 Cirurgia

Laparotomia transversa ampla ou mediana, realizando inventário da cavidade. Para pacientes com doença avançada deve-se realizar citorredução. Para doença limitada a um ovário, realizar salpingooforectomia unilateral, lavado peritoneal, omentectomia, biópsias múltiplas, linfadenectomia pélvica e paraórtica seletiva.

A cirurgia de second look não esta indicada.



Figura 1: Laparotomia evidenciando tumor de ovário de grande volume.

## 10.5 Quimioterapia

Indicado no pós-operatório (cisplatina, vp-16, bleomicina).

Pacientes no estágio IA apresentam recidiva em 15 a 25% sem tratamento adjuvante e podem ser resgatados com quimioterapia.

Mesmo em pacientes com estágio III, a sobrevida em cinco anos é de 80 a 90%.

## **11. Tumores do Estroma e Cordões Sexuais**

Representam 5% dos tumores de ovário.

Apresentam-se geralmente no estágio I e freqüentemente associados com manifestação de alteração hormonal, como puberdade precoce, amenorréia, sangramento pós-menopausa ou sintomas de virilização.

O tumor mais freqüente é o tumor de célula granulosa.

### **11.1 Histologia**

- Tumores de célula granulosa-estroma
  - Tumor de célula de granulosa
  - Fibroma
  - Não classificado
  - Fibroma-tecoma
- Androblastoma: tumor de células Sertoli-Leydig

### **11.2 Estadiamento**

Cirurgia – conservadora nos estádios iniciais e citorrredutora para a doença avançada.

Quimioterapia – Pacientes com estádios III e IV (cisplatina, vinblastina, bleomicina).

### **11.3 Sobrevida**

No estágio I varia de 85 a 90% em cinco anos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUSHAIN, F. et al. The relevance of rising CA-125 levels within the normal range in predicting recurrence in patients with advanced stage ovarian cancer: A validation study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27 (suppl: e16521), 2009.

ARMSTRONG. et al. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. **Peritoneal Carcinomatosis**, part 4, p. 375-385, 2007.

CANNISTRA, S. A. Cancer of the ovary. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 24, p. 2519-29, 2004.

CLARKE-PEARSON, D. L. Screening for Ovarian Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 2, p. 170-177, 2009.

EASTON, D. F.; FORD, D.; BISHOP, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. **The American Journal of Human Genetics**, v. 56, p. 265-71, 1995.

EISEN, A. et al. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, p. 1980-95, 2000.

GOFF, B. A. et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. **Cancer**, v. 109, p. 221-7, 2007.

JACOBS, I. J.; MENON, U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 3, n. 4, p. 355-66, 2004.

JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2004. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 54, n. 1, p. 8-29, 2004.

KURIAN, A.W. et al. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? **Gynecologic Oncology**, v. 96, n. 2, p. 520-30, 2005.

LINASMITA, V.; PATTARAARCHACHAI, J.; DAENGDEELERT, P. Prognostic factors for survival of epithelial ovarian cancer. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 85, n. 1, p. 66-9, 2001.

NAROD, S. A. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 339, p. 424-8, 1998.

OZOLS, R. F. Maintenance therapy in advanced ovarian cancer: progression-free survival and clinical benefit. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 13, p. 2451-3, 2003.

OZOLS, R. F. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, p. 1161-3, 2000.

PISO, P. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 2, p. 21, 2004.

SKATES, S. J. et al. Calculation of the Risk of Ovarian Cancer From Serial CA-125 Values for Preclinical Detection in Postmenopausal Women. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 10, p. 206-10, 2003.

SKATES, S. J. et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. **Cancer**, v. 76, p. 2004-10, 1995.

SPENCERE, R. A. J.; JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap. 15, p. 161-164.

SULLIVAN, P. M. et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 14, p. 1054-61, 2001.

TAILOR, A. et al. Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study. **Ultrasound in Obstet-**

**rics & Gynecology**, v. 21, n. 4, p. 378-85, 2003.

TITUS-ERNSTOFF, L. et al. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. **British Journal of Cancer**, v. 84, n. 5, p. 714-21, 2001.

VAN NAGELL, J. R.; DEPRIEST, P. D.; REEDY, M. B.; et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 77, n. 3, p. 350-6, 2000.

VISINTIN, I. et al. Correction: Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 14, p. 5308, 2008.

WEBER, B. L. et al. Ovarian cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy (BPO) in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **The American Journal of Human Genetics**, v. 67 (Suppl 2:59), 2000.

WHITTEMORE, A. S. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. **Gynecologic Oncology**, v. 55, 1994.

WILLIAMS, S. et al. Significance of changes in serum CA125 level on overall survival in ovarian cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27 (suppl: e16546), 2002.

# Câncer da Tuba Uterina

## 1. Introdução

O carcinoma das tubas uterinas é o menos freqüente dos cânceres ginecológicos. Nos Estados Unidos, a incidência referida, por ano, é de 3,6 casos em um milhão de mulheres. Muitas vezes é confundido com carcinoma de ovário, o que pode provocar erro na avaliação da ocorrência. Na realidade, por ser extremamente raro, não apresenta dados epidemiológicos confiáveis.

A maior incidência é entre mulheres cuja faixa etária está entre 50 e 70 anos, raramente ocorrendo em mulheres mais jovens, com menos de 25 anos de idade. Assim como nos cânceres de ovário e endométrio, a nuliparidade configura-se como fator de risco importante para o câncer das tubas uterinas. Processos infecciosos também podem estar relacionados a esta patologia.

## 2. Apresentação Clínica

Os sintomas mais comuns são o sangramento uterino, massa anexial, seguido de dor abdominal baixa e leucorréia. Pode causar também fluxo vaginal aquoso.

## 3. Diagnóstico

O diagnóstico, na maioria das vezes, é feito por laparotomia com estudo anatomopatológico. Sendo assim, devido à sua baixa incidência, o diagnóstico de câncer de tuba raramente é feito pré-cirurgicamente.

A confirmação do diagnóstico é através de exame microscópico, e deve comprovar a neoplasia maligna da mucosa tubária de padrão papilar. O tipo histológico mais freqüente é o adenocarcinoma seroso-papilífero.

## **4. Estadiamento e Tratamento**

A disseminação pode ser por via linfática, hematogênica ou, assim como no câncer de ovário, por extensão direta ao peritônio. O estadiamento é cirúrgico, com avaliação de linfonodos pélvicos e paraórticos, omento e superfície subdiafragmática.

Para estadiamento e tratamento são usados os mesmos parâmetros empregados nos cânceres de ovário (cirurgia e quimioterapia). Depende do tipo histológico e do estadiamento, podendo ser feito de forma cirúrgica, quimioterápica e radioterápica.

A cirurgia radical inclui: histerectomia total com salpingooforectomia bilateral e omentectomia. Deve-se fazer cirurgia citorrredutora quando a doença for disseminada. A quimioterapia é realizada como uma complementação ao tratamento cirúrgico, principalmente em estádios avançados e recorrentes. Em estádios iniciais, não há um consenso sobre a indicação de quimioterapia, apesar de se relacionar com um melhor prognóstico.

## **5. Prognóstico**

Assim como o câncer de ovário, o carcinoma das tubas é muito agressivo, sendo a sobrevida maior que cinco anos de cerca de 55%. Há melhor taxa de sobrevida em estádios iniciais, com envolvimento limitado das tubas, sem invasão profunda de sua mucosa.

## **6. Seguimento**

O seguimento é idêntico ao adotado em câncer de ovário.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZIZ, S. et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. **Gynecologic Oncology**, v. 80, p. 341-5, 2001.

BARACAT, E.C. et al. Câncer primitivo da tuba uterina. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, v. 99, n. 6, p. 245-7, 1989.

CHULTZ, R. M. et al. Cistadenoma mucinoso primário de trompa de Falopio. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, v. 108, n. 3, p. 79-82, 1998.

KAUFF, N. D. et al. Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 21, p. 1609-1615, 2002.

LEVINE, D. A. et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, p. 4222-4227, 2003.

PALEY, P. J. et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. **Gynecologic Oncology**, v. 80, p. 176-80, 2001.

SILVA, J. et al. Tumor da trompa de falópio: relato de caso e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 40, n. 1, p. 39-42, 1994.

# **Câncer da vagina**

## **1. Introdução**

O carcinoma de vagina é muito raro (dentre os cânceres ginecológicos, só é mais freqüente do que o câncer de tuba uterina) e, na maioria das vezes, é secundário ao carcinoma cervical, vulvar, intestinal ou endometrial. A faixa etária, no momento do diagnóstico, é ampla, porém a maioria está em torno dos 60 anos. Geralmente o tipo histológico mais freqüente é o carcinoma epidermóide (espinocelular).

## **2. Apresentação Clínica**

A apresentação clínica ocorre com a presença de uma lesão ulcerada na vagina, corrimento fétido avermelhado e sangramento vaginal anormal. Os sintomas referentes ao aparelho urinário são muito freqüentes, graças à propagação para o meato uretral (disúria, polaciúria, retenção urinária e dor).

## **3. Diagnóstico**

Realizar o exame detalhado de colpocitologia oncótica. Além disso, deve ser estabelecido o local, tamanho e a existência de disseminação do tumor com ou sem envolvimento de órgãos adjacentes. Deve-se incluir cistoscopia e sigmoidoscopia. A lesão deve ser biopsiada com inclusão da margem ou, se superficial, deve ser realizada uma biópsia excisional com margem de segurança de 1 cm.

## 4. Estadiamento

A classificação por estádios do carcinoma de vagina segue abaixo (Quadro 1):

Quadro 1: Classificação por estágio do câncer de vagina.

Estádio 0	Carcinoma <i>in situ</i> .
Estádio Ia	Carcinoma limitado à parede.
Estádio II	Carcinoma estende-se ao tecido paravaginal (paracolpos), porém não atinge a parede óssea pélvica.
Estádio III	Carcinoma estende-se até a parede pélvica.
Estádio IVa	Carcinoma atinge outros órgãos (bexiga e/ou reto).
Estádio IVb	Há metástase a distância.

## 5. Tratamento

### 5.1 Carcinoma “in situ”

Colpectomia parcial.

### 5.2 Estádio I

Acometimento do terço superior e médio da vagina: cirurgia de Wertheim Meigs com colpectomia total.

Acometimento do terço inferior da vagina: cirurgia de Wertheim Meigs com colpectomia e vulvectomia radical.

### **5.3 Estádio II**

Semelhante ao estágio I.

### **5.4 Estádios III e IV**

Radioterapia e, a seguir, quimioterapia. Quando houver comprometimento vesical deve-se avaliar a possibilidade de realização de exenteração pélvica anterior com linfadenectomia pélvica e vulvectomia radical.

## **6. Seguimento**

Deverá ser procedido como para neoplasias do colo do útero, ou seja, durante o primeiro ano após tratamento inicial se recomendam visitas periódicas a cada três meses. Solicitam-se colpocitologia oncótica e vaginoscopia de rotina. Após o primeiro ano os retornos podem ser semestrais.

## **7. Prognóstico**

Os fatores prognósticos mais significativos são: a profundidade de invasão do tumor e o volume da doença. As taxas de sobrevivência no estágio I são boas, com índice de cura em cinco anos de 65-85%. Porém, grande parte das pacientes encontra-se em estágio mais avançado e a taxa média de cura é inferior a 50%.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHYLE, V. et al. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: Outcome and prognostic factors. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 35, n. 5, p. 891-905, 1996.

EDDY, G. C. et al. Primary invasive vaginal carcinoma. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 165, n. 2, p. 292-6, 1995.

KEVIN, P. et al. Invasive vaginal carcinoma: Analysis of early-stage disease. **Gynecology Oncology**, v. 42, n. 2, p. 131-136, 1991.

SPENCER, R. A. J.; JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap. 15, p. 160-161.

WIEBREN, A. A. et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. **Gynecology Oncology**, v. 81, n. 3, p. 360-365, 2001.

WILLIAM, T. C. et al. The national cancer data base report on cancer of the vagina. **Cancer**, v. 83, n. 5, p. 1033-1040, 2000.

# **Câncer de vulva**

## **1. Introdução**

O câncer de vulva é uma doença infreqüente em nosso estado (PI). Acomete, sobretudo, pacientes idosas (entre a 6ª e a 7ª década de vida), que apresentam muito pudor em procurar auxílio médico. A maioria dos casos procura auxílio médico já em estádios avançados. Além disso, com o aumento da expectativa de vida do ser humano, provavelmente sua incidência aumente nas próximas décadas.

Segundo a literatura mundial, não existe predisposição racial para o câncer de vulva, mas há levantamentos mostrando que há prevalência de lesão em mulheres de raça branca. A literatura também mostra que esta neoplasia ocorre com maior freqüência em mulheres de baixo nível sócio-econômico, fazendo supor que o tumor se relaciona com fatores higiênicos ou falta de cuidados médicos. Responde por 4 a 5% de todos os tumores ginecológicos.

Como fator de risco destaca-se o HPV, presente em cerca de 40% dos carcinomas vulvares (principalmente HPV dos tipos 6 e 11 – considerados de baixo risco -, e os tipos 16,18 e 31 – considerados de alto risco).

## **2. Apresentação clínica e Diagnóstico**

O principal sintoma é um prurido crônico que em geral dura vários anos (lesões pré-invasoras, no entanto, são praticamente assintomáticas, só sendo detectadas através de vulvosopia e biópsia). Depois surge uma lesão ulcerada que progride lentamente e não é valorizada pela paciente. Sendo, muitas vezes, a procura por auxílio médico reali-

zada após familiares notarem as roupas íntimas com sangue ou odor fétido. Entre outros sinais e sintomas estão: tumor, dor, edema, disúria e ardor.

Qualquer lesão vulvar suspeita deve ser biopsiada, principalmente em mulheres acima de 50 anos. Muitas vezes, um exame minucioso na região vulvar é imprescindível e, se necessário, a vulvoscopia também pode auxiliar nas lesões invasoras. A biópsia da lesão confirma o diagnóstico.

Existem vários tipos histológicos do câncer de vulva, analogamente ao que ocorre na pele, sendo o principal tipo histológico o carcinoma epidermóide (espinocelular). Metástases regionais são frequentes, já metástases à distância são raras. A via de disseminação é, principalmente, para os linfonodos inguinais e pélvicos. A disseminação hematogênica é infreqüente e, quando ocorre, acomete principalmente os pulmões. Também existe a disseminação por continuidade para estruturas adjacentes, como uretra, bexiga, vagina e reto.



Figura 1: Apresentação do câncer de vulva no exame clínico-ginecológico.

### 3. Estadiamento

Classificação da International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) para os estádios de Carcinoma da Vulva (Quadro 1):

Quadro 1: Estadiamento do câncer de vulva (FIGO).

Estádio 0	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intra-epitelial.
Estádio Ia	Lesões com 2 cm ou menos, limitadas à vulva ou ao períneo, e com invasão de estroma não maior que 1 mm. Não há metástase para linfonodos.
Estádio Ib	Lesões com 2 cm ou menos, limitadas à vulva ou ao períneo, e com invasão de estroma maior que 1 mm. Não há metástase para linfonodos.
Estádio II	Tumor limitado à vulva ou ao períneo, mais de 2 cm em sua maior dimensão. Não há metástase para linfonodos.
Estádio III	Tumor de qualquer tamanho com disseminação adjacente de parte inferior da uretra e/ou da vagina, ou do ânus, e/ou metástase unilateral para linfonodos regionais.
Estádio IVa	O tumor invade qualquer uma destas estruturas: parte superior da uretra, mucosa vesical, mucosa retal, osso pélvico e/ou metástase bilateral para os linfonodos regionais.
Estádio IVb	Qualquer metástase distante, incluindo linfonodos pélvicos.

## 4. Tratamento

O tratamento do carcinoma da vulva pode abranger três modalidades terapêuticas: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

### 4.1 Cirurgia

A cirurgia ainda é o tratamento mais eficaz para o carcinoma de vulva, mesmo quando as pacientes são idosas e enfermas. O tratamento cirúrgico do carcinoma de vulva inclui uma ressecção ampla da lesão com margem de 2 ou 1 cm dependendo da localização da lesão. O importante é a obtenção de margens histológicas livres.

Para as pacientes com linfonodos clinicamente normais, deve-se realizar a pesquisa do linfonodo sentinela com tecnécio e azul, reservando-se a linfonodectomia radical inguino-crural somente para casos com linfonodo sentinela positivo.

No carcinoma in situ o tratamento é a excisão da lesão com margem de segurança de 1 a 2 cm, e quando os focos forem multicêntricos indica-se a vulvectomy simples.

No carcinoma invasor o tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica ampla, sendo que a quimioterapia e a radioterapia representam métodos complementares.

#### 4.1.1 Tipos de ressecção cirúrgica

1. Ressecção ampla da lesão: ressecção com margens de 2cm, a partir das bordas da lesão tumoral.
2. Vulvectomy simples: ressecção dos grandes e pequenos lábios, região clitoridiana e ressecção interna da região

vestibular ou retirada do coxim gorduroso até o nível da aponeurose subjacente.

3. Vulvectomy radical: consiste na ressecção da vulva desde a região púbica, sulcos gênilo-femorais e posteriormente o períneo, contornando o ânus sob a forma da letra "W". Medialmente compreende a ressecção da região vestibular, preservando o meato urinário, se este não estiver infiltrado pela neoplasia. A linfadenectomia superficial inguinal e profunda faz parte deste procedimento cirúrgico.
4. Vulvectomy supra-radical: compreende a vulvectomy radical acrescida da linfadenectomia pélvica bilateral.
5. Doenças muito avançadas não responsivas a tratamento quimio e radioterápico com tumores extensos e invadindo reto e/ou bexiga, a exenteração pélvica é uma opção terapêutica se a paciente apresentar condição clínica que a suporte, já que a maioria das pacientes é idosa e apresenta co-morbidades.

## **4.2 Quimioterapia**

Indicamos o tratamento quimioterápico, nos casos de tumores avançados, como procedimento pré-operatório; isto é, neoadjuvante, com a finalidade de redução da massa tumoral e liberação de linfonodos fixos e semi-fixos. A droga de eleição para estes casos é a bleomicina, ficando como alternativa os derivados da platina e o 5-fluorouracil e o metotrexate.

### **4.3 Radioterapia**

A pele da região vulvar é, geralmente, muito sensível às irradiações, e as complicações já surgem em doses baixas, menores que as capazes de destruir o tumor.

Por isso, a radioterapia tem indicações um tanto restritas: de maneira paliativa para pacientes sem condições clínicas de tratamento cirúrgico e para pacientes com linfonodos comprometidos após linfadenectomia inguinal há indicação de radioterapia nos campos linfonodais (5.400 cGy em 30 frações de 180cGy).

## **5. Prognóstico e Sobrevida**

O prognóstico e a sobrevida dependem do estágio. Para estádios iniciais geralmente são muito bons. O fator prognóstico isolado mais importante é o estado dos linfonodos. A sobrevida das pacientes, cerca de 70% aos cinco anos quando a positividade é unilateral, diminui para 25% na eventualidade de comprometimento bilateral. Na ausência de linfonodos comprometidos, a sobrevida aos cinco anos é de 90%. Após o estado dos linfonodos, outro fator prognóstico isolado muito importante é o tamanho da lesão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DE CICCIO, C. et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. **British Journal of Cancer**, v. 82, n. 2, p. 295-299, 1999.

DE HULLU, J. A. et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 39, n 8, p. 1381–1385, 1998.

HANTSCHMANN, P.; KURZL, R. Regulation of apoptosis in squamous cell carcinoma of the vulva. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 45, n .8, p. 633-42, 2000.

HOMESLEY, H. D. et al. Assessment of current International Federation of gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 164, n. 4, p. 997-1003, 1991.

LEVENBACK, C. et al. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. **American Congress of Obstetricians and Gynecologists**, v. 84, n. 2, 1994.

MADELEINE, M. M. et al. Expression of Ki-67 in vulvar carcinoma and vulvar intraepithelial neoplasia III: correlation with clinical prognostic factors. **Gynecologic Oncology**, v. 76, n. 1, p. 51-5, 2000.

MOLPUS, K. L. et al. Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 46, n. 10, p. 863-9, 2001.

PINTO, A. P. Etiopatogenia do câncer vulvar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n.1, 2002.

SPENCER, R. A. J.; JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap. 15, p. 153-5.

VAN DE NIEUWENHOF, H. P.; OONK, M. H. M; DE HULLU, J. A; VAN DER ZEE, A. G. J. Vulvar squamous cell carcinoma. **Expert Review of Obstetrics and Gynecology**, v. 4, n. 6, p. 659-672, 2009.

## Capítulo 11

# Câncer de Próstata

César Martins Cortez  
Vilar Ítalo Martins Machado

### 1. Introdução

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum no sexo masculino e a sexta neoplasia mais frequente dentre todas as neoplasias. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que para o ano de 2010 a ocorrência de 52.350 novos casos de câncer de próstata, o que equivale a 54 novos casos para cada 100.000 homens.

Assim como em outros cânceres, a idade é um fator de risco importante, ganhando um significado especial, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade e morbidade do tratamento aumenta exponencialmente após a idade de 50 anos. História familiar de parentes do primeiro grau com câncer da próstata antes dos 60 anos de idade é outro fator de importância, podendo aumentar o risco em 3 a 10 vezes em relação à população em geral e podendo refletir tanto características herdadas quanto estilos de vida compartilhados entre os membros da família. Existe uma incidência cerca de 30% maior em indivíduos da raça negra.

A influência que a dieta pode exercer sobre a gênese do câncer ainda é incerta. As evidências são, no entanto, convincentes que uma dieta rica em frutas, verduras, legumes, grãos e cereais integrais; e pobre em gordura, principalmente as de origem animal, não só ajuda a diminuir o risco de câncer, como também o risco de outras doenças crônicas não transmissíveis. O consumo de frutas, vegetais ricos em carotenóides (como o tomate e a cenoura) e leguminosos (como feijões, ervilhas e

soja) tem sido associado a um efeito protetor. Portanto estas recomendações dever ser disseminadas na população, pois cerca de 30% dos casos de câncer em geral estão associados a hábitos alimentares inapropriados. Alguns componentes naturais dos alimentos, como as vitaminas (A, D e E) e minerais (selênio), também parecem desempenhar um papel protetor. Já outras substâncias geradas durante o preparo de alguns alimentos, como as aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, têm sido consideradas como componentes da dieta que poderiam aumentar o risco de câncer da próstata.

Outros fatores cujas associações com câncer da próstata foram detectadas em alguns estudos incluem o “fator de crescimento análogo à insulina” (insulin-like growth factor), consumo excessivo de álcool, tabagismo e a vasectomia. Em geral, sabe-se pouco sobre a maioria dos fatores estudados em relação ao câncer de próstata, já que os estudos epidemiológicos têm encontrado resultados inconsistentes.

## **2. Patologia**

A maior parte das neoplasias de próstata (95%) são do tipo adenocarcinoma, podendo existir ainda casos de sarcoma, carcinomas epidermóides e de células transicionais, porém muito raros. O processo destrutivo do carcinoma leva à ruptura da arquitetura normal prostática. Isso é responsável pela liberação na corrente sanguínea de uma proteína específica produzida na próstata, o antígeno prostático específico (PSA).

A disseminação pode ocorrer por invasão local, via linfática ou hematogênica. A extensão local ocorre para uretra, colo vesical, vesícula seminal e trígono vesical. A via linfática acomete as cadeias obturadora, hipogástrica, ilíaca, pré-sacra e paraaórtica. As metástases ósseas representam a forma mais comum de disseminação pela via hematogênica. Pelve, coluna lombar, fêmur e coluna torácica são predominantemente

acometidos. Os órgãos mais comumente acometidos, embora raro seja o acometimento visceral, são pulmão, fígado e as adrenais.

### **3. Quadro Clínico**

Os sintomas na fase inicial podem estar completamente ausentes, em função do acometimento mais comum ser na zona periférica da próstata. A presença de sintomas principalmente obstrutivos como: hesitação urinária, diminuição da força do jato, gotejamento pós-miccional; e irritativos: incontinência ou urgência urinária; é sugestivo de doença localmente avançada. A impotência é rara complicação, em virtude dos plexos nervosos pélvicos serem invadidos apenas em fases muito avançadas. Dores ósseas, na região lombossacra e pélvica, podem ocorrer em decorrência das metástases ósseas.

### **4. Diagnóstico**

O rastreamento do câncer de próstata é feito inicialmente pelo toque retal e pela dosagem de substâncias produzidas pela próstata como o antígeno prostático específico (PSA), realizados através de exames de rotina. A ultra-sonografia prostática trans-retal auxilia na identificação das áreas suspeitas não detectadas ao toque e tem o papel de guiar a biópsia prostática.

Somente a biópsia da próstata dá o diagnóstico de certeza do câncer da próstata, através do estudo histopatológico do tecido. O relatório anatomopatológico deve fornecer a graduação histológica do sistema de Gleason, cujo objetivo é informar sobre a provável taxa de crescimento do tumor e sua tendência à disseminação, além de ajudar na determinação do melhor tratamento para o paciente.

- Gleason de 2 a 4 – existe cerca de 25% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.
- Gleason de 5 a 7 - existe cerca de 50% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.
- Gleason de 8 a 10 - existe cerca de 75% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.

Através do toque retal, pode identificar-se uma área de consistência aumentada e pétreia que deve ser considerada suspeita. Contudo, nem toda área endurecida na próstata é câncer. Cálculos prostáticos, infarto prostático, prostatite granulomatosa e até a hiperplasia prostática benigna também podem causar endurecimento da glândula. Ao toque positivo, deve ser feita a ultrassonografia prostática trans-retal para melhor avaliação da lesão e diagnóstico diferencial. Não deve-se esquecer que o toque normal não exclui a presença de câncer, pois cerca de 20% dos cânceres se origina nas porções centrais da glândula, inacessíveis ao exame digital do reto.

A dosagem rotineira de PSA é muito controversa. Aceitam-se como valores limites normais até 4 ng/ml, porém podem existir tumores com PSA abaixo deste valor. Quando o PSA estiver acima de 10 ng/ml há indicação formal para biópsia. Para valores entre 4-10 ng/ml deve-se também levar em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total.

A ultrassonografia prostática transretal pode ser usada para orientar a biópsia da próstata. Também poder ser útil na determinação do volume prostático e para avaliar a extensão local da doença, além de esclarecer achados inconclusivos ao exame digital.

A pesquisa de metástases deve ser feita inicialmente com a cintilografia óssea. É fundamental no estadiamento do câncer da próstata,

sendo altamente sensível, porém pouco específica. É indicada em todo paciente portador de câncer da próstata com PSA > 20ng/ml e PSA entre 10-20 com graduação histológica de Gleason > 7. Os mesmos parâmetros devem ser utilizados para a pesquisa de metástases linfonodais utilizando-se métodos de imagem pélvica como o ultra-som, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética.

## **5. Screening**

Como em qualquer câncer, pode-se justificar a detecção precoce do baseado na idéia de que, quanto mais inicial o diagnóstico, maiores serão as chances de cura, além de permitir um tratamento menos agressivo e mutilante, além de diminuir os custos com tratamento de doença avançada e metastática. Contudo, a história natural deste câncer é pouco conhecida. Estudos com necropsias nos Estados Unidos mostram que uma elevada proporção de câncer da próstata histologicamente evidenciado, porém sem repercussão clínica alguma, intracapsular e de tipo bem diferenciado. Até o momento não há evidências ou conhecimento suficientes que permitam prever quais destes tumores pequenos evoluirão para câncer invasivo. Deste modo, ao detectar-se precocemente o câncer da próstata microscópico e de tipo bem diferenciado pelo rastreamento, não há dados que permitam determinar o seu prognóstico.

Diversos estudos controlados estão sendo realizados com o intuito de se determinar o papel do rastreamento populacional em câncer de próstata, seja pelo exame de toque retal ou por exames complementares como o PSA e a ultrassonografia prostática trans-retal. Atualmente, não existem evidências de que o rastreamento para o câncer da próstata reduza a mortalidade causada por esta doença.

A primeira dificuldade na avaliação da sensibilidade e especificidade na dosagem do PSA é a falta de consenso sobre o ponto de corte

ideal e clinicamente significativo, com autores propondo valores que vão de 3 a 10 ng/ml. Considerando um ponto de corte em 4,0 ng/ml, a sensibilidade estimada varia de 35% a 71% e a especificidade de 63% a 91%. Estudos que estimaram seu valor preditivo positivo apontam para valores em torno de 28%, o que significa que cerca de 72% dos pacientes com dosagem do PSA alterada são submetidos a biópsias desnecessárias. Como o antígeno dosado é produzido pelas células epiteliais da próstata e não especificamente pela célula cancerosa, a dosagem do PSA pode estar alterada em outras doenças que não o câncer, como na prostatite e na hiperplasia benigna da próstata, assim como após a ejaculação e a realização de uma cistoscopia.

O rastreamento detecta precocemente tumores que nunca seriam letais, e pode trazer complicações sérias relativas ao tratamento principalmente impotência e incontinência urinária (até 40% e 10% no fim do primeiro ano de intervenção), afetando de forma definitiva a qualidade de vida dos homens. A realização de biópsia prostática está à associada a várias complicações como prostatite, dor, hematomas, infecção urinária, hematúria e raramente septicemia. Portanto deve ser discutido abertamente com os pacientes os riscos e benefícios deste rastreamento. No entanto esta discussão é pouca realizada e os próprios meios de comunicação de massa, transmitem a idéia que o rastreamento do câncer de próstata deve ser realizado de rotina.

O INCA recomenda indicar o rastreamento oportunístico (case finding), ou seja, a sensibilização de homens com idade entre 50 e 70 anos que procuram os serviços de saúde por motivos outros que o câncer da próstata sobre a possibilidade de detecção precoce deste câncer por meio da realização dos exames do toque retal e da dosagem do PSA total, informando-os sobre as limitações, os benefícios e os riscos da detecção precoce do câncer da próstata.

## 6. Tratamento

Deve ser baseado nas comorbidades do paciente, na expectativa de vida como um todo e na possibilidade de cura de acordo com o estadiamento da doença.

### **Curativo:**

Prostatectomia Radical - consiste na retirada de toda a glândula e das vesículas seminais. Está indicada em tumores localizados, com o paciente apresentando uma expectativa de vida superior a 10 anos, com rara indicação em pacientes acima de 70 anos. Após a cirurgia, o PSA deve cair para níveis inferiores a 0,5ng/ml e após 4 semanas tornar-se indetectável. O acompanhamento deve ser trimestral no primeiro ano e semestral a partir do segundo ano. Objetiva-se assim, detectar e tratar precocemente as recidivas. Felizmente a cura é bastante provável, com taxas de sobrevida ao redor de 90% após 15 anos. Como complicações, incontinência urinária em 1 a 10% dos casos e impotência sexual em cerca de 30 a 100% dos casos, dependendo da técnica utilizada e da idade do paciente. Com o emprego cada vez mais frequente da cirurgia laparoscópica, o número de complicações inerentes ao procedimento vem diminuindo consideravelmente.

Cirurgia robótica – A primeira prostatectomia laparoscópica assistida por robô (RALP) foi realizada em Frankfurt, no ano de 2000. Hoje em dia, cerca de 70% das prostatectomias realizadas nos EUA utilizam esta técnica. Na Europa, o número ainda é menor (14%), mas crescente a cada ano. Estima-se que cada RALP acrescente um gasto de 1300 libras à cirurgia laparoscópica convencional. Não existem estudos clínicos randomizados e controlados que comparem os achados da cirurgia robótica com a cirurgia laparoscópica tradicional e com a cirurgia aberta. No entanto, várias publicações mostram níveis bastante reduzidos de complicações cirúrgicas, como por exemplo, índices de até 95% de pacientes continentemente e de 75% de pacientes com função erétil preservada ao final de um ano. Ainda, a curva de aprendizado de um cirurgião para

RALP parece ser menor do que para cirurgias abertas e para a laparoscopia tradicional, no que diz respeito aos índices de complicação, mas isso ainda carece que consenso na literatura.

Radioterapia - pode ser dividida em externa e intersticial (braquiterapia). A radioterapia externa (RXT) é uma ótima opção para o tratamento da doença localizada. Também pode ser indicada para pacientes que tenham contra-indicação de cirurgia. A dose de RXT mínima sobre a próstata deve ser de 72 Gy, respeitando-se a tolerância dos tecidos normais adjacentes. Apresenta como possíveis complicações: alterações gastrointestinais e cistite actínica. A braquiterapia intersticial permanente com sementes radioativas está indicada isoladamente nos pacientes com bom prognóstico (T1-T2a, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7) ou complementar à RXT externa para casos de pior prognóstico. Deve ser evitada nos casos de tumores volumosos ou submetidos previamente à ressecção prostática transuretral ou à prostatectomia convencional e em próstatas menores que 20 g. A braquiterapia intersticial de alta taxa de dose, em combinação com a RXT de megavoltagem também pode ser utilizada no tratamento de tumores localizados. Suas possíveis complicações são: incontinência urinária, disfunção erétil e estenose de uretra ou colovesical.

### **Paliativo:**

Nesta situação a cura é improvável e o tratamento está baseado na supressão androgênica, através da terapia hormonal ou da castração química, retirando, assim, o efeito trófico androgênico sobre as células tumorais, permitindo melhora dos sintomas como dor ósseas, anemias e obstrução urinária. Além disso, pode-se alcançar aumento da sobrevida e uma melhor qualidade de vida.

### **Tipos de supressão androgênica:**

- orquiectomia bilateral (tratamento padrão-ouro);
- análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH);

- estrógenos;
- antiandrógenos puros ou mistos (flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona).

\* Em pacientes com idade superior a 70 anos; Expectativa de vida menor que 10 anos, presença de comorbidades significativas, estadiamento clínico T1 ou T2 e Escore Gleason menor que 5 está indicada conduta expectante.

\*\* Em alguns casos a cirurgia quando contraindicada pode ser substituída pela radioterapia como alternativa no tratamento.

## **7. Complicações**

Podem ser referentes ao avanço da neoplasia, ou aos métodos de tratamento. Impotência sexual, incontinência urinária e estenoses são as complicações mais freqüentes pós prostatectomia radical. Com relação à radioterapia, as complicações agudas mais comuns são proctite, cistite, retenção urinária, diarreia, fadiga, sintomas urinários irritativos e fistulas retais; tardias como proctite crônica, estenose uretral, impotência, hematuria, diminuição da capacidade vesical, incontinência urinária, impotência, estreitamento uretral e linfedema. Por outro lado, todas as formas de terapia hormonal paliativa para o câncer de próstata apresentam inconvenientes como impotência, ginecomastia, distúrbios cardiovasculares e tromboembólicos além do alto custo da medicação.

## **8. Seguimento**

Em casos onde a conduta é a expectante, o acompanhamento é feito com PSA e toque retal seriados trimestrais e uma biópsia prostática

anual. Nos pacientes tratados cirurgicamente, este acompanhamento costuma ser feito através do exame do PSA trimestral durante o primeiro ano após o tratamento e semestral a partir do segundo ano, acompanhando valores que suscitem a presença de doença recidivante. Nos casos de radioterapia, segue-se o mesmo padrão de acompanhamento cirúrgico, acrescentando-se toque retal e atentando para o fato dos valores do PSA não se tornarem indetectáveis, mas níveis estacionários inferiores a 0,5ng/ml.

## **9. Prognóstico**

Homens com estágio clínico T1 e T2 tem altas taxas de sobrevida após 5 anos (95%) com a realização de prostatectomia total. Em paciente nos estágios T3a, a sobrevida gira em torno de 75% em 5 anos e já para os pacientes operados no estágio T3c a sobrevida fica entre 25 e 45% em cinco anos. Alguns estudos apontam que pacientes tratados com radioterapia nos estágios T1 e T2a apresentam a mesma sobrevida do que quando tratados cirurgicamente.

A média de sobrevida para pacientes com câncer de próstata metastático mesmo em uso de terapia paliativa é de 18 a 36 meses, com mortalidade de 50% em 5 anos. Nem por isso, significaria dizer que a terapia paliativa é ineficaz, pois seus maiores benefícios são justamente o controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASAS, F. et al. Evidence-based consensus recommendations to improve the quality of life in prostate cancer treatment. **Clinical Translation Oncology**, v. 12, n. 5, p. 346-55, 2010.

FERREIRA, U.; NARDI, A. C. **Urologia Prática**. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 237-247.

LOWRANCE, W. T. et al. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. **Journal of Urology**, v. 183, n. 4, p. 1366-72, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância - Conprev. **Câncer da próstata: consenso**. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

POMPEO, A. C. L. et al. **Consenso Brasileiro: Câncer de Próstata**. São Paulo, 1998.

SAUSVILLE, J.; NASLUND, M. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: an overview for primary care physicians. **International Journal of Clinical Practice**, v. 64, p. 1740–1745, 2010.

# Sarcoma de partes moles

José Carlos Santos Junior

## 1. Introdução

O termo sarcoma de partes moles (SPM) representa um conjunto de neoplasias malignas de caráter heterogêneo, uma vez que contempla uma grande variedade de padrões morfológicos de linhagem mesenquimal extra-esquelética. É responsável por cerca de 1% das neoplasias malignas em adultos. Os locais mais comumente atingidos por esse tipo de câncer são as extremidades, seguidos, em ordem decrescente de frequência pela cavidade abdominal, retroperitônio, tórax, cabeça e pescoço. Essa apresentação polimórfica acaba por dificultar a obtenção de informações consistentes que norteiem a história natural, prognóstico e tratamento dessa doença.

Vários fatores prognósticos podem ser utilizados para se estimar a evolução desse tipo de neoplasia, como por exemplo, o tamanho, a profundidade, o grau de malignidade histológico e a presença de metástases linfonodais ou à distância, que são os parâmetros utilizados para a composição do estadiamento preconizado pelo sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC). Além desses, outros fatores como a idade, o tipo histológico e a presença de margens comprometidas também podem influenciar a um melhor ou pior prognóstico.

## 2. Epidemiologia

Os SPMs são tumores raros. Estima-se que o número anual no Brasil fique em torno de 5.000 casos. O fato de serem tumores raros dificulta bastante o conhecimento geral dos médicos sobre o assunto. Isso não apenas facilita o atraso no seu diagnóstico precoce como também leva a condutas inapropriadas. Esse conjunto é responsável por atrapalhar na taxa de cura, sobrevida e até mesmo na qualidade de vida desses pacientes.

Os estudos mostram não ter uma diferença estatística entre os sexos ou um pequeno número maior de homens acometidos em relação as mulheres: 53,4%/46,6% (Quadro 1). Sem influência racial e incidência em todas as regiões do corpo, embora exista uma nítida predominância nas extremidades e, entre estas, nos membros inferiores (37,4%), assim como mostra um estudo realizado no Hospital Araújo Jorge em Goiânia (GO) avaliando 215 pacientes admitidos com o diagnóstico de SPM no período de 1996 a 2000. Os tumores de alto grau somaram 131 pacientes (60,9%) e 84 (39,1%) foram classificados como de baixo grau.

Quadro 1: Características de 131 pacientes com sarcomas de alto grau.

<b>Características</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	70	(53,4)
Feminino	61	(46,6)
<b>Localização</b>		
Membro inferior	49	(37,4)
Visceral	20	(15,3)
Retroperitônio	16	(12,2)
Parede torácica	12	(9,2)
Membro superior	12	(9,2)

Cabeça/Pescoço	9	(6,9)
Parede abdominal	1	(0,8)
<b>Metástases</b>	<b>32</b>	<b>(24,4)</b>
<b>Linfonodos comprometidos</b>	<b>11</b>	<b>(8,4)</b>

Fonte: Manoel et al. Rev. Col. Bras. Cir. Vol. 35 - Nº 2, Mar. / Abr. 2008

### 3. Diagnóstico

Como acontece na investigação dos cânceres em geral, para o diagnóstico de SPM é indispensável colher uma boa história clínica, exame físico minucioso, exames complementares e, finalmente, uma biópsia com exame anátomo-patológico. A etiologia é desconhecida. Esses tumores incidem em todas as idades e é o quinto tumor maligno mais freqüente em crianças, superado apenas pelas leucemias, tumores do sistema nervoso central, linfomas e neuroblastoma.

A literatura diz que a principal via de disseminação é a hematológica, com metástases para os pulmões, o que representa fator de mau prognóstico. A via linfática é rara e ocorre mais em tumores de alto grau de malignidade e em tipos histológicos mais específicos como sarcoma epitelióide, rabdomyosarcoma embrionário e angiossarcoma.

A sintomatologia é variada devido ao grande número de variedades histológicas. A principal manifestação clínica referida é a queixa de tumor com ou sem dor. Algumas características podem sugerir o diagnóstico de SPM como a presença de um abaulamento sob a pele e à medida que o tumor cresce esta se distende, adelgaça-se e torna-se lisa e brilhante. Com a progressão, devido a fenômenos compressivos ou invasão direta pelo tumor, a pele sofre necrose seguida de ulceração (Figura 1). O exame físico deve ser o mais completo possível e o exame locorregional é importante para verificar a relação deste com a pele, localização, tamanho, superficial, se acima da fáscia, ou profundo,

se abaixo desta. Alguns tumores são superficiais desde o início como o dermatofibrossarcoma e o sarcoma de Kaposi.

Os SPMs caracterizam-se por apresentarem uma falsa cápsula, através da qual as células permeiam e infiltram os tecidos normais adjacentes. Esta nada mais é do que uma reação inflamatória peritumoral, cujo conhecimento é importante no planejamento de uma cirurgia, quando necessária.

A determinação do grau de malignidade é o fator mais relevante do estudo anátomo-patológico para o planejamento terapêutico, o qual é baseado na celularidade, na quantidade de estroma e necrose presentes, na qualidade da maturação tecidual e no índice mitótico. O tipo histológico tem papel secundário, apesar de alguns deles já determinarem o grau de malignidade.

O advento de técnicas diagnósticas mais sofisticadas, como a imunohistoquímica, a citogenética e a microscopia eletrônica obrigam uma revisão constante e modificações da classificação, exigindo do patologista geral uma atualização sobre o tema. O quadro 2 exemplifica alguns tipos histológicos de sarcomas de partes moles.



Figura 1: Sarcoma sinovial do pé.

Quadro 2: Exemplos de tipos histológicos de Sarcoma de partes moles.

<b>Tumores fibrosos</b>
<b>Intermediarios</b>
Fibromatose do adulto
Superficial (incluindo palmar, plantar, peniana e knuckle pads)
Fibrossarcoma infantil
<b>Malignos</b>
Fibrossarcoma do adulto
<b>Tumores fibro-histiocíticos</b>
<b>Intermediarios</b>
Fibroxiantoma atípico
Dermatofibrossarcoma protuberante (incluindo a forma pigmentada de Bednar)
Fibroblastoma de células gigantes
Fibro-histiocitoma angiomatoide
Tumores fibro-histiocíticos plexiformes
Tumor de células gigantes de baixo potencial de malignidade
<b>Malignos</b>
Fibro-histiocitoma maligno
<b>Tumores lipomatosos</b>
<b>Intermediários</b>
Lipoma atípico (lipossarcoma bem diferenciado superficial/tumor lipomatoso atípico)
<b>Malignos</b>
Lipossarcoma bem diferenciado
Lipossarcoma mixoide – células redondas
Lipossarcoma pleomórfico
Lipossarcoma desdiferenciado
<b>Tumores de músculo liso</b>
<b>Malignos</b>

Leiomiossarcoma
<b>Tumor de músculo esquelético</b>
<b>Maligno</b>
Rabdomiossarcoma
<b>Tumores de vasos sanguíneos e linfoides</b>
<b>Intermediários</b>
Hemangioendotelioma
<b>Malignos</b>
Angiossarcoma
Sarcoma de Kaposi
<b>Tumores perivasculares</b>
<b>Malignos</b>
Tumor glomico maligno
Hemangiopericitoma maligno/tumor fibroso solitário maligno
<b>Tumores de bainha neural periférica</b>
<b>Malignos</b>
Tumor maligno de bainha perineural (TMBNP)
<b>Tumor neuroectodermico primitivo (TNEP) e lesões relacionadas</b>
<b>Malignos</b>
Neuroblastoma
Ganglioneuroblastoma
Sarcoma de Ewing extra-osseo/tumor neuroectodermico primitivo
<b>Tumores paraganglionares</b>
<b>Maligno</b>
Paraganglioma maligno
<b>Tumores ósseos e cartilaginosos extra-esqueléticos</b>
<b>Malignos</b>
Condrossarcoma
Osteossarcoma extra-esqueletico
<b>Tumores miscelânea</b>
<b>Malignos</b>

Sarcoma sinovial
Sarcoma alveolar de partes moles
Sarcoma epitelióide
Tumor desmoplásico de células redondas pequenas
Tumor rabdoide extra-renal maligno

Fonte: Adaptado de: Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 4th ed. St Louis: Mosby; 2001, p. 7-8.

## 4. Estadiamento

O estadiamento é imprescindível para avaliação da extensão da doença, saber se esta se restringe ao local da tumoração, se compromete estruturas adjacentes ou mesmo à distância. No estadiamento dos SPMs é fundamental considerar a história natural da doença, o exame físico, os exames complementares e o exame histopatológico com o grau de malignidade.

Nesse tipo de neoplasia, até pelo pouco conhecimento que se possui sobre ela, os exames complementares são fundamentais para avaliação do tumor primário, bem como de suas possíveis metástases, e fundamentais no estadiamento e, por consequência, no planejamento terapêutico. Dentre os métodos mais utilizados, destacam-se a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, os quais podem fornecer o tamanho do tumor, sua localização e relação com o grupo muscular regional, além de delineá-lo em relação ao osso e ao feixe vaso-nervoso principal, com uma pequena vantagem para a ressonância, que oferece uma quantidade maior de detalhes.

A avaliação pulmonar é fundamental, uma vez que é o principal sítio de metástases. Como na maioria das vezes as metástases pulmonares são silenciosas do ponto de vista sintomatológico, a tomografia computadorizada de tórax, método mais sensível para detectá-las, é obrigatória na sua investigação mesmo na ausência de sintomas.

O estadiamento mais usado é o sistema TNMG, adotado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Esse sistema baseia-se na determinação de quatro componentes para descrever a extensão anômica da doença e seu grau de malignidade:

- T: tamanho do tumor primário
- N: presença ou ausência de linfonodos regionais
- M: presença ou ausência de metástases à distância
- G: grau de malignidade histológica

Combinações dos componentes T, N, M e G são agrupados para definir a extensão crescente do tumor em quatro estádios (Quadros 3 e 4).

Quadro 3: Estadiamento dos SPMs pelo sistema TNMG

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
Tx	Tumor primário que não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor com 5 cm ou menos na sua maior dimensão
T1a	Tumor superficial
T1b	Tumor profundo
T2	Tumor com mais de 5cm na sua maior dimensão
T2a	Tumor superficial
T2b	Tumor profundo
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
NX	Linfonodos regionais que não podem ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase em linfonodo regional

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
MX	Presença de metástases à distância não pode ser avaliada
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância
GRAU DE DIFERENCIAÇÃO (G)	
G0	Grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3-4	Pouco diferenciado/ indiferenciado

Quadro 4: Estádios do sarcoma de partes moles.

AGRUPAMENTO POR ESTÁDIOS				
Estádio IA	G1,2 G1,2	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
Estádio IB	G1,2	T2a	N0	M0
Estádio IIA	G1,2	T2b	N0	M0
Estádio IIB	G3,4 G3,4	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
Estádio IIC	G3,4	T2a	N0	M0

Estádio III	G3,4	T2b	N0	M0
Estádio IV	Qual- quer G	Qual- quer T	N1	M0
Qualquer metástase	Qual- quer G	Qual- quer T	Qualquer N	M1

Fonte: Lopes A. Sarcoma de partes moles. Rio de Janeiro: MEDSI;2002.p.393

A classificação da UICC de 1997 adicionou o fato de o tumor ser superficial ou profundo, além dos quatro fatores (TNMG), pelo fato dos tumores superficiais apresentarem melhor prognóstico que os tumores profundos.

## 5. Fatores prognósticos

Por se tratarem de neoplasias raras, os SPMs têm a determinação de fatores prognósticos dificultada. A maioria dos estudos publicados em busca desse objetivo contém um número relativamente pequeno de pacientes, e, portanto, um valor limitado, inclusive pela grande variedade de apresentação dessa neoplasia. Uma análise multivariada de 1.041 pacientes com SPM de extremidades foi publicada pelo grupo do Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Segundo esse estudo, os fatores relacionados com pior prognóstico e recidiva local foram: doença recorrente na apresentação, idade superior a 50 anos, margens cirúrgicas microscopicamente positivas e subtipos histológicos de fibrossarcoma e tumor maligno dos nervos periféricos. Consideram-se fatores prognósticos adversos: tumores de grande tamanho, alto grau, localização profunda, recorrente, leiomiossarcoma e histologia que não lipossarcoma.

## 6. Tratamento

Como conseqüência às poucas informações consolidadas a respeito de SPM, procura-se ainda resultados mais satisfatórios quanto ao seu tratamento, o qual se baseia no bom senso ao manejo de cada caso, diante de como a doença se apresenta, as condições clínicas do paciente e sua idade à princípio. Por exemplo, pacientes com tumores de baixo grau, tamanho inferior a 5 cm e passíveis de ressecção têm excelente chance de controle local da neoplasia e podem atingir altas taxas de cura. Já pacientes com sarcoma de alto grau que não atingem controle local com cirurgia adequada e radioterapia apresentam altas taxas de metástases à distância, o que implica em sobrevida menor.

Atualmente, em pacientes com tumores maiores que 10 cm e de alto grau as taxas de controle local e preservação do membro são altas, no entanto mais de 50% desses pacientes desenvolvem metástases à distância. Para esse grupo de pacientes a quimioterapia sistêmica adjuvante ou neo-adjuvante pode ser benéfica.

Os pacientes devem ser avaliados e classificados de acordo com a ressecabilidade cirúrgica, levando-se em conta para isso a condição clínica do paciente, localização do tumor, relação com feixe vasculo-nervoso e osso e relação com órgão e estruturas adjacentes. Os passíveis de ressecção são submetidos à cirurgia. Tumores de baixo grau geralmente não recebem tratamento complementar. Para os tumores de alto grau pode-se associar a radioterapia adjuvante (teleterapia e/ou braquiterapia) e quimioterapia, recomendada para pacientes com menos de 50 anos de idade.

Pacientes que apresentem tumores não ressecáveis de forma adequada, ou seja, sem margens cirúrgicas adequadas, podem receber radio- e/ou quimioterapia neoadjuvante. Após isso, o paciente é submetido à cirurgia. Naqueles que tiveram ressecção marginal ina-

dequada ou duvidosa depois do procedimento cirúrgico podem ainda receber tratamento adjuvante com radio- e/ou quimioterapia (pacientes de alto grau e menos de 50 anos de idade). Os medicamentos empregados são a doxorrubicina, na quimioterapia neoadjuvante, e a ifosfamida, doxorrubicina e dacarbazina na quimioterapia adjuvante.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FLEURY, L. F. F. Jr.; SANCHES, J.A. Jr. Primary cutaneous sarcomas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 3, p. 207-21, 2006.

LOPES, A. **Sarcoma de partes moles**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 393.

TEIXEIRA, L. E. M. et al. Local recurrence in soft tissue sarcoma: prognostic factors. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 36, n. 5, p. 377-381, 2009.

TEIXEIRA, L.E.M. et al. Prognosis factors in the development of metastases in soft tissue sarcomas. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 43, n. 5, p. 167-74, 2008.

## **Parte II**

# **Abordagem terapêutica em oncologia**

## Capítulo 13

# Princípios de Cirurgia Oncológica

César Martins Cortez Vilar  
Ítalo Machado Martins

### 1. Histórico

A primeira ressecção tumoral eletiva foi realizada em 1809 pelo cirurgião americano Ephraim McDowell. Ele removeu um tumor ovariano de 10kg de uma paciente, que viveu 30 anos após a ressecção do tumor. O trabalho de McDowell incluiu mais 12 ressecções ovarianas e levantou um grande interesse para a cirurgia eletiva para pacientes com câncer. Além disso, representou um marco decisivo no início da cirurgia abdominal, pois até aquela época a abertura da cavidade abdominal era tida como incompatível com a vida.

No início, os cirurgiões tratavam o câncer o mais conservadoramente possível, procurando remover apenas a lesão. Naturalmente, isto levava a altas taxas de recidivas locais. Somente no final do século 19, os cirurgiões começaram a realizar ressecções em bloco e amputações para tratar pacientes com lesões malignas. Destes, destacamos Albert Billroth (primeira gastrectomia em 1850, laringectomia e esofagectomia), Theodore Kocher (tireoidectomia, 1880), William Halsted (mastectomia de Halsted, 1883), E. Wertheim (cirurgia de Wertheim – histerectomia radical, 1906), W. Ernest Miles (ressecção abdominoperineal do reto, 1908) e A.O. Whipple (pancreatoduodenectomia, 1935).

William Stewart Halsted, professor de cirurgia na Johns Hopkins University, desenvolveu a mastectomia radical durante as últimas décadas do século XIX. O seu trabalho baseou-se em parte no de W.

Sampson Handley, um cirurgião londrino que acreditava que o câncer se disseminava invadindo tecidos vizinhos por sua alta taxa de crescimento.

Halsted não acreditava que o câncer usualmente se espalhasse pela corrente sanguínea. Ele acreditava que a remoção adequada do câncer poderia ser curativa e se o câncer aparecesse tardiamente em outro lugar, seria por um novo processo. Esta crença o levou a desenvolver a mastectomia radical para o câncer de mama. Isto se tornou a base da cirurgia oncológica por quase um século até ser substituída pelo trabalho dos cirurgiões modernos (Umberto Veronesi – Itália 1981) através de ensaios clínicos na década de 80. Embora estas técnicas rendessem bons resultados, os procedimentos eram mutilantes, trazendo muitas comorbidades para os pacientes.

Atualmente, com o surgimento de outras formas de tratamento do câncer –(radioterapia, quimioterapia, endocrinoterapia e a imunoterapia) – e com o desenvolvimento dos métodos propedêuticos, que têm aumentado o diagnóstico precoce, a cirurgia oncológica tornou-se, na maioria das vezes, menos radical. Entretanto, ainda é uma das armas principais na abordagem terapêutica dos tumores malignos. Como a cirurgia está crescendo combinada a outras modalidades terapêuticas, é essencial que muitos pacientes com neoplasias sólidas tenham o tratamento planejado por uma equipe multidisciplinar, que incluem radioterapeutas e oncologistas clínicos bem como o cirurgião oncológico. O cirurgião oncológico atualmente deve ser capaz de coordenar e integrar esforços com toda a equipe oncológica, possuindo papel chave na indicação do tratamento ao paciente com câncer.

A cirurgia oncológica, atualmente, é realizada por diversos motivos: cirurgia profilática, diagnóstica, curativa, paliativa, citorrredutora, endocrinocirurgia, reconstrutiva e para estadiamento.

## **2. Cirurgia profilática**

A cirurgia profilática é realizada com o objetivo de se remover tecido pré-maligno na tentativa de impedir que células com potencial de malignidade transformem-se em uma neoplasia maligna. Nestas situações, é imperativo que o cirurgião oncológico tenha ciência das indicações, limitações e das implicações éticas sobre o aconselhamento genético, sendo o responsável em alertar os outros membros da família sobre os riscos e a necessidade da realização de testes diagnósticos. A cirurgia profilática pode ser realizada de diversas formas.

### **2.1 Retirada completa de um órgão**

A retirada completa de um órgão deve ser realizada quando o paciente apresenta uma condição intrínseca que o torna extremamente susceptível ao desenvolvimento de uma neoplasia. Um exemplo é o que ocorre nos cânceres de mama. Pacientes jovens que apresentem uma história familiar de câncer de mama com mutação no seu DNA (BRCA1, BRCA2) tem um elevado risco de desenvolvimento de um câncer de mama. Deve ser oferecida à paciente a alternativa de mastectomia redutora de risco (“mastectomia profilática”) com reconstrução imediata geralmente utilizando-se próteses de silicone submuscular. As mulheres com mutações do BRCA1 apresentam 87% de chance de desenvolver carcinoma de mama ainda 65% de chance de desenvolver um segundo carcinoma mamário se viverem até 70 anos. As mulheres que apresentam mutação do BRCA2 possuem cerca de 85% de chance de desenvolverem um carcinoma de mama durante sua vida. Estudos mostram uma redução da ordem de 90% na ocorrência de câncer de mama em pacientes com mutação no gene BRCA e que realizaram a mastectomia profilática.

## **2.2 Extirpação de lesões pré-malignas**

A extirpação de lesões pré-malignas é muito utilizada, por exemplo, nas hiperplasias atípicas do parênquima mamário, nas neoplasias intra-epiteliais cervicais do colo do útero, nas leucoplasias, na papilomatose intraductal da mama, na polipose intestinal familiar. Nesta condição, o paciente que apresentar predisposição genética para múltiplos pólipos do cólon e não for submetido à cirurgia terá 25% de chance de apresentar câncer colorretal aos 40 anos e 100% até os 70 anos. Portanto, é aconselhável que todos os pacientes portadores do gene mutante para polipose familiar (gene APC) submetam-se a uma colectomia profilática após a segunda década de vida. Aproximadamente 40% dos pacientes com colite ulcerativa que apresentam envolvimento de todo o cólon irão morrer de câncer se sobreviverem à colite ulcerativa. A colectomia é indicada para pacientes com colite ulcerativa somente se a cronicidade da doença estiver bem estabelecida.

## **3. Cirurgia Diagnóstica**

A cirurgia diagnóstica retira amostras teciduais para realização de um diagnóstico histopatológico, identificando o tipo de neoplasia, o grau e estágio, sendo fundamental para o planejamento terapêutico. O diagnóstico histopatológico pode ser realizado antes do procedimento cirúrgico definitivo ou, como, em outras situações o exame histopatológico e a cirurgia são realizados no mesmo tempo cirúrgico.

A biópsia é um procedimento realizado para remover uma amostra de tecido suspeito de malignidade para análise diagnóstica. A remoção de tecido suspeito pode ser fácil se o mesmo estiver próximo à superfície ou no interior de órgãos que podem ser examinados por um endoscópio. Entretanto, tumores mais profundos podem atingir um tamanho maior antes de provocarem qualquer sintomatologia. Dessa forma, técnicas de imagem como a ultrassonografia (US), tomografia

computadorizada (TC) e ressonância magnética passam a ser úteis na localização da lesão durante a biópsia. Entretanto, as técnicas de biópsia por imagem não se aplicam a todos os pacientes, sendo necessária às vezes uma exploração cirúrgica para um diagnóstico histológico preciso.

Existem várias formas de se obter amostras teciduais para análise diagnóstica: biópsias por agulha, as biópsias abertas (incisionais e excisionais), as biópsias endoscópicas (gastroesofagoscopia, broncoscopia, laringoscopia, colonoscopia e cistoscopia), as videocirurgias (laparoscopia, toracoscopia, ou mediastinoscopia) e as biópsias por exploração cirúrgica aberta (laparotomia, toracotomia, mediastinotomia e craneotomias).

### **3.1 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)**

A punção por agulha fina utiliza uma agulha muito fina anexada a uma seringa para retirar uma pequena quantidade de células do tumor (citopunção). Se o tumor não pode ser sentido próximo a superfície do corpo, a agulha pode ser guiada até o tumor pela visualização por uma técnica de imagem como ultra-som ou tomografia computadorizada. A sua principal vantagem é que não requer uma incisão cirúrgica. Uma desvantagem é que, em alguns casos a agulha não consegue remover tecido suficiente para um diagnóstico citológico definitivo, necessitando então de um procedimento mais invasivo de biópsia. Além disso, características como o tamanho, consistência do tumor e qualidade das células influenciam no resultado do exame, aumentando a incidência de falsos negativos.

### **3.2 Biópsia por agulha grossa**

Este é um tipo de biópsia que utiliza uma agulha um pouco maior, retirando fragmentos de tecidos intactos (diagnóstico histológico), sen-

do útil para biópsias de massas subcutâneas, musculares, bem como de alguns órgãos internos, como o fígado, rins e pâncreas, se guiada por exame de imagens como US e TC. Trata-se de um método extremamente vantajoso, uma vez que usualmente consegue coletar tecido suficiente para um diagnóstico preciso sem causar grandes distúrbios nos tecidos. Entretanto, se a lesão tumoral for pequena há um risco elevado de insucesso na obtenção da amostra tecidual, conseqüentemente o cirurgião deve estar ciente que um resultado histopatológico negativo para malignidade não significa ausência de neoplasia, devendo encarar com ceticismo este resultado se incoerente com a apresentação clínica, necessitando-se, portanto, de seguimento com biópsia incisional ou excisional.

### **3.3 Biópsias incisionais e excisionais (Biópsias abertas)**

As biópsias denominadas “abertas” são realizadas nos casos onde os procedimentos por agulha não esclareceram o diagnóstico ou quando não havia indicação para sua realização. Estes procedimentos envolvem uma incisão cirúrgica na pele para a remoção completa do tumor com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico (biópsia excisional), em caso de tumores menores que podem ser retirados por completo, ou para a retirada de uma pequena parte do tumor (biópsia incisional), em caso de tumores maiores. Elas podem freqüentemente ser realizadas com anestesia local ou regional.

A biópsia excisional está indicada para tumores pequenos (2 - 3 cm de diâmetro), que podem ser retirados por completo e que não irá interferir em uma subseqüente incisão maior que possa ser requerida para controle local definitivo. Entretanto, este método está contra-indicado em tumores maiores, uma vez, que a realização desse procedimento pode levar a disseminação de células tumorais pelo campo cirúrgico. Por este motivo, a biópsia excisional está usualmente contra indicada para sarcomas ósseos e de partes moles, sendo muito útil para carcinomas superficiais de células escamosas, carcinoma basocelular,

melanomas, lesões polipóides do cólon, nódulos mamários e pequenas lesões de pele.

A biópsia incisional envolve a remoção de uma pequena parte do tumor. Biópsias incisionais podem ser realizadas por exames endoscópicos, sucção ou curetagem do endométrio, bem como uma biópsia por laparoscopia.

### **3.4 Endoscopia**

Garganta (faringoscopia); - Laringe (Laringoscopia); - Esôfago (Esofagoscopia); - Estômago (Gastrosocopia); - Intestino delgado (Duodenoscopia); - Cólon (Colonoscopia ou Retossigmoidoscopia); - Bexiga urinária (Cistoscopia); - Árvore respiratória (Broncosocopia).

- Os procedimentos endoscópicos apresentam uma série de vantagens:
  - Pode-se visualizar diretamente a massa e ter uma idéia da sua localização e tamanho;
  - A biópsia pode ser realizada através do endoscópio;
  - Usualmente não requer uma incisão cirúrgica ou anestesia geral.

### **3.5 Laparoscopia, Toracoscopia e Mediastinoscopia**

A videolaparoscopia é similar à endoscopia, mas requer uma pequena incisão realizada na parede abdominal. Um pequeno tubo chamado de laparoscópio é inserido através da incisão dentro do abdômen para procurar por possíveis áreas de câncer que possam sofrer biópsia. Quando este tipo de procedimento é realizado no tórax é denominado toracoscopia ou mediastinoscopia.

### **3.6 Exploração Cirúrgica Aberta (Laparotomia, Toracotomia e Mediastinotomia)**

Quando exames menos invasivos não conseguem fornecer informação suficiente sobre uma área suspeita no abdômen, uma laparotomia pode providenciar uma resposta. Neste procedimento, é feito uma incisão permitindo com que o cirurgião visualize diretamente a área em questão. A localização e tamanho da área envolvida e qualquer área ao redor pode ser avaliada, e, uma biópsia pode ser realizada, se necessário. Por causa disso, trata-se de um importante procedimento cirúrgico que requer anestesia geral. Uma cirurgia similar que envolve o tórax é chamada de toracotomia ou mediastinotomia. Felizmente, este procedimento é cada vez menos necessário para estabelecer o diagnóstico de câncer.

## **4. Cirurgia para Estadiamento**

Na maioria dos casos, a abordagem cirúrgica se faz necessária para o correto estadiamento de uma neoplasia maligna. Muitas classificações utilizam como parâmetro a invasão de camadas histológicas específicas pelo tecido tumoral, bem como o grau de diferenciação do tumor e o número exato de linfonodos acometidos, informações que só podem ser adquiridas mediante cirurgia. Neste intuito, o estadiamento pode ser feito ainda durante a cirurgia e, a partir disso, ditar a conduta subsequente que pode ser, inclusive, ampliar para uma cirurgia mais radical ou partir para um tratamento adjuvante.

## **5. Cirurgia curativa**

A cirurgia oncológica com finalidade curativa remove o tumor quando este está confinado a uma determinada área – (doença localizada). É realizada quando se espera retirar toda a doença macroscópica. Pode ser usada isoladamente ou acompanhada de radioterapia e/ou quimioterapia e hormonioterapia, as quais podem vir antes ou depois da cirurgia. Mesmo isoladamente, a cirurgia pode curar o paciente, desde que não existam células malignas em outras partes de seu organismo ou que estas sejam totalmente destruídas pelo sistema imunológico. O planejamento cirúrgico deve incluir todos os cuidados referentes aos princípios gerais da cirurgia e ao preparo do paciente e seus familiares sobre as alterações fisiológicas e/ou mutilações que poderão advir do tratamento. O exame anatomopatológico intra-operatório é fundamental em vários tipos de tumores para confirmar a presença de margens livres, que sabidamente está associado a menores índices de recidivas locais.

### **5.1 Princípios da cirurgia oncológica**

Existem cuidados que são clássicos para o bom prognóstico de uma cirurgia oncológica:

1. incisão cirúrgica ampla e adequada;
2. realização de inventário minucioso de cavidades;
3. laqueação das veias antes das artérias;
4. dissecação centrípeta da peça operatória;
5. isolamento do tumor com compressas;
6. manuseio cuidadoso da área afetada;
7. cuidados para não se cortar o tecido tumoral;
8. remoção tumoral com margem de segurança;

9. ressecção em bloco do tumor primário e das cadeias linfáticas, quando indicada;
10. marcação com cliques metálicos no leito cirúrgico, para demarcar o leito operatório para radioterapia adjuvante se for necessário;

A margem de segurança, na cirurgia oncológica varia de acordo com a localização e o tipo histológico do tumor. Ao contrário do tumor benigno, cuja margem de segurança é o seu limite macroscópico, o câncer, pelo seu caráter de invasão microscópica, exige ressecção mais ampla. É recomendado, portanto, que sempre se faça exame de congelação das margens cirúrgicas da ressecção tumoral. É importante que o cirurgião envie ao patologista as margens cirúrgicas identificadas de modo adequado. Um desenho esquemático dos pontos críticos em muito facilita o trabalho do patologista. O limite final de uma ressecção não deve ser restrito ao seguimento ou órgão ressecado. Deve-se imaginar que o câncer esteja dentro de um cubo e que todas as margens (laterais, ântero-posterior e súpero-inferior) precisam ser estudadas histologicamente. Outro aspecto importante é o envio da peça em recipiente adequado. A peça retorcida dificulta bastante uma correta identificação das relações anatômicas. O formol deve cobrir todo o material para evitar autólise de tecido.

Na cirurgia radical, além de os preceitos de cirurgia curativa serem atingidos, é acrescida a ressecção concomitante de órgãos ou regiões contíguas ou contínuas. Além da margem cirúrgica mais ampla, é realizada usualmente linfonodectomia de pelo menos uma estação (cadeia) linfonodal negativa de comprometimento neoplásico, além da(s) cadeia(s) linfonodal(is) primariamente em risco de comprometimento.

## **6. Cirurgia paliativa**

A cirurgia paliativa não intenciona a cura do câncer sendo utilizada apenas para tratar complicações da doença avançada, que põem em risco a vida do paciente ou que comprometem a sua qualidade de vida, uma vez que a doença já se encontra disseminada. Como exemplo de tratamento paliativo, podemos citar a remoção de lesões que provocam obstrução e compressão, ou derivações com finalidade descompressiva; o desvio de trânsito aéreo, digestivo e urinário; o controle de hemorragias e perfurações; alívio cirúrgico de ascite; cirurgias com finalidade higiênica, retirando lesões de difícil convivência por causa do seu aspecto, odor, sangramento, dor e infecção incontrolável; intervenções neurocirúrgicas para alívio da dor; fixação de fraturas patológicas.

## **7. Cirurgia citorredutora**

A cirurgia citorredutora é utilizada quando a remoção completa de um tumor causaria muito dano a um órgão ou áreas circunvizinhas. Nesse caso, o cirurgião oncológico retira a maior quantidade de massa tumoral possível. Esta ressecção parcial melhora a resposta a outras modalidades de tratamento como quimioterapia e/ou radioterapia, e estes devem ser utilizados após o tratamento cirúrgico na tentativa de eliminar as células neoplásicas residuais. A cirurgia citorredutora é comumente realizada em câncer de ovário e quanto menor a quantidade de doença macroscópica residual melhor é o prognóstico da paciente. Pacientes com câncer de ovário com citorredução ótima (implantes residuais macroscópicos menores que 2 cm) tem melhor prognóstico que aquelas com doença maior que dois centímetros. Atualmente, em pacientes selecionadas com câncer de ovário avançado, mesotelioma, câncer colorretal, pseudomixoma peritoneal, câncer gástrico, câncer de endométrio, ascite e sarcomas retroperitoneais podem se beneficiar de um procedimento chamado quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

em que se perfunde a cavidade peritoneal após término da cirurgia com quimioterápicos a 42 graus durante uma hora. Este procedimento está associado a uma alta taxa de morbidade, no entanto, pode representar a única chance de cura para estes pacientes com tumores avançados restritos à cavidade peritoneal.

## **8. Endocrinocirurgia**

A endocrinocirurgia (endocrinoterapia ablativa) é um procedimento cirúrgico que pode ser realizado como complementação terapêutica nos tumores hormoniodependentes, como câncer da mama e da próstata. Estas cirurgias compreendem a ooforectomia, orquiectomia, adrenalectomia e hipofisectomia. Atualmente, com o progresso da endocrinoterapia aditiva (antiestrógenos sintéticos, acetato de megestrol, antiandrógenos sintéticos e análogos do LH-RH), este tipo de cirurgia é realizada com menor frequência. No entanto, a ooforectomia é uma boa opção em pacientes com câncer de mama na pré-menopausa principalmente em países em que os recursos financeiros são escassos para manter o tratamento medicamentoso que é caro.

## **9. Cirurgia de Suporte**

A cirurgia de suporte, bem como a cirurgia paliativa, não objetiva a cura da neoplasia, diferindo desta apenas pelo fato de auxiliar outros tipos de tratamentos oncológicos. Pode-se citar como exemplo a inserção de catéteres, que servem como acesso para a quimioterapia, nutrição parenteral, infusões contínuas ou para a retirada de san-

que. O implante de cateter venoso “Port Cath” é de suma importância para criação de uma via de acesso permanente para introdução de substâncias hipertônicas, principalmente os quimioterápicos, uma vez que a infusão de constantes ciclos de quimioterapia antineoplásica com drogas irritantes do endotélio vascular acabam levando a uma fibroesclerose do sistema vascular periférico, impedindo, dessa forma, a continuação do tratamento. Para estes casos, foram desenvolvidos os sistemas totalmente implantáveis, em titânio ou inteiramente em polissulfona, que são colocados de maneira subcutânea na parede torácica, conectados a um cateter radiopaco que chega ao sistema venoso central (veia cava) através da veia jugular externa, cefálica, subclávia, jugular interna ou safena magna. O acesso ao sistema é feito através de uma punção, na pele do paciente, com uma agulha especial (“Huber Point”), que preserva a integridade do sistema, permitindo, em média, até 2.000 punções. Desta forma, os cateteres totalmente implantáveis vêm provando ser uma solução para diversos problemas ocasionados por infusões contínuas, coletas de sangue, nutrição parenteral e quimioterapia de longa duração.

## **10. Cirurgia reconstrutiva**

A cirurgia reconstrutiva é realizada para restaurar a aparência ou função de uma parte do corpo após uma cirurgia primária, com intenção curativa ou paliativa. Pode-se citar como exemplo, o uso enxertos ósseos, tissulares e próteses depois de uma cirurgia para câncer na cavidade oral ou a realização de reconstrução mamária após mastectomia. A cirurgia reconstrutiva da mama é uma das mais realizadas e as principais técnicas são: retalhos locais, prótese, retalho de grande dorsal, retalho do músculo reto abdominal com ou sem microcirurgia.

## 11. Linfonodo Sentinela

O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a receber as células neoplásicas regionalmente em tumores sólidos e representa o status linfonodal regional. Portanto, sendo o linfonodo sentinela negativo, os demais linfonodos da cadeia linfática a que ele pertence também serão negativos. A taxa de falso negativo tem sido baixo na literatura, geralmente inferior a 5%. A pesquisa do linfonodo sentinela pode ser realizado pela injeção de corantes em torno do tumor (azul patente) e também de substâncias radioativas (tecnécio). No momento da cirurgia, os linfonodos corados e ou quentes (que captaram a substância radioativa) são retirados e se os mesmos são negativos não se realiza linfonodectomia radical. A linfonodectomia radical está associado a um alto índice de morbidade: lesão nervosa, linfedema, erisipela de repetição, infecção, linfocistos e outras complicações.

A substância radioativa mais utilizada tem sido o tecnécio agregado a uma macromolécula (globulina ou dextran) que não passam pela rede linfática do primeiro linfonodo (linfonodo sentinela). É injetado geralmente na véspera da cirurgia, em torno do tumor, realiza-se uma cintilografia para identificá-lo. Durante o ato cirúrgico, um equipamento que conta radiações (gama probe) é utilizado para identificação do linfonodo “quente”. O equipamento emite um sinal sonoro, retira-se o linfonodo e em seguida um exame anatomopatológico de congelação é realizado.

Atualmente a técnica de linfonodo sentinela é padrão em melanoma, câncer de mama e câncer de vulva. As evidências apontam que esta técnica também torna-se padrão em câncer do colo uterino, câncer de pênis, câncer de cabeça e pescoço e em muitos outros tumores.

## **12. Importância prognóstica determinada pela formação do cirurgião**

A formação atual de um cirurgião oncológico no Brasil envolve cinco ou seis anos de residência médica. O mesmo torna-se preparado para praticar oncologia cirúrgica geral. No entanto, nos últimos anos tem sido cada vez mais freqüente a atuação em áreas específicas. Os pacientes com câncer que são operados por cirurgiões oncológicos apresentam melhor prognóstico do que quando são operados por não-oncologistas, determinando uma sobrevida maior e menor taxa de recidiva. A taxa de ressecção completa dos tumores é maior quando um paciente é operado por um cirurgião oncológico. Vários estudos publicados revelam que a citorredução em câncer de ovário é mais provável de ser realizada completamente quando o paciente é operado por um cirurgião oncológico. Em câncer de reto, as taxas de preservação esfinteriana, evitando uma colostomia, são maiores também quando o paciente é abordado por um cirurgião com formação oncológica. E as grandes ressecções como exenteração pélvica, hemiorporectomia, hemipelvectomias internas e externas, peritonectomias e as grandes ressecções multiviscerais também estão no campo de atuação do cirurgião oncológico. Portanto, os doentes com diagnóstico ou alto índice de suspeita de serem portadores de câncer devem ser referenciados para um especialista, para que o mesmo seja beneficiado de todos os recursos humanos e técnicos disponíveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALL, C. G et al. **Dramatic innovations in modern surgical subspecialties.** Canadian Journal of Surgery, v. 53, n. 5, p. 335-41, 2010.

KROUSE, R. S. et al. Surgical palliation at a cancer center. Archives of Surgery, v. 136, p. 773, 2001.

MCCARTER, M. D.; FONG, Y. Role for surgical cytoreduction in multimodality treatments for cancer. Annals of Surgical Oncology, v. 8, p. 38, 2001.

WONG, R. J.; DE COSSE, J. J. Cytoreductive surgery. **Surgery Gynecology & Obstetrics**, v. 170, p. 276, 1990.

## Capítulo 14

# Princípios de Quimioterapia

Marcus Luciano Lopes de Paiva Crisanto

### 1. Introdução

A quimioterapia consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de eliminar neoplasias malignas. Existem evidências da utilização de drogas quimioterápicas sob a forma de sais metálicos como o arsênio, o cobre e o chumbo em civilizações antigas do Egito e da Grécia. No entanto, foi somente durante a 2ª guerra que a terapia antineoplásica passou a ser estudada sistematicamente. A partir da publicação, em 1946, dos estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas.

A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia. De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é classificada em:

- **Curativa** - Quando é utilizada com o objetivo de se conseguir a eliminação completa do tumor.

- **Adjuvante** - quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de destruir células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância.

- **Neoadjuvante ou prévia** – realizada antes do tratamento cirúrgico, quando indicada para se obter a redução parcial do tumor, visando permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia.

- **Paliativa** - não tem qualquer finalidade curativa, é utilizada apenas com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente e aumentar a sobrevivência do mesmo. Para isso, visa reduzir a massa tumoral e os sintomas relacionados.

## 2. Mecanismo de ação

A quimioterapia, diferente da cirurgia e da radioterapia, é uma forma de tratamento sistêmico, ou seja, que atua em todo o corpo. Como algumas células tumorais podem se desprender do tumor primário e migrar para outros órgãos (metástases), muitas vezes a quimioterapia passa a ser a melhor forma de tratamento.

Diversos fatores, como volume tumoral total, cinética celular e sensibilidade intrínseca, influenciam a resposta do agente anti-neoplásico. Essas drogas utilizadas no tratamento do câncer afetam tanto as células normais como as neoplásicas. No entanto, as diferenças existentes entre o crescimento das células malignas e os das células normais e as pequenas diferenças bioquímicas verificadas entre ambas provavelmente se combinam para produzir seus efeitos específicos.

O DNA atua como um modelador na produção de formas específicas de RNA transportador, RNA ribossômico e RNA mensageiro e, deste modo, determina a enzima a ser sintetizada pela célula. As enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares e a interferência nesses processos irá afetar a função e a proliferação tanto das células normais como das neoplásicas. A maioria das drogas utilizadas na quimioterapia antineoplásica interfere de algum modo nesse mecanismo celular. Foi a partir dessa definição que os quimioterápicos foram classificados conforme a sua atuação sobre o ciclo celular:

• **Ciclo-inespecíficos** - Aqueles que atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo, como, por exemplo, a mostarda nitrogenada.

• **Ciclo-específicos** - Os quimioterápicos que atuam somente nas células que se encontram em proliferação, como é o caso da ciclofosfamida.

• **Fase-específicos** - Aqueles que atuam em determinadas fases do ciclo celular, como o metotrexato (fase S), o etoposídeo (fase G2) e a vincristina (fase M).

Estas classificações não são absolutas, e muitas drogas podem se encaixar entre as categorias citadas.

O grande problema a ser superado é a destruição celular logarítmica limitada quando se utiliza fármacos individualmente. A fim de superar tal efeito, recorre-se frequentemente a combinações de agentes com diferentes toxicidades e mecanismos de ação. Caso os fármacos não exibam uma excessiva superposição de sua toxicidade, podem ser utilizados em doses quase integrais, podendo-se obter efeitos citotóxicos pelo menos aditivos com a poliquimioterapia. Além disso, os subclones resistentes a apenas um dos agentes podem ser potencialmente erradicados.

### 3. Principais classes de quimioterápicos antineoplásicos

Os quimioterápicos antineoplásicos se classificam em várias famílias. As principais incluem (Tabela 1):

**3.1. Alquilantes:** Se ligam ao DNA de tal forma que impedem a separação dos dois filamentos de DNA na dupla hélice, fenômeno indispensável à replicação. Os agentes alquilantes afetam a célula em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico e provocam múltiplas le-

sões nas células em divisão ou não. Raramente produzem efeito clínico ótimo sem a combinação com outros agentes fase-específicos.

**3.2. Antimetabólicos:** Inibem enzimas envolvidas na síntese de nucleotídeos purina e pirimidina. Desta forma, afetam as células inibindo a formação de componentes essenciais do DNA e RNA, impedindo a multiplicação e função normais da célula.

**3.3. Inibidores da mitose:** Interferem na polimerização e despolimerização das tubulinas celulares, paralisando a mitose na metáfase. A proteína tubulina forma os microtúbulos que constituem o fuso espiralar pelo qual migram os cromossomos. Desta forma, os cromossomos ficam impedidos de migrar, durante a metáfase, ocorrendo a interrupção da divisão celular.

**3.4. Outros agentes:** Algumas drogas não podem ser classificadas em nenhuma classe de ação farmacológica, como é o caso da dacarbazina, indicada no tratamento do melanoma avançado e sarcomas de partes moles e da procarbazina, cujo mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado.

Tabela 1: Principais Classes de Fármacos Antineoplásicos

<b>Substâncias Alquilantes</b>	<b>Antimetabólicos</b>	<b>Inibidores da Mitose</b>	<b>Outros</b>
Bussulfano	Citarabina	Etoposídeo	L-Asparaginase
Carmustina	Floxuridina	Vimblastina	Dacarbazina
Ciclofosfamida	Fluorouracil	Vincristina	Hidroxiuréia
Cisplatina	Mercap-topurina	Vindesina	Procarbazina
Ifosfamida	Metotrexato	Taxóides	
	Plicamicina	Teniposídeo	

## 4. Efeitos colaterais

Alguns estudos indicam que o emprego de combinações de quimioterápicos em doses elevadas tem resultado em elevada taxa de cura e melhoria das curvas de sobrevida entre os pacientes com câncer. Esses pacientes, entretanto, estão sujeitos a apresentar complicações tardias decorrentes do tratamento.

A droga quimioterápica ideal deveria erradicar as células tumorais sem danificar os tecidos normais. Entretanto, tal agente não existe e os medicamentos existentes afetam, de alguma forma, as células normais. O sucesso da quimioterapia se sustenta na maior sobrevida das células saudáveis com relação às tumorais.

Os efeitos colaterais variam, conforme a droga a ser utilizada, desde os mais leves até aqueles que trazem risco de vida, como o aparecimento de um segundo câncer, especialmente as leucemias mielóides. Os efeitos tóxicos mais importantes são:

**4.1 Mielotoxicidade:** A mielotoxicidade pode levar ao desenvolvimento de anemia, leucopenia e trombocitopenia, que elevam o risco para infecções e sangramentos. Tais infecções requerem hospitalização e antibioticoterapia de amplo espectro.

**4.2 Alopecia:** A perda de pêlos ocorre particularmente com substâncias como ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, bleomicina e taxol. As tentativas de redução da perda de pêlos apesar da obtenção de sucesso relativo não são aconselháveis, pois podem reduzir a perfusão dos quimioterápicos para o couro cabeludo e abrigar células tumorais metastáticas.

**4.3 Mucosite:** As células da mucosa possuem índice de proliferação elevado: renovam-se a cada 7 a 14 dias. A mucosite é causada pela interferência da quimioterapia no ciclo celular das células da

mucosa. Infelizmente, agentes utilizados no tratamento da mucosite, como o gluconato de clorexidina, soluções salinas ou bicarbonatadas, possuem ação limitada.

**4.4 Náuseas e vômitos:** ocorrem pela ação do medicamento sobre áreas específicas do sistema nervoso e podem levar o paciente a recusar-se a continuar o tratamento. Sua ocorrência e severidade são dependentes do tipo de quimioterapia, da dose e da combinação utilizadas e das características do paciente. A cisplatina é o agente mais emetogênico de que se tem conhecimento. Outros agentes com alto potencial emetogênico são a dacarbazina, as mostardas nitrogenadas, a ciclofosfamida e a carboplatina.

Outros efeitos colaterais podem aparecer, como: diarreia, constipação intestinal, alterações cutâneas, alterações da sexualidade e reprodução, cistite hemorrágica, alteração de fluidos e eletrólitos e toxicidades pulmonar, hepática e neurológica.

A infertilidade decorrente da utilização dos quimioterápicos é muito importante para os pacientes jovens. Estes pacientes devem ser orientados quanto ao risco de infertilidade com a utilização dos quimioterápicos. As opções para preservação da fertilidade é o congelamento de sêmen para os homens e para as mulheres existem várias opções. A principal e mais factível é a fertilização de emergência com congelamento do embrião. Outras alternativas são a utilização de análogos do GNRH durante a quimioterapia para deixar o ovário em repouso e o congelamento de tecido ovariano, que é uma opção pouco disponível e com resultados duvidosos.

O quadro abaixo mostra exemplos de efeitos colaterais dos quimioterápicos, conforme a época em que se manifestam após aplicação.

Quadro 1: Efeitos colaterais de drogas antineoplásicas.

<b>Precoces (0-3 dias)</b>	<b>Imediatos (7-21 dias)</b>	<b>Tardios (meses)</b>	<b>Ultra-tardios (meses ou anos)</b>
Náuseas	Mielossupressão	Miocardiopatia	Infertilidade
Vômitos	Mucosites	Hiperpigmentação	Carcinogênese
Mal estar	Cistite Hemorrágica	Alopecia	Mutagênese
Adinamia	Imunossupressão	Imunossupressão	Dist. de Crescimento
Artralgias		Neurotoxicidade	Sequelas no SNC
Agitação		Nefrotoxicidade	
Exantemas			
Flebites			

FONTA: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

## 5. Avaliação da resposta clínica

O resultado da terapia anticâncer pode consistir em melhora clínica, toxicidade significativa ou ambas. Por isso, uma avaliação cuidadosa dos efeitos do tratamento faz-se necessária.

Vários indicadores são úteis em tal avaliação:

**5.1 Redução do tamanho do tumor:** pode ser demonstrada por meio de exame físico e exames de imagem, tais como radiografia, cintilografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultra-sonografia e PET-CT.

O PET-CT vem revolucionando grandes áreas da medicina moderna e, em oncologia, tem representado uma importante ferramenta para avaliação de resposta precoce e tardia ao tratamento, além de ser usado também para distinção de processos benignos de malignos,

estadiamento, detecção de recidivas, determinação do prognóstico e mudança de conduta clínica.

Tal modalidade de exame possibilita uma avaliação quantitativa da resposta à terapia por comparar as taxas de consumo do marcador antes e após a mesma, refletindo a atividade biológica do tumor. Por isso, tem sido considerada mais útil na avaliação da resposta do que a tomografia computadorizada convencional. No entanto, para a maioria dos tumores o PET-CT não alterou a sobrevida dos pacientes, portanto é um exame que deve ser solicitado com indicações precisas. Trata-se de um exame de alto custo (3 a 4 mil reais) e sem impacto na sobrevida dos pacientes, pelo menos, neste momento (2010). No Brasil, o exame consta na lista de procedimento da Agência Nacional de Saúde Suplementar como padrão somente para câncer de pulmão não pequenas células e linfomas. Portanto, é fundamental racionalizar os recursos disponíveis e não gastar somente por pressão da indústria de equipamentos, como tem sido visto no Brasil;

**5.2 Redução sérica de marcadores tumorais:** diversas substâncias são eliminadas pelo tumor quando este se encontra em atividade plena;

**5.3 Normalização de funções orgânicas:** funções estas que estavam debilitadas pelo crescimento tumoral. Por exemplo, melhora da função hepática em pacientes com metástases hepáticas reconhecidas.

Segundo critérios da OMS, a avaliação da resposta clínica deve ser realizada a cada três ciclos. Considera-se uma resposta completa ao tratamento, o desaparecimento clínico, radiológico e laboratorial do tumor por quatro semanas. Quando não há desaparecimento completo existindo apenas uma redução tumoral de mais de 50%, diz-se que houve uma resposta objetiva. Chama-se resposta parcial a redução tumoral situada entre 25% e 50%. Caso ocorra redução inferior a 25% ou até mesmo aumento de até 25%, chama-se de doença estável. Se houver aumento maior que 25%, diz-se que houve progressão da doença.

## **6. Quimioterapia Regional**

O objetivo da quimioterapia regional é o tratamento local da doença. Injeção de quimioterápicos na artéria hepática para tratamentos de tumores do fígado e aplicação dos mesmos dentro da cavidade peritoneal, como complemento à retirada de um tumor nessa região, são alguns exemplos dessa modalidade de tratamento. Apesar de não poder contar com a atividade sistêmica do quimioterápico, o paciente se beneficia pela grande ação local e menor intensidade de efeitos colaterais.

### **6.1 Quimioembolização para neoplasias hepáticas:**

A quimioembolização hepática é uma técnica intervencionista que pode ser utilizada para o tratamento do hepatocarcinoma.

Consiste na combinação da infusão intraarterial (seletiva ou superseletiva) de um agente quimioterápico e a introdução de um agente embolizante para oclusão do suprimento vascular da neoplasia. Além da isquemia produzida no leito vascular do tumor, o fluxo é acentuadamente reduzido, aumentando o tempo de contato da droga quimioterápica com a neoplasia, com aumento da concentração do fármaco e com alterações na permeabilidade vascular e tecidual.

Várias substâncias podem ser utilizadas. Dentre as mais importantes pode-se citar a mitomycina C, a adriamicina e a cisplatina como agentes quimioterápicos e o lipiodol e o gelfoam como agentes embolizantes.

Estudos têm sugerido a capacidade da quimioembolização hepática em controlar os níveis séricos da alfa-fetoproteína (marcador tumoral), o tamanho do tumor e o tempo de sobrevivência do portador da neoplasia, tendo papel importante em pacientes que estão à espera de um transplante hepático, nos quais o baixo tempo de sobrevida frequentemente impede o transplante de acontecer.

## **6.2 Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal:**

Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal consiste em uma nova forma de tratamento da carcinomatose peritoneal, que é uma apresentação clínica tipicamente incurável resultante de disseminação intracavitária de um tumor oriundo de vários sítios primários, como ovário, pseudomixoma peritoneal, mesotelioma, cólon, estômago e outros menos frequentes.

Resultados de tratamentos sistêmicos da carcinomatose peritoneal à base de terapias sistêmicas isoladas são paliativos e variam muito de acordo com o sítio primário e histologia do tumor.

Em casos onde não há disseminação além da cavidade peritoneal, agressivos tratamentos regionais têm sido explorados desde a década de 80. Opções como agentes intraperitoneais ou terapia fotodinâmica foram desenvolvidos.

Uma forma atual do tratamento da carcinomatose peritoneal é a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal. Esta técnica tem seus princípios fundamentados na suposição de que a cirurgia possibilita a redução da doença peritoneal a uma condição microscópica ou mínima e permite a lise de aderências, o que cria condições para maior eficácia dos agentes quimioterápicos, potencializados pela ação do calor que por si só também exerce efeito citotóxico.

As primeiras experiências utilizando-se quimioterapia com hipertermia foram realizadas por Spratt e cols. Em 1979 foi realizada a primeira quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, o paciente era portador de pseudomixoma peritoneal e, após cirurgia citorrredutora, foi realizada infusão intraperitoneal com tiotepa durante uma hora a 42°C. Nos cinco dias seguintes de pós-operatório realizou-se perfusão com metotrexato durante uma hora em cada ciclo.

Os efeitos antineoplásicos são potencializados pelo calor em virtude do aumento da permeabilidade celular, da alteração do transporte

ativo de drogas e da alteração do metabolismo. A hipertermia reduz a pressão de fluxo no interstício tumoral e aumenta a liberação de macromoléculas dos agentes químicos nas células neoplásicas.

Este modelo de quimioterapia tem as vantagens de evitar a hipertermia induzida pela quimioterapia intraperitoneal, aumentar o contato do quimioterápico com a superfície peritoneal pela dinâmica de perfusão, permitir a remoção de células tumorais flutuantes e aumentar o desprendimento das células aderidas à superfície.

Atualmente este tratamento é o padrão para pseudomixoma peritoneal e mesotelioma. Os resultados para outros tipos de tumores são animadores, mas faltam estudos prospectivos randomizados para validar o procedimento. Este procedimento está associado a uma alta taxa de morbidade, cerca de 60% dos pacientes apresentam complicações graves, no entanto a mortalidade é aceitável. As contra-indicações para a realização do procedimento são a presença de metástase à distância e impossibilidade de citorredução cirúrgica adequada (implantes residuais menores que 3 a 5 mm).

### **6.3 Perfusão de membros em melanomas cutâneos**

O melanoma cutâneo é, sem dúvida, uma das formas mais prevalentes de neoplasia. No Brasil, o INCA previa para o ano de 2006, 4,74 e 5,69 casos novos de melanoma para homens e mulheres, respectivamente, por 100.000 habitantes, somente para o estado de São Paulo. O diagnóstico precoce e o adequado manejo da lesão inicial constituem as melhores formas de tratamento, mas a realidade está longe do ideal e frequentemente depara-se com pacientes em estágios avançados da doença.

O uso de quimioterápicos por via intra-arterial tem demonstrado bons resultados no tratamento de diversos tipos de tumores. Através do isolamento da perfusão local, com circuito de circulação extracorpórea,

altas doses de fármaco podem ser administrados em associação com procedimento para hipertermia local, com vantagens de potencializar a ação e minimizar a exposição sistêmica.

Desde sua introdução na prática clínica, diversas modificações tem sido descritas, no entanto, sabe-se que a escolha do melfalano (1-fenilalanina mostarda) associada à uma discreta hipertermia (39-40°C) é amplamente utilizada em tais pacientes.

## **7. Novas condutas terapêuticas no câncer**

A produção de anticorpos monoclonais, contra proteínas específicas, encontradas nas paredes das células neoplásicas é um dos grandes avanços na terapia anticâncer. Estes anticorpos ajudariam o sistema imune a reconhecer as células neoplásicas como estranhas. Poderiam também, carregar consigo toxinas que atingiriam apenas as células com aquela proteína, no caso, as células do câncer. Os anticorpos monoclonais também podem ser desenvolvidos contra antígenos associados ao tumor e desempenham papel importante no diagnóstico e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Podemos citar o trastuzumab como um componente do grupo dos anticorpos monoclonais. É uma droga utilizada por via intravenosa no tratamento de alguns tipos de câncer de mama. Trastuzumab ataca as células cancerosas que expressam em sua superfície uma proteína chamada HER-2 ou erb B2, promovendo a parada no seu crescimento. Atualmente, o trastuzumab está sendo utilizado no tratamento do câncer de mama metastático e também adjuvante em pacientes que apresentam HER-2 positivo. No entanto estes tratamentos ainda são muito onerosos (cerca de 100mil reais para tratar uma paciente), não sendo acessíveis a muitos pacientes. Felizmente somente 20% das pa-

cientes com câncer de mama expressam o HER-2, sendo este achado associado a um pior prognóstico. No entanto, novos conhecimentos na angiogênese como a produção de novos vasos a partir das próprias células tronco neoplásicas (stem cell) traz um novo cenário para desenvolvimento de novas drogas.

Outra possibilidade ainda em estudo é a terapia gênica no câncer, conduta na qual um gene funcional é inserido nas células tumorais a fim de reestabelecer a função do gene original nestas células.

Outra área promissora na pesquisa do câncer é o estudo dos inibidores da angiogênese. Essas drogas bloqueiam o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a fim de suprimir a oferta de oxigênio e nutrientes à célula tumoral, impedindo, assim, o crescimento do tumor e sua disseminação sistêmica. Atualmente, vários estudos estão em andamento utilizando estas drogas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, S. et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 25, n. 9, 1998.

ALMEIDA, V.L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, 2005.

ARRUDA, F.O. et al. Manifestações Sistêmicas Adversas em Medicina Intensiva após Realização de Perfusão Isolada de Membro com Melfalan e Hipertermia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.18, n. 4, 2006.

BROWN, J. G. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer. **The Oncologist**, v. 14, p. 683-694, 2009.

CAMARGO, E. E. Experiência inicial com PET/CT. **Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 1, 2005.

CAMARGO, E. E. O PET/CT na Realidade Brasileira de Diagnóstico por Imagem. **Revista Imagem**, v. 26, n. 3, 2004.

CHABNER, B.A.; CALABRESI, P. Seção IX – Quimioterapia das doenças neoplásicas. Capítulo 51: Agentes antineoplásicos. In: Goodman, L.S.; Gilman, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

CHU, E.; SARTORELLI, A.C. Quimioterapia do Câncer. In: Katzung, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 751-777.

CHUA, T.C. et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 135, p. 1637-1645, 2009.

FARIA, S. L. et al. O uso de FDG-PET/TC scan no planejamento da radioterapia em câncer do pulmão não de pequenas células. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 5, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Quimioterapia**. Disponível em: < [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=101](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101) >. Acesso em: 22 fev. 2012.

LANGER, L. F. et al. Contribuição da quimioembolização de hepatocarcinomas em pacientes cirróticos na espera pelo transplante hepático. *Radiologia brasileira*. **Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 1, p. 1-6, 2005.

LOPES A. et al. Cirurgia Citorredutora e Quimioterapia Intraperitoneal Hipertermica no Tratamento da Disseminação Peritoneal das Neoplasias: Quando, Como e Por Quê? **Revista Prática Hospitalar**, n. 30, ano V.

MAKINO, T. et al. Utility of response evaluation to neo-adjuvant chemotherapy by 18f-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Surgery**, v. 144, n. 5, 2010.

PASIN, V. P. et al. Perfusão Isolada de Membro com Hipertermia no Tratamento das Metástases em Trânsito do Melanoma Cutâneo. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 35, n. 3, 2008.

PESSOA, E. C. et al. Avaliação da Resposta à Quimioterapia Primária em Amostra de Mulheres Brasileiras com Tumores de Mama Localmente Avançados. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** v. 29, n. 1, 2007.

RICCI-VITIANI, L. et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. **Nature**, v. 21, 2010.

SPENCE, R. A. J.; JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 87-96.

STEVEN, H.; DOHERTY, G. M. Oncologia. In: Way, L. W. **Cirurgia: Diagnós-**

**tico e Tratamento.** 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 1135-1151.

UFLACKER, R. Quimioembolização de Neoplasias Hepáticas. In: UFLACKER, R. **Radiologia Intervencionista.** 1. ed. São Paulo: Sarvier, 1987. p. 169-199.

VERWAAL, V. J. et al 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hypertermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. **Annals of Surgical Oncology,** v. 15, n. 9, 2008.

WAINSTEIN, A. J. A.; BELFORT, F. A. Conduta para o Melanoma Cutâneo. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões,** v. 31, n. 3, 2004.

## Capítulo 15

# Cuidados Paliativos

Danilo da Silva Leite

Marcus Luciano Lopes de Paiva Crisanto

### 1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, cuidados paliativos consistem na “assistência ativa e integral a pacientes cuja doença não responde mais ao tratamento curativo, tendo como principal objetivo a garantia da melhor qualidade de vida tanto para o paciente como para seus respectivos familiares. A medicina paliativa atua no controle da dor e visa promover alívio nos demais sintomas que os pacientes possam desenvolver”.

O tratamento paliativo surgiu devido à madura compreensão desenvolvida no moderno cenário de assistência à saúde, ouvindo os pacientes e dando atenção às suas necessidades. Há cerca de 40 anos, Dr<sup>a</sup> Cecily Saunders, médica e uma das fundadoras do St. Christopher Hospice na Inglaterra, passou a defender o cuidado a pacientes com doença oncológica muito avançada como atribuição de sua equipe, a qual deveria se empenhar em aumentar a qualidade de vida restante de pacientes e familiares que lutavam com uma doença mortal.

Atualmente, muitos aspectos da assistência paliativa vêm sendo aplicados desde o início da doença oncológica em conjunto com a terapia anticâncer na tentativa de evitar a deterioração da qualidade de vida do paciente e mantê-lo, o máximo possível, dentro de suas atividades diárias.

## **2. Dor**

Os pacientes com câncer necessitam, em todos os estágios da doença, ter a sua dor aliviada. A dor ocorre em cerca de um terço dos pacientes sob quimioterapia ao passo que dos pacientes com doença avançada, mais de dois terços sentem dor e o seu combate, bem como de outros sintomas passa a ser o principal objetivo do tratamento.

A experiência dolorosa resulta da interpretação do aspecto físico-químico do estímulo nocivo e da interação deste com as características individuais como o humor, o significado simbólico atribuído ao fenômeno sensitivo e os aspectos culturais e afetivos dos indivíduos. A dor é um fenômeno complexo, multifatorial e difícil de ser avaliado. Ela é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende a utilizar este termo a partir de suas experiências traumáticas.

Os sintomas álgicos somam-se às incapacidades primariamente relacionadas à neoplasia e seu tratamento, e podem ser causa de insônia, anorexia, confinamento ao leito, perda do convívio social, redução das atividades profissionais e lazer.

### **2.1 Causas de dor**

A dor sentida pelo paciente oncológico pode apresentar diversas etiologias, porém as principais estão relacionadas:

- Ao próprio câncer (causa mais comum) - 46% a 92%:
  - Invasão óssea tumoral;
  - Invasão tumoral visceral;
  - Invasão tumoral do sistema nervoso periférico;
  - Extensão direta às partes moles;
  - Aumento da pressão intracraniana.

- À situação de doença - 12% a 29%:
  - Espasmo muscular;
  - Linfedema;
  - Escaras de decúbito;
  - Constipação intestinal;
  - Síndrome compartimental, entre outras.
  
- Ao tratamento antitumoral - 5% a 20%:
  - Pós-operatória: dor aguda pós-toracotomia, pós-mastectomia, pós-esvaziamento cervical, pós-amputação (dor fantasma);
  - Pós-quimioterapia: mucosite, neuropatia periférica, nevralgia pós-herpética, espasmos vesicais, necrose da cabeça do fêmur, pseudo-reumatismo (corticoterapia);
  - Pós-radioterapia: mucosite, esofagite, retite actínica, radiodermite, mielopatia actínica, fibrose actínica de plexo braquial e lombar.
  
- A desordens concomitantes - 8% a 22%:
  - Osteoartrite;
  - Espondiloartrose;
  - Sepses;
  - Fraturas patológicas;
  - Amputações, entre outras.

## **2.2 Classificação**

De acordo com seu mecanismo fisiopatológico e características individuais, as dores oncológicas podem ser classificadas em diversos tipos, sendo os principais citados abaixo:

**Dor nociceptiva:** compreende dor somática e visceral e ocorre diretamente por estimulação química ou física de terminações nervosas normais. Representa o resultado dos danos teciduais mais comuns e é frequente nas situações inflamatórias, isquêmicas, traumáticas ou invasivas. Encontra-se constantemente associada a náuseas e vômitos;

**Dor neuropática:** resulta de alguma injúria a um nervo ou de função nervosa anormal em qualquer ponto ao longo das linhas de transmissão neuronal localizadas desde os tecidos mais periféricos ao SNC. É caracterizada como uma dor difusa, sensação de queimação, dormência ou como uma dor lancinante;

**Dor simpaticomimética:** diferenciada pelo relato de irradiação arterial. Normalmente necessita de diagnóstico diferencial por bloqueio anestésico;

**Dor Aguda:** em geral apresenta início súbito e relacionado a afecções traumáticas, infecciosas ou inflamatórias. Está associada a respostas neurovegetativas como aumento da pressão arterial (PA), taquicardia, taquipnéia, agitação psicomotora e ansiedade. Há relato de intensidade forte ou incapacitante, inclusive de alto impacto na qualidade de vida. Felizmente, responde rapidamente às intervenções na causa e não costuma ser recorrente;

**Dor Crônica:** é considerada aquela que persiste por processos patológicos crônicos, de forma contínua ou recorrente. Apresenta-se de forma mal delimitada no tempo e no espaço, além de ter um padrão evolutivo e intensidade com variação individual. Geralmente não está associada a respostas neurovegetativas, mas a presença de respostas emocionais como ansiedade e depressão é frequente. Por ser crônica, nem sempre se observa alteração comportamental ou postural, expressões faciais ou vocalizações.

## 2.3 Avaliação do paciente com dor

A avaliação é um importante passo inicial da abordagem ao paciente com dor. Ela demanda não só a determinação do problema físico do paciente, mas também dos componentes psicológicos, sociais e espirituais do seu sofrimento. É mais bem estabelecida por uma equipe de profissionais. De maneira geral, a responsabilidade da avaliação da dor é essencialmente do médico, porém, outros profissionais da saúde compreendem melhor certos aspectos de sua avaliação.

As principais etapas da avaliação da dor do câncer são:

### 1. Acreditar na queixa de dor do paciente

**2. Iniciar discussões sobre a sua dor** - Na avaliação inicial, o profissional da saúde precisa perguntar-lhe especificamente sobre a dor que ele sente. Se ele é incapaz de descrever, caso das crianças ou de adulto com lesão cerebral, os passos seguintes podem ajudar a estimar a intensidade da sua dor:

- Observações de quem o cuida (os pais da criança, por exemplo);
- Manifestações vocais (gemidos, por exemplo);
- Expressões faciais (franzido das sobrancelhas ou da fronte, por exemplo);
- Alterações nos sinais fisiológicos (aumento ou diminuição da pressão arterial, por exemplo);
- Resposta a administração de analgésico (prova terapêutica).

**3. Avaliar a intensidade da dor** - Faz-se necessário determinar se a dor limita a atividade física ou altera o sono do paciente e qual o grau de alívio obtido com os medicamentos ou procedimentos analgésicos utilizados, prévia e atualmente. As escalas formais de avaliação da intensidade da dor podem ser úteis, mas não são indispensáveis.

**4. Tomar uma história detalhada da dor** - Uma detalhada história da dor precisa ser coletada, de modo a determinar a sua localização, irradiação, características, intensidade, tipo (contínua ou intermitente) e fatores condicionantes de melhoria ou piora. Deve-se pesquisar a mínima alteração da força muscular e sensorial.

**5. Avaliar o estado psicológico do paciente** - A história patológica pregressa e as informações sobre o nível atual de ansiedade, depressão, tendências suicidas e o grau de incapacidade funcional ajudam a identificar os pacientes que necessitam de um apoio psicológico mais específico.

**6. Proceder a um cuidadoso exame físico.**

**7. Solicitar e analisar pessoalmente qualquer exame complementar que se faça necessário.**

**8. Considerar os métodos alternativos de controle da dor.**

**9. Controlar os resultados do tratamento.**

Após a avaliação, o médico precisa saber se a dor:

- É causada pelo câncer ou por outra doença;
- Constitui uma síndrome dolorosa específica associada ao câncer;
- É nociceptiva, neuropática ou mista (nociceptiva-neuropática);
- Associa-se a um grau significativo de perturbação psicológica;
- Ocasiona um impacto negativo sobre os familiares ou os que cuidam do paciente.

## 2.4 Princípios gerais de controle da dor

Os princípios do controle da dor em pacientes com câncer têm sido resumidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) por meio de um método eficaz, podendo-se aliviar a dor do câncer em 80% dos casos. Este método pode ser resumido em seis princípios:

**1. Pela boca:** a via oral é a via de escolha para a administração de medicação analgésica (e outras), sempre que possível. A via retal pode ser útil em pacientes que apresentem disfagia, vômitos incoercíveis ou obstrução intestinal. A administração contínua por via subcutânea é uma alternativa para essas situações e uma variedade de bombas portáteis, mecânicas e movidas a pilhas encontram-se disponíveis.

**2. Pelo relógio:** medicação analgésica para dor de moderada a alta intensidade deve ser administrada em intervalos de tempo fixos. O seguimento adequado de uma escala de horário assegura que a próxima dose seja fornecida antes que o efeito da anterior tenha passado e promove um efeito de alívio da dor mais consistente, pois quando é permitido à dor que esta reapareça antes da próxima dose, o paciente experimenta sofrimento desnecessário e tolerância pode ocorrer, necessitando doses maiores do analgésico.

**3. Pela Escada:** o uso planejado dos medicamentos está esquematizado na Figura 1. O primeiro passo consiste na administração de um não opiáceo. Se este não alivia a dor, adiciona-se um opiáceo para dor de intensidade leve a moderada. Quando esta combinação falha, então deve substituir-se este opiáceo por outro para dor de intensidade moderada a alta. Somente um medicamento de cada categoria deve ser usado por vez. Medicamentos adjuvantes precisam ser prescritos de acordo com as indicações específicas. Se o medicamento deixa de atuar, não se deve optar pela alternativa cuja eficácia terapêutica é similar, mas sim prescrever um medicamento que seja efetivamente mais forte.



Figura 1: Escada da dor para analgesia em câncer.

**4. Individualização:** inexistem doses padronizadas para os opiáceos. A dose “certa” é a que alivia a dor do paciente. A variação da dose de morfina oral, por exemplo, varia de 5 mg a mais de 1.000 mg a cada 4 horas. Os medicamentos indicados para as dores de intensidade leve a moderada têm, na prática, um limite de dose por causa da sua formulação ou por causa do aumento desproporcional dos efeitos indesejáveis das altas doses.

**5. Uso de adjuvantes:** indicado para aumentar a analgesia, controlar efeitos adversos dos opiáceos e controlar sintomas que estão contribuindo para a dor do paciente, como ansiedade, depressão, insônia.

**6. Atenção aos detalhes:** dar instruções precisas ao paciente e aos cuidadores, tanto escritas quanto orientadas verbalmente, sobre os nomes dos medicamentos, sua indicação, dosagem, intervalo entre as tomadas e possíveis efeitos colaterais.

## **2.5 Escolha do analgésico**

### **2.5.1 Analgésico não opiáceo**

Os analgésicos não opiáceos consistem do ácido acetilsalicílico (AAS), outros medicamentos antiinflamatórios não esteróides (AINE) e o paracetamol. Os AINE, incluindo-se o AAS, são particularmente importantes no tratamento da dor causada pelas metástases ósseas. Geralmente, verifica-se uma alta concentração local de prostaglandinas no osso afetado, produzidas pelas células tumorais, e os AINE bloqueiam especificamente a biossíntese dessas substâncias. Para os pacientes com queixa de dor óssea e que apresentam intolerância ao AAS, deve-se prescrever, alternativamente, um AINE. Os outros analgésicos não opiáceos são úteis principalmente nos casos da dor causada pela infiltração dos músculos e tecidos conjuntivos.

De maneira geral, esses medicamentos caracterizam-se por terem um limite de ação, ou seja, o aumento da dose acima de um determinado nível não produz um maior efeito analgésico. Se a dor não esta sendo devidamente aliviada por um não opiáceo, deve-se acrescentar um opiáceo à prescrição. Para diminuir o risco de reações alérgicas, deve-se verificar previamente se o paciente tolera bem o AAS e compostos similares. Se algum tipo de efeito indesejável for relatado com o uso desses medicamentos, eles podem ser substituídos por um dos medicamentos alternativos dentre os não opiáceos. Se mesmo assim o efeito adverso persistir, deve-se optar pela prescrição de um opiáceo.

Para os pacientes que apresentam função plaquetária diminuída, deve-se usar ou o paracetamol ou um salicilato não acetilado, como o trisalicilato de colina-magnésio ou o diflunisal.

Ocasionalmente, ocorre hipersensibilidade como uma reação idiossincrática. Esta síndrome pode se desenvolver dentro de poucos minutos depois da administração de um não opiáceo. As manifestações clínicas variam de rinite vasomotora com rinorréia profusa, edema angioneurogênico, urticária e asma brônquica a edema de laringe, broncoespasmo, hipotensão, choque, perda da consciência e colapso vaso-

motor total. A reação de hipersensibilidade pode ocorrer mesmo após a administração de pequenas doses de AAS ou outros AINE.

### **2.5.2 Analgésico opiáceo**

Para efeitos práticos, os analgésicos opiáceos podem ser divididos em dois grupos: os indicados para a dor leve a moderada e os indicados para a dor moderada a intensa. Esta classificação é arbitrária, sendo baseada no limite da ação dos analgésicos e na posologia com que eles são geralmente prescritos. Os analgésicos opiáceos usados por via oral produzem um efeito analgésico efetivo na maioria dos casos e são de administração simples.

A utilização dos analgésicos opiáceos associa-se ao desenvolvimento de dependência física e de tolerância. Estas são reações normais ao uso contínuo desses medicamentos. A dependência física manifesta-se por sinais de abstinência, se a administração do opiáceo for suspensa abruptamente ou se um seu antagonista for injetado. Já a tolerância se caracteriza pela diminuição da eficácia e da duração da ação do medicamento continuamente administrado, requerendo-se um aumento da dose para a manutenção do efeito analgésico. Na prática, a dependência física e a tolerância não impedem o uso efetivo dos opiáceos.

Os pacientes com doença estável podem necessitar de manter uma dose fixa durante semanas ou meses. A dependência psicológica ou vício é um padrão de comportamento caracterizado pelo desejo compulsivo pela droga e uma obsessão irresistível em obtê-la. Tem se enfatizado que pode ser suspenso o uso de opiáceos se a causa da dor foi controlada pelo tratamento antitumoral (e.g., radioterapia ou quimioterapia). Para se evitar os sinais de abstinência, a dose dos opiáceos precisa ser progressivamente diminuída. Após uma melhora abrupta da dor obtida por um bloqueio neural ou um procedimento neurocirúrgico, por exemplo, a dose deve ser reduzida para 25% da dose inicial. Se o procedimento alcançar o sucesso, a dose poderá ser reduzida posteriormente a cada 2 ou 3 dias e, então, inteiramente suspensa se a dor não mais se manifestar. Desta maneira, evitam-se os sinais de abstinência.

Como a resposta varia de paciente para paciente, faz-se necessário selecionar o medicamento que lhe seja mais conveniente e administrá-lo na dose mais adequada ao caso, individualmente. Inexiste uma recomendação de dose padrão. Doses iniciais baixas devem ser prescritas para pacientes velhos, cujos organismos podem responder mais intensamente, em função de alterações na farmacocinética dos opiáceos. As doses iniciais para as crianças precisam basear-se no seu peso corporal. A maioria dos opiáceos é metabolizada principalmente no fígado e, portanto, a sua eliminação depende da função hepática. Todavia, a ocorrência de uma doença hepática não contraindica o uso de opiáceos.

### **2.5.3 Medicamentos utilizados conforme o tipo de dor**

Como para a dor nociceptiva, o tratamento medicamentoso é a viga mestra do controle da dor neuropática. Um ou mais dos seguintes grupos de medicamentos podem ser úteis:

- Antidepressivos tricíclicos;
- Anticonvulsivantes;
- Congêneres dos anestésicos locais (antiarrítmicos da classe I).

Os pacientes com dor neuropática podem se beneficiar dos opiáceos, principalmente nos casos de compressão neural. Porém, neste último caso a dor pode ser aliviada somente se um corticóide for acrescentado ao opiáceo. A dor mista, nociceptiva e neuropática, também pode ser aliviada pela morfina. A dor superficial e a dor espontânea lancinante associadas a agressão neural geralmente respondem melhor a um antidepressivo tricíclico ou a um anticonvulsivante.

### **2.5.4 Medicamentos adjuvantes**

Os medicamentos adjuvantes podem fazer-se necessários para:

- Tratar os efeitos adversos dos analgésicos (p.e., antieméticos, laxantes);
- Intensificar o alívio da dor (p.e., um corticóide em caso de dor de compressão neural);
- Tratar os distúrbios psicológicos concomitantes, como a insônia, ansiedade e depressão (p.e., sedativos, ansiolíticos e antidepressivos).

## 2.6 Terapêutica analgésica

Em pacientes com câncer avançado, o sucesso no alívio da dor requer avaliação criteriosa da causa deste sintoma e de seu impacto na vida social, familiar e emocional. O conhecimento de um número adequado de drogas atualizadas e os passos para utilizá-las melhora a dor na maioria dos pacientes. A reavaliação continuada permite modificações no regime do tratamento, de acordo com seus efeitos colaterais ou mudanças clínicas.

A minoria dos pacientes terá mais dificuldade no controle da dor, onde drogas adjuvantes podem ser introduzidas de acordo com a característica e a provável causa da dor. A seguir, são apresentados alguns passos a serem observados para melhor eficácia da terapêutica analgésica:

- **Foco no alívio gradual:** considerar e tratar comorbidades dolorosas. Os objetivos que baseiam as intervenções são o controle ou alívio da dor, a melhora da funcionalidade física, psíquica e social que possam ser traduzidas como melhoria da qualidade de vida nas considerações do próprio cliente;

- **Iniciar sempre com uma droga específica para uma dor específica;**

- **Escolher a melhor via de administração;**
- **Antecipar e tratar efeitos colaterais;**
- **Reconhecer as Síndromes Dolorosas em pacientes com câncer:** Síndrome se refere a um conjunto de sinais e sintomas normalmente simultâneos.

## **2.7 Sedação terminal**

Nos casos raros onde os sintomas não podem ser adequadamente controlados com analgésicos ou outras medicações ou quando o sofrimento existencial é intenso, pode-se oferecer ao paciente e seus familiares a opção de sedação, que na iminência da morte precisa ser entendida em toda sua complexidade pelos clínicos para que seus pacientes possam se beneficiar de sua aplicação habilidosa, no trato de problemas desafiadores que surgem ao final da vida.

Sedação não é o objetivo principal da terapia dos pacientes, mas devido ao stress e exaustão causados por sintomas refratários, pacientes e seus cuidadores aceitam esse recurso na intenção de alcançar maior conforto.

Os principais sintomas refratários que incidem especialmente nos últimos dias de vida do paciente em cuidados paliativos oncológicos são delírio (15,2%), insuficiência respiratória (6,5%), náusea e vômitos (2,3%) além de dor e stress (1,8%). A sedação para os casos de dor é alcançada prescrevendo-se a maior dose de opiáceos que não produza efeitos adversos (mioclonia, depressão respiratória), adicionando-se midazolam na dose de 30 mg/24h em infusão contínua ou haloperidol nos casos em que o paciente se torne agitado ou confuso.

## 2.8 Recursos auxiliares

A radioterapia antiálgica oferece excelentes resultados em algumas situações, como naquelas de dor óssea por metástase, podendo atingir alívio total em 55% a 66% dos casos e melhora expressiva em 90% deles; dor por compressão medular; dor torácica secundária a câncer inoperável; disfagia com dor devido a câncer de esôfago e cárdia e uso de radiofármaco.

Em tumores responsíveis, a quimioterapia pode prover excelente alívio da dor, de longa duração, especialmente nos casos de doença leptomeningea ou metástases intracranianas, metástases hepáticas múltiplas, câncer colorretal, câncer pancreático (gemcitabine) e carcinoma epidermóide recorrente da cabeça e pescoço.

O bloqueio neural pode ser feito através de duas modalidades. Utiliza-se o bloqueio periférico para dor em parede torácica provocada por metástase em costelas ou infiltração pleural (bloqueio intercostal); para dor radicular (bloqueio paravertebral); e para dor em raiz sacral ou dorsal baixa (bloqueio epidural). Já o bloqueio autonômico é indicado para os casos de dor em epigástrio ou médio abdome, observada no câncer de pâncreas e nas metástases hepáticas (bloqueio do plexo celíaco); para dor da nevralgia pós herpética, dor em braço por plexopatia braquial, recorrência axilar de câncer de mama (bloqueio do gânglio estrelado); de tenesmo e dor pélvica visceral (simpatectomia lombar); e dor em região dorsal, radicular ou local (bloqueio de gânglio da raiz dorsal).

Outras modalidades de controles da dor ainda podem ser utilizadas utilizando-se das medidas de caráter físico como a estimulação nervosa elétrica transcutânea, calor, frio, massagem, exercícios e atividade física, além de medidas de caráter cognitivo, como relaxamento e distração dirigida.

### **3. Agitação psicomotora e confusão mental**

Estado confusional é resultante da queda da função mental em curto espaço de tempo. Pode ser caracterizado por distúrbio da consciência, alteração da cognição ou ter etiologia orgânica.

Uma das medidas iniciais visando o aspecto terapêutico consiste na busca e correção de causas desencadeantes como hemorragia, metástase cerebral, interação medicamentosa, infecção, alterações metabólicas e nutricionais (hipoglicemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia), impactação fecal, retenção urinária, hipoxemia, dor, hospitalização, doença e idade avançadas. De maneira geral, deve-se evitar opióides e observar a corticoterapia, pois o corticóide geralmente favorece uma sensação de bem estar, porém pode causar insônia, psicose, agitação e depressão. Estes efeitos são dose-dependente, porém são mais comuns quando o uso é crônico e em dose alta, tendo ocorrido com uma alteração abrupta da dosagem. É importante também avaliar e suspender drogas possíveis e reduzir as que não podem ser suspensas. Se em uso de opióide, promover rodízio do mesmo; se com suspensão abrupta do corticóide, retornar à dose prévia. Não se pode esquecer de orientar o paciente e o cuidador, bem como tranquilizar o ambiente e prevenir acidentes.

Quando necessário, podem ser usadas medicações antipsicóticas como haldol (casos leves: 1 mg, 3 vezes/dia, VO; casos severos : 2,5 a 5 mg, SC ou IM ou 1 a 10 mg diluídos em 10 ml de ABD, IV, até 3 vezes/dia) e a clorpromazina na dose de 25 a 75 mg/dia; ansiolíticos como o midazolam (usar até 30 mg/dia em infusão EV ou SC nos casos graves); e até mesmo corticóides como a dexametasona na posologia de 16 a 36 mg/dia, VO, principalmente se houver metástase cerebral.

### **4. Alterações da mucosa oral**

São comuns após radio e quimioterapia. Acarretam perda da ingestão oral, aumenta doença periodontal, causam desconforto social e

predispõem a infecções. Ocorrem devido a debilidade orgânica, diminuição da ingestão oral, uso de drogas, ansiedade, respiração oral e tumoração local.

Algumas medidas gerais devem ser adotadas no combate a estas alterações, como aumento da ingestão hídrica, manter a boca sempre úmida, realizar higiene bucal com escovação de dentes e língua, evitar alimentos ácidos, evitar jejum prolongado e controle adequado da dor. Nos casos graves, como a presença de úlceras infectadas utilizar metronidazol na dose 250mg, 8/8h, VO. Casos de mucosite requerem o uso de 5 a 10 ml de nistatina misturado com 5 ml de lidocaína gel e diluídos em 10 ml de água para fazer bochecho e engolir (4 vezes/dia). Na presença de candidíase oral, adotar o uso de nistatina na posologia de 3 contagotas, 4 a 5 vezes/dia, VO ou fluconazol 150 mg dose única, VO. O herpes zoster e herpes simples podem ser tratados pela administração de aciclovir 200 mg, 5 vezes/dia durante 5 dias. A estomatite aftosa requer apenas uso de corticóide tópico.

## **5. Anorexia**

Perda do apetite é o segundo sintoma mais comum em pacientes com câncer avançado, podendo estar presente em 65% a 85% dos casos. Estudos demonstram que o apetite e a habilidade de comer são mais importantes do que a força física e habilidade de trabalhar, no que diz respeito ao controle da doença.

Na avaliação de um paciente oncológico com este sintoma, deve-se primeiro descartar candidíase oral, dor, impactação fecal, náuseas, uso de fármacos e hipercalcemia. É importante lembrar que a anorexia é normal nos últimos dias de vida e é necessário que a família do paciente aceite essa limitação.

Há estudos mostrando que na presença de anorexia em um paciente oncológico deve-se “permitir” a ingestão em pequenas quantidades e a intervalos regulares de alimentos de seu agrado, bem como in-

centivar as refeições junto à família. Em casos graves de anorexia, podem ser administradas dexametasona 6 mg/dia ou prednisona 5 a 15 mg/dia, VO que possui ação por curto prazo (cerca de 1 mês); metoclopramida na dose de 10 mg, VO, antes das refeições pois favorece o esvaziamento gástrico ou ainda o megestrol na posologia de 160 mg/dia, VO.

## 6. Ascite

É a efusão líquida ou quilosa na cavidade peritoneal (Figura 2). Acarreta desconforto abdominal, aumento do volume abdominal, ortopnéia, náuseas e vômitos. Considera-se ascite pequena /média a que necessita drenagem a cada 15 dias ou mais e ascite volumosa a que necessita drenagem com intervalo menor do que 15 dias.

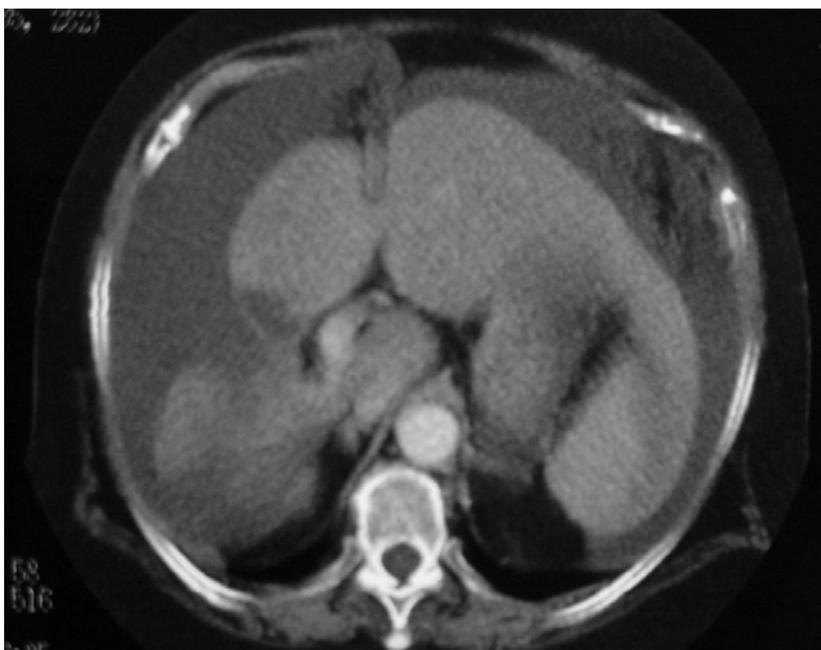


Figura 2: Tomografia computadorizada evidenciando a presença de ascite neoplásica.

Frente a um paciente oncológico que se apresenta com ascite, quase sempre é necessária a realização de uma técnica diagnóstica e semi-terapêutica chamada paracentese que constitui o método de retirar líquido da cavidade abdominal. Neste procedimento, devem-se evitar aderências, órgãos parenquimatosos ou massas, alças intestinais distendidas e bexiga. Puncionar no ponto médio entre uma linha imaginária que vai da espinha ílaca ântero-superior esquerda à cicatriz umbilical. Se houver tumor palpável nesta localização preferir hipocôndrio esquerdo.

De maneira geral, a paracentese encontra-se indicada para pacientes portando ascite que secundariamente ocasiona desconforto abdominal ou respiratório. Distensão importante de alças intestinais, diátese hemorrágica, parede abdominal com celulite ou furunculose ou falta de colaboração do paciente são algumas contra-indicações à realização deste processo.

Além disso, para reduzir a ascite e aliviar a sintomatologia do paciente com câncer, deve-se observar se há aumento da ingesta ou reposição de cloreto do potássio e ainda administrar medicamentos diuréticos a intervalos determinados:

1ª etapa: espironolactona 200 mg + furosemida 40 mg, VO;

2ª etapa: espironolactona 400 mg + furosemida 80 mg, VO.

Para pacientes com ascite refratária que se apresentam em estado geral regular, uma segunda opção é a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal. Esta técnica somente é realizada em alguns centros de saúde do país, pois consiste na infusão de quimioterápicos na cavidade peritoneal a uma temperatura de 41 a 42 graus Celsius durante 60 a 90 minutos. Esse mesmo procedimento pode ser realizado por laparoscopia. Para tal, é fundamental que o paciente apresente uma performance adequada, pois o procedimento tem alta morbidade.

## 7. Constipação

Este termo representa a ocorrência de evacuação em intervalo maior que 3 dias, ou menos freqüente que o habitual para o paciente. A constipação é um sintoma muito debilitante e encontra-se presente em aproximadamente 40% dos casos de câncer avançado, sendo prevalente em 90% dos pacientes que fazem uso de opióides.

Os principais fatores de risco que se relacionam com a manifestação deste sintoma são imobilidade, baixa ingestão hídrica, dieta com pouca fibra, hipocalcemia, hipercalemia, uso de opiáceos, uso de antidepressivos tricíclicos, uso de hioscina e uso de clorpromazina. A constipação pode ainda ser causada por compressão tumoral do intestino ou invasão do plexo nervoso mioentérico. Desconforto familiar e falta de privacidade também podem estar envolvidos neste processo.

Usualmente deve-se suspeitar de sua presença a partir de queixas como anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia paradoxal e incontinência urinária, tenesmo, obstrução intestinal e delírio em idosos.

As orientações atuais continuam a insistir que a prevenção é a melhor conduta. Além disso, deve ser fornecida orientação nutricional ao doente com este sintoma, a fim de evitar recidivas. Confirmada a ocorrência de constipação, deve-se proceder ao toque retal, palpação e ausculta abdominal para em seguida efetuar a desimpactação e retirada digital de fecaloma, caso seja necessário. A hidratação continua a ser uma das medidas mais importantes na medida em que torna as fezes mais macias, evitando assim a ocorrência de constipação. Nos casos mais graves, devem ser usadas medicações como laxativos que devem ser priorizados quando o paciente está em uso de opióides; óleo mineral na dose de 20 a 40 ml, VO, 1 a 3 vezes/dia e supositório de glicerina a cada 2 dias, principalmente em pacientes paraplégicos. A utilização do clister glicerinado encontra-se indicada quando as medidas anteriores não surtirem o efeito desejado ou como medida inicial para esvaziamento do cólon.

## 8. Convulsão

Dentre as causas mais comuns de convulsão encontram-se os tumores de sistema nervoso central, acidente vascular encefálico (AVE) e doenças pré-existentes. Outras causas menos comuns incluem hipóxia, alterações metabólicas (uremia, hipoglicemia, hiponatremia, sepse), uso de drogas ou álcool.

O tratamento deve ser iniciado quando e se ocorrer crise convulsiva. As medicações mais comumente utilizadas são a fenitoína na dose de 100 mg, VO, 3 vezes/dia; carbamazepina na dose de 100 a 200 mg, VO, 2 vezes/dia, nos casos de convulsão focal; e a dexametasona na dosagem de 16 a 24 mg/dia, VO, caso o paciente apresente hipertensão intracraniana. Nos casos graves de coma profundo, a medicação é suspensa. Se o paciente apresenta sobrevida de dias e havendo necessidade, usar fenobarbital na dose de 100 a 200 mg/ dia, IM ou 200 a 300 mg/dia, SC.

## 9. Depressão

A depressão é um sintoma bastante frequente em pacientes com câncer, podendo inclusive mimetizar outras doenças. Pode ser suspeitada na presença de algumas alterações cognitivas como baixa estima, pessimismo, atitudes negativas e redução da motivação. Estas alterações psíquicas identificadas têm explicações fisiológicas que devem ser consideradas e são importantes para o tratamento. Diversos estudos relacionam tais alterações a um baixo nível de neurotransmissores (norepinefrina e serotonina) e à diminuição da atividade neurológica nas áreas do cérebro que são responsáveis pelo prazer.

Algumas situações favorecem o aparecimento deste sintoma como câncer avançado; dor crônica; história prévia de depressão ou

alcoolismo; uso de corticóides, bloqueadores H<sub>2</sub>, benzodiazepínicos, neurolépticos, levodopa; desordens endócrinas; doenças neurológicas como AVE e Parkinson além de deficiência nutricional (folato, B12).

Estando presente um quadro de depressão em um paciente oncológico, ele (a) deverá ser tratado (a) mesmo em fase avançada da doença se houver perspectiva de melhora da qualidade de vida do paciente. É consenso que o primeiro passo para solucionar um quadro depressivo, deve ser a submissão do paciente bem como de sua família a uma abordagem médica e psicológica. Após avaliação detalhada, poderão ser prescritas medicações antidepressivas como os tricíclicos. Neste caso, a amitriptilina pode ser usada na dose de 75 a 150 mg/dia divididos em 3 tomadas, sendo que como tem um efeito sedativo, a maior fração da dosagem deve ser feita à noite. Uma alternativa é imipramina que quando utilizada na dose de 25 a 150 mg/dia divididos em 3 tomadas, apresenta também bons resultados nos casos que cursam com incontinência urinária. Embora esta classe de medicamentos seja utilizada desde os tempos remotos na terapêutica antidepressiva, ela apresenta uma série efeitos colaterais como boca seca, constipação intestinal, retenção urinária, hipotensão postural, sedação, taquicardia, dentre outros.

## **10. Derrame pleural**

Corresponde a presença um volume anormal de líquido na cavidade pleural. Quando isto ocorre, a técnica de drenagem do líquido pleural através de punção com seringas de alto calibre, isto é, a toracocentese ainda é a mais utilizada nos serviços de saúde por ser de baixo custo e rápida realização. Esta técnica encontra-se indicada quando presente alterações da função respiratória devido a um derrame pleural volumoso, com conseqüente colapso pulmonar e disfunção respiratória. Por outro lado, está contra indicada se houver diátese hemorrágica

incorrigível ou vigência de terapêutica anticoagulante. Para avaliação e preparo do paciente que irá submeter-se à toracocentese, deve-se obter exame radiológico do tórax pósterio-anterior (PA), perfil e decúbito lateral (Laurel), quando possível.

Alternativamente à toracocentese, a técnica da pleurodese poderá ser instituída nos casos em que a efusão pleural reacumule rapidamente ou repetidamente após três drenagens, a expectativa de vida seja superior a 1 mês ou o derrame pleural seja livre (não septado) e periférico (decorrente da inflamação da superfície pleural com aumento da permeabilidade capilar e transudação de líquido no espaço pleural). A pleurodese consiste num procedimento cirúrgico no qual se introduz no espaço pleural substâncias irritantes químicas, que levam a forte aderência entre as pleuras viscerais (pulmão) e parietais (superfície interna da cavidade torácica).

## **11. Diarréia**

Termo utilizado para definir a ocorrência de evacuação líquida por 3 ou mais episódios ao dia. Ocorre em 5% a 10% dos pacientes com câncer avançado. Na investigação etiológica deve-se excluir a falsa diarréia causada por fecaloma, obstrução intestinal parcial, intolerância alimentar, cólon irritável, ansiedade ou medo. Além disso, deve-se atentar para o uso de antiinflamatório não hormonal, diuréticos, antiácido com magnésio, beta-bloqueadoras, laxativos, reposição de ferro e antibioterapia uma vez que são freqüentes como causas de diarréia. Deve-se ainda descartar concomitância de diabetes mellitus, colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Tendo em vista a terapia antidiarréica, é importante rever a dieta ou ocorrência de alimentação através de cateter nasoentérico ou gastrostomia, presença de tumor no intestino, fístula gastrocólica ou enterorretal e até mesmo, insuficiência do sistema nervoso autônomo. O

grau de hidratação seja pelo tubo gastrointestinal, venosa ou subcutânea também pode ser uma das causas de diarreia em pacientes oncológicos.

Nos casos de diarreia pós-gastrectomia, deve-se orientar ingestão de pequenos volumes de alimento a intervalos regulares. Para as diarreias que se apresentam após radioterapia, está indicado uso de anti-inflamatório não hormonal. O excesso de evacuações relacionado à síndrome carcinóide pode ser controlado mediante uso de bloqueador H<sub>2</sub> na dosagem de 150 a 300 mg/dia. A ocorrência de diarreia concomitante a presença de alça cega com crescimento bacteriano requer o uso de metronidazol na dose de 1,5 g/dia por 2 a 4 semanas. Havendo sangramento tumoral por lesão baixa (reto), o ácido épsilon aminocapróico na dose de 100 a 200 mg/kg 3 a 4 vezes/dia tem sido a terapia mais adotada. Nos casos de diarreia infecciosa, tratar a causa base resolve o problema.

## **12. Dispneia**

O grau da dispneia pode não estar diretamente relacionado à severidade do quadro clínico, visto ser um sintoma subjetivo. Esta sintomatologia ocorre em aproximadamente 60 a 70 % dos pacientes com câncer avançado.

Na dispneia do câncer avançado é preconizado o uso de nebulização com morfina. Neste caso, utiliza-se morfina na dose de 2,5mg (podendo aumentar até 50mg) associado a dexametasona 2 mg, diluídas em 2,5 ml de SF 0,9%. Se houver ausculta de broncoespasmo que não foi aliviado pelo corticóide, acrescentar fenoterol. Nos casos em que não houve resposta à morfina, tentar nebulização com furosemida 20 mg. Como medidas gerais, manter a cabeceira elevada, o paciente preferencialmente sentado e o ambiente bem ventilado. Constatada presença de hipoxemia, indicar oxigenioterapia.

### **13. Distúrbios do sono**

Nos doentes oncológicos, é comum a inversão do ciclo sono-vigília. A insônia ocorre em 29% a 59% dos pacientes com câncer avançado. Tendo em vista a regularização dos hábitos de sono, é recomendada a eliminação de causas desencadeantes bem como promover tranqüilidade no ambiente. Além disso, podem ser utilizadas medicações indutoras de sono como os benzodiazepínicos em dose habitual (10mg); antidepressivos como a amitriptilina e os opióides em dose noturna (2 horas antes de deitar), caso paciente apresente insônia devido dor; e antipsicóticos como o haldol na dose de 0,5 a 2 mg a noite, se paciente apresentar delírios.

### **14. Fadiga**

É a sensação de cansaço extremo devido à combinação de sintomas físicos e mentais. Apresenta-se praticamente de forma universal nos estágios finais da doença.

Embora fadiga seja o sintoma mais comum em pacientes com câncer avançado, é o sintoma para o qual temos as soluções menos satisfatórias. Neste caso, deve-se tentar identificar e reverter, se possível, a causa base. Além disso, ajudar o paciente a estabelecer prioridades é um ponto fundamental para solução do problema. Quando a fadiga ainda é leve, o estímulo a pequenas atividades físicas é importante para preservar força muscular.

### **15. Fratura patológica**

Ocorre mais comumente em câncer de mama (53%), rim (11%), pulmão (8%) e tireóide (5%). Os locais mais acometidos são região cervi-

cal, fêmur e úmero. O paciente apresenta dor, deformidade no membro acometido e, por vezes, equimose.

Os principais objetivos do tratamento são aliviar a dor, preservar mobilidade quando possível e facilitar o cuidado ao paciente. Para isto, é de fundamental importância uma analgesia apropriada. Pode ser efetuada fixação interna e radioterapia paliativa. Na impossibilidade de outra conduta, prover calha gessada antirotatória na fratura de fêmur ou típóia canadense para dar maior conforto ao paciente. Os medicamentos bifosfonados podem reduzir eventos osteolíticos no esqueleto, sendo indicados para progressão das metástases ósseas e fraturas patológicas na dose de 60 a 90 mg diluídos em 500 ml de solução salina, infundida em 4 - 12 h.

## **16. Linfedema**

Sua ocorrência nos membros superiores ocorre em 40% dos casos relacionada à linfadenectomia axilar radical e radioterapia. Quando presente nos membros inferiores, geralmente decorre de tumoração pélvica.

Para prover terapia, é importante observar se o paciente apresenta queixas decorrentes da presença do linfedema. A drenagem postural e o uso de meias compressivas, bem como a realização de alguns exercícios e controle da higiene do membro acometido evita uma série de complicações como síndrome compartimental, úlceras, infecções e até possíveis amputações. Deve-se ainda observar a função renal, aumentar, se possível, a ingesta protéica.

O uso de antibióticos é recomendado quando se busca dar ênfase a prevenção da erisipela de repetição. Neste caso, pode ser utilizada penicilina V na dosagem de 0,5 a 1 g a cada 6 ou 8 h. Na presença de edema generalizado, diuréticos como a furosemida (40 a 80 mg/dia) as-

sociado a espironolactona (200 a 400 mg/dia) costumam ser utilizados. Na ausência de sucesso após 2 a 3 dias o uso de diuréticos, iniciar dexametasona 16 mg/dia.

## **17. Náuseas e vômitos**

Ocorrem em 60% dos pacientes com câncer avançado, com particular prevalência em tumor de mama, estômago ou tumores ginecológicos e pacientes recebendo opióides.

Como terapia, o aconselhamento nutricional é o pilar do tratamento. Medicções com poder antiemético podem ser utilizadas conforme as diversas situações. Para acelerar o esvaziamento gástrico, a metoclopramida na dose de 10 a 20 mg, 3 a 4 vezes/ dia, IV ou SC tem sido a droga de escolha. Nos casos que cursam como uremia e hipercalcemia, o haldol sob dose de 0,5 a 2 mg, 4 vezes/dia, IM ou 5 a 15 mg/dia, SC é indicado. Se na gênese das náuseas e vômitos houver participação central e de receptores colinérgicos periféricos, utilizar prometazina na dosagem de 25 mg, 2 a 3 vezes/dia. Alguns casos repetidos de êmeses respondem bem a dexametasona 4 mg/dia, porém naqueles que cursam com hipertensão intracraniana, aumentar a dose de dexametasona para 16 a 36 mg/dia. Náuseas e vômitos pós radioterapia, o ondansetron 8 mg, IV ou VO, 2 a 3 vezes/ dia costuma ser eficaz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL (País). Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Cuidados paliativos oncológicos**: controle da dor. Rio de Janeiro: INCA, 2001.

BRASIL (País). Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Cuidados paliativos oncológicos**: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001.

HOLMES, D. **Psicologia dos transtornos mentais**. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

KLIGERMAN, J. Câncer e qualidade de vida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, 1999.

MARASCHIN, J. F. et al. Prevenção e tratamento das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia antineoplásica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, 1999.

PIMENTA, C. A. M. et al. **Dor no doente com câncer: características e controle**. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 1, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer pain, palliative care and the World Health Organization**: 2000-2002 priorities. Geneva: WHO, 1999.

## Capítulo 16

# Emergências Oncológicas

Luanne Fortes Monte Soares

### 1. Introdução

A emergência oncológica é definida como o desenvolvimento de complicações em decorrência do processo maligno subjacente ou do seu tratamento. A fim de evitar taxas significativas de morbidade e mortalidade, o médico precisa conhecer os sinais e sintomas dessas complicações para efetuar uma rápida avaliação, instituir as medidas iniciais e em seguida encaminhar o paciente a um tratamento especializado. Atualmente, vários tipos de câncer são rotineiramente curados, e, em outros, o tratamento proporciona melhor qualidade de vida bem como um aumento da sobrevida. O presente capítulo apresenta alguns quadros emergenciais comumente encontrados na prática médica em indivíduos portadores de câncer para auxiliar no controle destes pacientes.

### 2. Síndrome da veia cava superior

A síndrome da veia cava superior (SVCS) é definida como um conjunto de sinais e sintomas causados pela diminuição do fluxo sanguíneo pela veia cava superior (VCS) para o átrio direito. A velocidade deste bloqueio e sua localização em relação à veia ázigos determinarão a gravidade da síndrome.

## 2.1 Etiologia

Entre as causas de obstrução da VCS encontra-se:

- Benignas: bócio, aneurisma da aorta, doenças granulomatosas (tuberculose, sífilis, histoplasmose, sarcoidose), mediastinite fibrosante, fio de marcapasso cardíaco, entre outras;
- Malignas: um tumor maligno pode invadir ou comprimir a VCS causando obstrução. Atualmente, mais de 95% dos casos de SVCS deve-se a neoplasias, das quais 70% são de origem pulmonar - carcinoma de pequenas células, carcinoma de grandes células, células escamosas e adenocarcinoma. Em outros casos, observa-se associação com tumores de timo e tireóide, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin e metástases de tumores (mama, células germinativas, sarcoma de Kaposi, câncer de esôfago, etc).
- Trombose: esse evento encontra-se geralmente relacionado à presença de cateter de demora para acesso venoso ou a um fluxo sanguíneo lento. Trombos neoplásicos são infrequentes.

## 2.2 Quadro Clínico

A obstrução da VCS causa ingurgitamento das veias jugular interna e subclávia. Se essa obstrução ocorrer de forma insidiosa, o desenvolvimento de colaterais, especialmente com o sistema ázigos, os vasos mamários e os vasos subcutâneos do tórax e do abdome superior, pode redirecionar o sangue e assim, os sinais e sintomas podem ser mínimos. Caso essa obstrução seja aguda, não vai haver tempo para o desenvolvimento de colaterais, a pressão no interior da VCS aumentará bastante e os sinais e sintomas da síndrome serão evidentes.

Os sintomas mais comumente encontrados são dispnéia, tosse,

dor torácica, disfagia, cefaléia, congestão nasal, rouquidão, tontura e síncope. Esses sintomas tendem a ser mais proeminentes pela manhã, visto que o decúbito dorsal aumenta ainda mais a pressão na VCS.

A tosse-síncope chama a atenção por ser algumas vezes a primeira manifestação da síndrome. O relato do paciente é de perda súbita da consciência durante uma crise de tosse. Sua etiopatogenia é explicada pela equiparação das pressões nos capilares arterial e venoso junto à substância cerebral, pois a pressão no sistema venoso está elevada (200 a 500cm de água) e se eleva ainda mais durante a tosse.

Os sinais exibidos pelo paciente são veias dilatadas na face, no pescoço, nos braços e na parte anterior do tórax, edema cervicofacial matutino, cianose, quemose, dentre outros.

O aparecimento de circulação colateral é dependente do grau de obstrução da VCS tornando-se evidente na fase de oclusão completa do vaso quando as veias subcutâneas se pronunciam e mostram aspecto varicoso à parede anterior do tórax. As telangiectasias são freqüentemente vistas também neste local. As veias ázigos, torácicas internas ou mamárias, torácicas laterais, assim como as veias paraespinhais e o plexo venoso periesofágiano também se engurgitam na tentativa de encontrar um caminho de retorno do sangue das extremidades superiores para o coração. A pressão nestes vasos se eleva porque a drenagem venosa está prejudicada.

### **2.3 Investigação**

O diagnóstico de SVCS deve ser estabelecido mediante a história e o exame físico. É de importância fundamental valorizar queixas como “levantar de manhã com o rosto inchado” e com edemas ou hiperemias cervicofaciais sem outras explicações; o encontro de ingurgitamento venoso cervical e a presença de circulação colateral torácica; o relato de perda da consciência relacionada ao esforço de tosse ou esforço físico maior.

Realizado o diagnóstico clínico, deve-se proceder aos exames complementares os quais devem partir de uma radiografia de tórax. Na maioria dos casos, tal exame revela alargamento do mediastino superior, efusão pleural e massa hilar direita. Contudo, tal exame fornece pouca informação a respeito da etiologia ou da localização da obstrução. Os exames de imagem contrastados mostram claramente o nível dessa obstrução.

A cavografia não tem sido utilizada porque a tomografia contrastada a substitui com vantagens (visão em cortes transversos e planos). A tomografia computadorizada (TC) oferece mais detalhes sobre a SVCS, suas tributárias e outras estruturas como brônquios e a medula. Além disso, a TC é capaz de identificar melhor o local e a extensão da obstrução e se a mesma é por trombo, compressão tumoral externa ou invasão por massa mediastinal.

A ressonância nuclear magnética (RNM) ainda não demonstrou vantagens claras sobre a TC e seu papel ainda está sendo melhor investigado.

Nos pacientes que desconhecem diagnóstico prévio de câncer, uma investigação não invasiva deve ser feita. Para tal, utiliza-se citologia do escarro, toracocentese, broncoscopia e mediastinoscopia. Em alguns casos, pode ser necessário realizar biópsia da lesão sendo seu uso é reservado para casos complicados, uma vez que há riscos de sangramento em função da pressão venosa central elevada.

## **2.4 Tratamento**

O tratamento da síndrome requer o estabelecimento do diagnóstico etiológico; nem sempre as condições clínicas dos pacientes são as melhores e o tratamento medicamentoso inicial é necessário para obter condições razoáveis. A meta do tratamento da SVCS é aliviar os sintomas e tentar curar o processo maligno primário.

### **Medidas gerais:**

- Cabeceira da cama elevada e administração de oxigênio podem ajudar a reduzir o débito cardíaco e a pressão venosa, além de melhorar a dispnéia;
- Terapia com diuréticos e redução do sal da dieta reduzem o edema e podem ter um efeito paliativo imediato, entretanto o risco de trombose pela desidratação não deve ser ignorado;
- Esteróides em altas doses têm sido utilizados para aliviar os sintomas nos pacientes portadores de câncer, principalmente os linfomas.

### **Medidas específicas:**

Tratamento da causa básica: se neoplásicas, após confirmação histopatológica, tratar com quimioterapia, radioterapia ou ambas; se trombóticas, utilizar agentes trombolíticos, anticoagulantes, “stents expansíveis”, angioplastia com balão, etc. Nos pacientes com diagnóstico estabelecido de carcinoma de pulmão não pequenas células, a radioterapia é o tratamento associado ou não a quimioterapia dependendo da condição clínica do paciente. Com o tratamento, 75% dos pacientes com SVCS por neoplasias apresentarão melhora em 3-4 dias, e 90% terão grande melhora em uma semana. Os pacientes que porventura não melhoraram, devem receber imediatamente agentes fibrinolíticos e antitrombóticos devido à possibilidade de um quadro de trombose venosa central.

## **3.0 Compressão da medula espinhal**

A compressão da medula espinhal e de raízes nervosas é a mais freqüente complicação neurológica do câncer. Aproximadamente 5% dos pacientes com câncer metastático possuem metástase epidural na autópsia e 20% dos pacientes com neoplasia envolvendo a coluna vertebral desenvolvem sinais de compressão da medula espinhal.

### **3.1 Etiologia**

A compressão da medula espinhal ocorre quando um câncer ou outro evento qualquer comprime a medula espinhal ou seus nervos, acarretando dor e perda da função. Geralmente a lesão está relacionada a traumatismos e ruptura da microvascularização da medula, mas também pode ocorrer por causas infecciosas (abscesso medular) e tumores medulares ou metastáticos.

O envolvimento dos tecidos duros por tumor é freqüentemente observado. A dura-máter é a meninge mais acometida por disseminação local de neoplasia do corpo vertebral ou por massas tumorais paravertebrais que a invadem através do forame intervertebral. O envolvimento tumoral dos corpos vertebrais pode causar enfraquecimento do osso com posterior fratura. Os fragmentos ósseos originados podem ser deslocados e invadir a medula, comprimindo grandes vasos e produzindo sintomatologia aguda.

Os cânceres que estão mais relacionados a esse tipo de emergência oncológica são: o câncer de mama em primeiro lugar, seguido do câncer de pulmão, do linfoma e do câncer de próstata.

### **3.2 Quadro Clínico**

A dor é o sintoma inicial em 70 a 95% dos pacientes e geralmente antecede o diagnóstico de compressão medular em vários dias a meses. Essa dor pode ser local ou radicular. A dor local está presente em quase todos os casos e é restrita ao local da compressão. É geralmente constante, indefinida e progressiva. É exacerbada pelo espirro, tosse, movimento, flexão da nuca e posição de decúbito, nesse aspecto se opondo ao que ocorre na hérnia de disco.

A dor radicular é intermitente e progressiva. Ela varia com o nível vertebral acometido. Sabe-se que a medula torácica é a mais acometida (70%), seguida da lombossacra (20%) e da cervical (10%). Quando bilate-

ral, é mais característica de lesão torácica, enquanto que a dor unilateral é mais comum em lesões cervicais ou lombares. A dor radicular cervical pode também envolver o ombro ou um braço.

A fraqueza está presente em aproximadamente 80% dos pacientes e é o segundo sintoma mais comum. Distúrbios urinários, constipação e impotência são sintomas mais tardios e indicativos de mau prognóstico.

A área medular afetada determinará as funções motoras e sensitivas lesadas. Abaixo do nível de lesão, deverá ocorrer paralisia (motricidade) ou paresia (sensibilidade) de diversas funções conforme o segmento medular comprometido.

### **3.3 Investigação**

Graças à organização específica dos nervos da medula espinhal, os médicos podem determinar qual é a zona afetada mediante a avaliação dos sintomas e realização do exame físico. Por exemplo, uma afecção medular a meio do tórax pode causar debilidade motora e entorpecimento numa perna, mas não no braço, e pode também afetar a função da bexiga urinária e dos intestinos. A pessoa pode ter uma sensação de mal-estar em forma de cinturão ao nível da lesão medular.

Radiografia simples da região onde há dor identifica alterações em 80% dos pacientes, mas não exclui compressão medular quando normal (principalmente nos casos de linfoma). A tomografia axial computadorizada (TAC) ou a ressonância magnética (RM) costumam pôr em evidência a localização da compressão e inclusive podem indicar a sua causa. Pode também efetuar-se uma mielografia (injeção de uma substância de contraste e posterior estudo radiológico) para determinar, onde se encontra a parte comprimida, dado que o contraste se vê comprimido ou beliscado. Este exame é um pouco mais complexo do que a TAC ou a RM e também mais incômodo, mas é o de maior precisão

quando ainda existem dúvidas depois dos resultados daqueles exames complementares. A TAC e a RM podem revelar qualquer fratura, colapso ou deslocamento de uma vértebra, ruptura do disco intervertebral, crescimento ósseo, hemorragia, abscesso ou tumor.

### **3.4 Tratamento**

#### **Medidas gerais:**

O tratamento da compressão medular depende da sua causa, mas sempre que seja possível deve descomprimir-se a medula imediatamente, porque no caso contrário pode levar a uma lesão permanente. O uso de esteróides no tratamento da compressão medular e nervosa é claramente indicado porque podem reduzir a inflamação associada com lesão compressiva e melhorar os sintomas à curto prazo.

#### **Medidas específicas também devem ser tomadas:**

- Radioterapia e Quimioterapia quando possível
- Cirurgia: utiliza-se esse procedimento quando ocorre recorrência de um tumor previamente tratado com altas doses de radioterapia ou quando ocorre fratura patológica com instabilidade ou compressão da medula espinhal por fragmento ósseo. Também é usada quando se desconhece o diagnóstico do paciente. Nesses casos a biópsia pode ser associada a um procedimento cirúrgico. Nas metástases situadas na parte anterior deve-se realizar descompressão e estabilização e nas posteriores a laminectomia é o procedimento de escolha.
- A compressão medular provocada por uma infecção deve ser tratada imediatamente com antibióticos, seguida de drenagem do abscesso.

## **4.0 Obstrução das grandes vias aéreas**

As grandes vias aéreas são constituídas da laringe, traquéia e brônquios principais. Sua obstrução pode agravar ainda mais o quadro do paciente oncológico.

### **4.1 Etiologia**

Em um paciente portador de câncer, a obstrução das vias aéreas pode resultar de neoplasias malignas intrínsecas ou extrínsecas. Os tumores intrínsecos provocam lesões no interior (luz) das vias aéreas superiores e o mais comum deles é o carcinoma broncogênico. Os tumores primários de laringe e de traquéia também podem ocasionar esse tipo de lesão.

O tumor extrínseco comprime ou invade as vias aéreas, porém esse evento raramente afeta a traquéia por causa de sua rigidez. Novamente o carcinoma broncogênico constitui o tipo mais comum, podendo ocorrer também devido ao câncer esofágico, câncer de mama e linfoma.

### **4.2 Quadro Clínico**

Os sintomas mais comuns na obstrução das grandes vias aéreas são estridor, tosse crônica e hemoptise associados com dispnéia progressiva e insidiosa. Se uma fístula traqueo-esofágica ocorrer, aspiração de conteúdo alimentar, pneumonia química e dispnéia de progressão rápida podem ser observadas.

### **4.3 Investigação**

Exames de imagem como radiografia de tórax e tomografia computadorizada permitem a visualização do nível de obstrução e orientam a realização de biópsia dos tumores de vias aéreas superiores. A broncoscopia constitui uma ferramenta diagnóstica adicional caso não sejam detectadas alterações nos exames complementares anteriormente citados.

### **4.4 Tratamento**

Medidas gerais como repouso no leito, oxigênio e corticoterapia, para reduzir o edema, devem ser utilizadas.

Radioterapia, quimioterapia ou cirurgia podem ser necessárias para tratamento da causa base da obstrução e são escolhidas de acordo com a melhor maneira para tratar cada tipo de tumor.

A traqueostomia é útil em lesões que causam obstrução ao nível da laringe ou acima dela ou na região alta da traquéia e pode salvar o doente com grave insuficiência respiratória.

Quando há compressão extrínseca da via aérea por tumor, os stents possuem um papel importante. É usado como medida paliativa para falta de ar (dispnéia), tosse e insuficiência respiratória. A função do stent é empurrar a parede da via aérea contra a compressão tumoral, mantendo livre a passagem do ar, e dificulta a extensão do tumor para dentro da via aérea. Esta técnica é reservada para pacientes estritamente selecionados.

## **5.0 Hipercalcemia**

A hipercalcemia associada à malignidade é um distúrbio metabólico bastante freqüente, estimando-se que 20 a 30% dos pacientes com câncer apresentará esta complicação em algum momento ao longo da evolução da doença, mais freqüentemente na fase terminal. Considerando que o quadro pode evoluir para falência renal, coma e morte, é fundamental reconhecer a hipercalcemia, conhecer sua fisiopatologia e instituir tratamento.

### **5.1 Etiologia**

A hipercalcemia é uma complicação freqüentemente causada por tumores que secretam uma proteína relacionada às paratireóides, o que leva ao aumento da atividade osteoclástica, resultando em maior reabsorção óssea e tubular renal de cálcio. As metástases osteolíticas também podem atuar de forma semelhante, diretamente nos ossos causando reabsorção de cálcio ou secretando hormônios que resultam em reabsorção óssea ou reativação dos osteoclastos. Os tumores mais comumente associados a esse distúrbio são os tumores de mama, próstata, pulmão (sobretudo o de células escamosas), mieloma múltiplo, linfomas e outras malignidades hematológicas.

### **5.2 Quadro Clínico**

Os pacientes com hipercalcemia sintomática geralmente apresentam elevação do cálcio sérico acima de 12 mg/dl. A partir deste ponto, surgem manifestações gerais como desidratação, perda de peso, anorexia, prurido e polidipsia. Manifestações neuromusculares também são observadas: fadiga, letargia, fraqueza muscular, hiporreflexia, confusão, psicose, coma. Náuseas, vômitos, constipação e obstrução são as manifestações gastrointestinais mais freqüentes. Em relação às manifes-

tações renais observa-se poliúria e insuficiência renal. Bradicardia, prolongamento do intervalo PR, estreitamento do intervalo QT e arritmias atriais ou ventriculares são alterações cardíacas que podem ocorrer.

A intensidade dos sintomas associados à hipercalcemia depende do nível absoluto de cálcio e também do período de desenvolvimento da mesma. Os pacientes que a desenvolvem rapidamente tendem a ser afetados mais gravemente que aqueles nos quais a hipercalcemia progride vagarosamente.

### **5.3 Investigação**

Os níveis de cálcio devem ser determinados a partir de uma amostra venosa. Cerca de 45% do cálcio encontram-se na forma ionizada (não ligado a proteínas) e os níveis totais de cálcio devem ser corrigidos para alterações na concentração sérica de albumina (hipoalbuminemia) da seguinte forma: cálcio corrigido = cálcio determinado + (40 – albumina) x 0,002 mmol/l.

### **5.4 Tratamento**

O tratamento envolve medidas gerais como remover o cálcio da alimentação parenteral, interromper medicamentos que contribuem para a hipercalcemia (suplementação de cálcio e vitamina D, lítio, tiazídicos), além de reduzir sedativos para melhorar o nível de consciência e favorecer a deambulação, sempre que possível.

A reidratação deve ser um dos principais objetivos do tratamento porque devido aos defeitos reversíveis na absorção tubular renal e à perda subsequente de líquido associada à redução da ingestão, sempre há depleção de volume. Em pacientes com função renal e cardíaca adequada a reposição pode ser bastante vigorosa. Já naqueles com problemas de função renal e cardíaca essa reposição deve ser mais cau-

telosa. Alguns diuréticos também podem ser associados por ter efeito calciúrico.

Para o tratamento crônico da hipercalcemia dispõe-se dos bifosfonados (pamidronato e ácido zoledrônico). Eles se ligam aos cristais de hidroxiapatita e inibem sua dissolução. Esses fármacos só devem ser utilizados após o paciente ter sido adequadamente hidratado. Entre os utilizados o pamidronato é usado em dose única de 60 a 90mg por infusão IV lenta durante 24 h. Reposição de fosfato deve ser realizada (se necessário) devido o efeito fosfatúrico do paratormônio. Se a causa de hipercalcemia for um excesso de 1,25 diidroxivitamina D, a terapia deve incluir glicocorticóides como a prednizona.

O tratamento anti-tumoral específico também deve ser feito e quando indicada a quimioterapia ajuda a controlar a hipercalcemia.

## **6.0 Obstrução intestinal**

A obstrução intestinal é a mais freqüente causa de cirurgia abdominal em pacientes com câncer. A obstrução pode ocorrer em qualquer ponto do trato gastrointestinal, desde o esôfago até o reto.

### **6.1 Etiologia**

A causa de obstrução intestinal em pacientes com câncer em 59 a 100% dos casos é doença recorrente. Os tumores primários mais relacionados à obstrução intestinal são o colorretal, o de ovário e o de estômago. Menos freqüentemente temos tumores do pâncreas, do pulmão, o mesotelioma e o melanoma. Causas relacionadas ao tratamento, ou seja, radioterapia e o uso de certos fármacos como opióides e anticolinérgicos, também podem ocorrer.

O câncer de cólon responde por 78% dos casos de obstrução intestinal, enquanto que os cânceres extra-cólon respondem por 12%. As causas benignas são responsáveis por 10% das obstruções.

## **6.2 Quadro Clínico**

Os sintomas e sinais apresentados pelo paciente dependem do nível da obstrução, entretanto entre os mais frequentes estão náuseas, vômitos, constipação, dor em aperto no abdome, distensão abdominal, peritonite e perda de peso. Lesões metastáticas devem ser consideradas caso o paciente apresente, além desses sintomas e sinais citados anteriormente, uma história de câncer de ovário, cólon, estômago, pâncreas, mama e melanoma.

## **6.3 Investigação**

Todos os pacientes com suspeita de obstrução intestinal devem ser submetidos a uma rigorosa anamnese e a um exame físico cuidadoso, além de exames de sangue de rotina. Deve-se proceder também à realização de raio X simples abdominal (em posição ortostática, em decúbito dorsal e em decúbito lateral esquerdo) e de tórax.

## **6.4 Tratamento**

O objetivo do tratamento na obstrução intestinal é restabelecer o trânsito intestinal do paciente ou pelo menos obter um efeito paliativo. O tratamento depende de muitos fatores como o tipo do tumor, o estado funcional do paciente, do nível e do grau da obstrução e de tratamento prévios.

Deve-se puncionar uma veia de grosso calibre com jelco, hidratar adequadamente e realizar reposição eletrolítica. Reposição de

potássio se o paciente estiver com diurese adequada. Passar uma sonda nasogástrica número 18 ou 20 e deixar aberta para descompressão gástrica. Sonda vesical de demora deve ser passada para avaliar a diurese. Referenciar o pacientes para centro especializado após estabilização e hidratação. Se houver suspeita de perfuração inicie antibiótico: ceftriaxona 1g EV e metronidazol 1,5 g EV ou ciprofloxacino 500mg EV e metronidazol 1,5 EV imediatamente após estabelecimento do diagnóstico e antes de iniciar a cirurgia. Fazer profilaxia para trombose venosa.

## **7.0 Perfuração intestinal**

A perfuração intestinal é também uma causa muito freqüente de cirurgia abdominal em pacientes com câncer.

### **7.1 Etiologia**

Em 33% a 58% dos casos de perfuração ocorre envolvimento do intestino por tumor como linfoma, que é responsável por quase metade dos casos. Entretanto o linfoma primário é raro, correspondendo a apenas 2% de linfomas não-Hodghin em uma série de 4234 pacientes. Cerca de 20% dos pacientes com linfoma gastrointestinal primário apresentaram perfuração intestinal durante a apresentação da doença ou após a quimioterapia. De modo geral, a perfuração ocorre no sítio do tumor, mas em alguns estudos foi relatado perfuração proximal a uma obstrução. Entre as causas não malignas destacam-se úlcera gastroduodenal, colonoscopia, colite neutropênica, enterite pós-irradiação, diverticulite, perfuração proximal a uma lesão obstrutiva e infecções por citomegalovírus e *Clostridium difficile*.

## **7.2 Quadro Clínico**

A sintomatologia da perfuração de uma víscera abdominal é típica de uma peritonite generalizada, podendo-se observar dor abdominal constante e aguda, defesa abdominal, íleo paralítico, distensão abdominal, febre e leucocitose. Pacientes que fazem quimioterapia ou uso de esteróides podem não apresentar esses sintomas, dificultando o diagnóstico.

## **7.3 Investigação**

O raio X de abdome pode mostrar níveis hidroaéreos e pneumoperitônio, contudo cerca de metade dos pacientes não apresenta essa alteração.

## **7.4 Tratamento**

Deve-se puncionar uma veia de grosso calibre com jelco e hidratar adequadamente o pacientes e reposição eletrolítica. Reposição de potássio se o paciente estiver com diurese inadequada. Passar uma sonda nasogástrica número 18 ou 20 e deixar aberta para decompressão gástrica. Sonda vesical de demora se estiver sem diurese. Referenciar o pacientes para centro especializado após estabilização e hidratação. Iniciar antibiótico: ceftriaxona 1g EV e metronidazol 1,5 g EV ou ciprofloxacino 500mg EV e metronidazol 1,5 g EV. Uma vez estabelecido que o caso é cirúrgico iniciar analgesia: dipirona 3cc EV + tramadol 100mg + SF 100ml EV ou morfina 10mg EV lento.

## **8.0 Síndrome da lise tumoral**

A síndrome de lise tumoral é caracterizada pela destruição maciça de células malignas e conseqüente liberação do seu conteúdo no espaço extracelular. Embora possa ocorrer de modo espontâneo, a síndrome de lise tumoral aparece em geral, logo após o início do tratamento com agentes quimioterápicos citotóxicos. Uma vez liberados, estes metabólitos podem subjugar os mecanismos homeostáticos resultando em hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, e hipocalcemia. Estas alterações biológicas podem levar à ocorrência de diversas manifestações clínicas, incluindo lesão renal aguda, convulsões e morte súbita, que podem requerer cuidados intensivos. Como a síndrome de lise tumoral está associada a um prognóstico reservado, prevenção de sua ocorrência per se e também de suas conseqüências é obrigatória.

### **8.1 Etiologia**

A síndrome da lise tumoral (SLT) ocorre mais freqüentemente em pacientes com tumores de grande extensão, rico em frações de alta proliferatividade e que são altamente sensíveis ao tratamento citotóxico durante a quimioterapia. Tais características são mais encontradas em linfomas de alto grau, leucemias linfóide e mielóide agudas e menos comumente em tumores sólidos de crescimento rápido, como câncer de testículos.

Fatores de risco clássicos da SLT incluem alta carga tumoral, níveis de desidrogenase láctica superiores a 1500 UI, comprometimento extenso da medula óssea e alta sensibilidade tumoral para agentes quimioterápicos. Essa síndrome tem sido observada não somente com potentes mielosupressores, mas também com interferon- $\alpha$ , tamoxifeno, cladribine e metrotexato intratecal.

## 8.2 Quadro Clínico

Diversos sintomas podem surgir em consequência da SLT, sendo a lesão renal aguda o mais comum. A lesão renal aguda pode levar a uma sobrecarga de líquido e edema pulmonar; a hipercalemia ou hiperfosfatemia, intensificadas por insuficiência renal, podem induzir arritmia cardíaca e morte súbita. Finalmente, anomalias de cálcio e fosfatos frequentemente podem levar a câimbras musculares ou a convulsões. Ocorre também alteração no metabolismo do ácido úrico resultando em hiperuricemia. Acidose láctica foi encontrada em associação com esta síndrome e sua extensão foi correlacionada à gravidade da SLT.

## 8.3 Tratamento

O reconhecimento do risco e a prevenção são essenciais para o tratamento. Pacientes com risco de desenvolver a síndrome devem ser identificados antes da quimioterapia e, se possível, hidratação intravenosa deve ser iniciada 24 a 48 horas antes do tratamento quimioterápico. A hidratação venosa tem por objetivo manter um débito urinário adequado permitindo a eliminação do ácido úrico e dos fosfatos pela urina, além de tentar normalizar a concentração sérica de potássio.

Os eletrólitos séricos, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina devem ser monitorados a curtos intervalos de tempo (dependendo das condições do paciente) durante 3 a 4 dias após o início do tratamento citotóxico. O eletrocardiograma deve ser feito quando houver risco de ocorrer alterações nos níveis de cálcio.

As desordens eletrolíticas devem ser corrigidas, tomando-se o cuidado com o uso de bicarbonato de sódio que pode agravar a hipocalcemia. O alopurinol deve ser administrado concomitantemente para reduzir a hiperuricemia. A hipocalcemia pode ser corrigida com gluconato de cálcio intravenoso e em casos persistentes pode-se lançar mão do calcitriol. A hipercalemia deve ser tratada com "sodium-potas-

sium exchange resin" via oral ou com terapia combinada com insulina e glicose.

Nos casos de insuficiência renal aguda pós-quimioterapia deve-se considerar o início precoce de diálise. Em tal situação, a posologia das drogas antineoplásicas deve ser modificada.

## **9.0 Neutropenia febril**

A neutropenia induzida pela quimioterapia é a complicação mais séria do tratamento quimioterápico sistêmico e está associada com importante mortalidade, morbidade e custos. Neutropenia pode resultar em neutropenia febril, frequentemente necessitando de hospitalização e uso de antibióticos empíricos de amplo espectro.

Sua incidência que varia em torno de 8-20% para a maioria das neoplasias pode alcançar 33% ou mais em alguns tumores hematológicos. Combinado a um risco de mortalidade que varia em torno de 5-12% para esses tumores, a neutropenia febril é ainda associada a importante perda da qualidade de vida dos pacientes, e uma redução de doses e intervalos na administração da quimioterapia, levando ao comprometimento da resposta clínica a longo prazo de tumores que são potencialmente curáveis.

### **9.1 Etiologia**

Pacientes com câncer e neutropenia podem desenvolver febre por várias razões, o que inclui:

- Causas não infecciosas: alergia a medicamentos, reações às transfusões, resposta imunológica a transplante imunologicamente incompatível, etc.

- Causas infecciosas: infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter, infecções relacionadas à superfície muco-cutânea comprometida e infecção devido ao ar contaminado ou contato com outras pessoas com infecções passíveis de transmissão.

## **9.2 Diagnóstico e Tratamento**

Se a contagem de neutrófilos no hemograma for menor que 1000 células/mm<sup>3</sup> está feito o diagnóstico de neutropenia. Se febre ocorrer, mesmo baixa, referenciar imediatamente em caráter de emergência o paciente para o centro de referência. Nessa situação os sinais clássicos de inflamação podem ser mínimos ou ausentes. Não realizar manobras invasivas nestes pacientes como toque retal ou vaginal para não romper barreiras naturais e aumentar taxa de disseminação da infecção.

Se o paciente estiver longe do centro de referência iniciar imediatamente ceftazidime ou cefepime; ou imipenem ou meropenem. Se tiver cateter totalmente implantável associar vancomicina. Referenciar imediatamente o paciente para o centro de referência. Esta condição poder ser rapidamente fatal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADEN, L. R.; RUBIN, R. H. Fever, Neutropenia, and the second law of thermodynamics. **Annals of Internal Medicine**, v. 137, n. 123-124, 2002.

BRENTANI, M. M. et al. **Bases da Oncologia**. São Paulo: Lemar, 1998. p. 493-508.

CAIRO, M. S; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. **British Journal of Haematology**, v. 127, n. 1, p. 3-11, 2004.

COHEN, L. F. et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. **The American Journal of Medicine**, v. 68, n. 4, p. 486-91, 1980.

CONGER, J. D.; FALK, S. A. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 59, n. 5, p. 786-93, 1977.

DAVIDSON, M. B et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. **The American Journal of Medicine**, v. 116, n. 8, p. 546-54, 2004.

DE VITA, V. T., HELLMAN, S & ROSENBERG, S. A. **Cancer: principles and practice of oncology**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p 2469-2522.

CLINES, G.A.; GUISE, T.A. Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. Washington D.C.: **American Society for Bone and Mineral Research**, 2003. p.225-30.

FRANK, A. R. Superior vena cava syndrome. Current management concepts. **New Jersey Medicine**, v. 74, p. 8-16, 1989.

GOLDMAN, L. et al. **Tratado de Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. v. 1. p 1194-1999.

HOCHREIN, J. et al. Percutaneous stenting of superior vena cava syndrome: a case report and review of the literature. **The American Journal of Medicine**, v.104 ,n. 1), p. 78-84, 1998.

HUANG, J. S. et al. Superior vena cava syndrome clinical analysis of 92 cases. **Changgeng Yi Xue Za Zhi** , v. 20, n. 11, p. 107-15, 1988.

HUMPHREYS, B. D.; SOIFFER, R.J.; MAGEE, C.C. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. **Journal of the American Society of Nephrology**., v. 16, n. 1, p. 151-61, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (EUA). **What You Need To Know About Cancer**. Disponível em:<<http://cancer.gov/publications>>. Acesso em: jun. 2006.

INTRAGUMTORNCHAI, T. et al. A predictive model for life-threatening neutropenia or febrile neutropenia after de first course of CHOP chemotherapy in patientswith aggressive non- Hodgkin's lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 37, p. 351-360, 2000.

KUDERER, N. M. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adults cancer patients. **Cancer**, v. 106, p. 2258-2266, 2006.

KWAK, L. W. et al. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 8, p. 963-977, 1990.

LYMAN, G. H. et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non- Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, p. 4302-4311, 2004.

MONTESINOS, P. et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. **Haematologica**, v. 93, n. 1, p. 67-74, 2008.

SMITH, T. C. et al. 2006 Update of recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence Based Clinical Practice Guidelines. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, p. 3187-3205, 2006.

SPENSE, R. A. J.; JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p 351-368.

STEWART, A. F. Hypercalcemia associated with cancer. **New England Journal Medicine**, v. 352, p. 373-9, 2005.

TIEFENTHALER, M. et al. Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. **British Journal of Haematology**, v. 114, n. 3, p. 574-80, 2001.

VILLACASTIN, B. P et al. Superior vena cava syndrome: radiologic study. **Jornal de Pneumologia**, v. 189, p. 293-5, 1991.

YIM, C. D; SANE, S. S; BJARNASON, H. Superior vena cava stenting. **Radio-logic Clinics of North America**, v. 38, n. 2, p. 409-24, 2000

# Parte III

# Prevenindo o câncer

# Prevenção do Câncer

Davi Said Araujo  
Paulo Rocha de Pádua Junior

## 1. Introdução

Prevenção é definida como a diminuição da mortalidade de câncer pela redução da sua incidência. Pode ser dividida em três áreas:

- Prevenção primária: é a tentativa de evitar o contato ou modificar a ação de agentes que induzem à carcinogênese, como por exemplo, a cessação do tabagismo, a redução da exposição ao sol, a redução de carcinógenos no trabalho, a cirurgia profilática e o uso de fármacos quimioterápicos;
- Prevenção secundária: é a identificação e o tratamento precoce de doenças pré-malignas ou malignas incipientes. Envolve o rastreamento em pessoas aparentemente saudáveis;
- Prevenção terciária: é reduzir as complicações, tratando uma doença já clinicamente manifesta.
- A maioria das informações sobre prevenção do câncer advém de estudos epidemiológicos que mostram associações entre modificações no estilo de vida ou exposição ambiental e determinados tipos de câncer.

## **2. Câncer e Tabagismo**

A mais consistente descoberta, após décadas de pesquisas, é a forte associação entre o tabagismo e vários tipos de câncer. Quanto mais tempo e mais cigarros o paciente fuma, maiores as chances de desenvolver um câncer. Cerca de 30% dos cânceres estão associados ao ato de fumar (o tabaco constitui a primeira causa evitável de câncer). Portanto cessar o hábito de fumar traria, ao longo do tempo, uma queda na incidência de câncer tabaco relacionada.

### **2.1 Câncer de Pulmão**

Em todo o mundo, 85% dos 676.000 casos de câncer de pulmão diagnosticados anualmente se devem ao consumo de cigarros. Existe uma clara relação dose-resposta entre o risco de câncer de pulmão e o consumo diário de cigarros. Uma pessoa que fuma 20 cigarros diariamente tem um risco aumentado em 20 vezes de adquirir a neoplasia em relação àquela que não fuma. Os quatro principais tipos histológicos de câncer de pulmão (células escamosas, adenocarcinoma, pequenas células e grandes células) estão associados ao tabagismo.

Apesar de existir uma diminuição no risco de morte por câncer de pulmão após o fim do consumo de cigarros, a maioria dos fumantes acredita que esse risco diminui imediatamente após a cessação. Isso pode levar um indivíduo que pretende parar de fumar a adiar tal objetivo, achando que a idade que ele parar de fumar não terá importância. Isso tem de ser desmistificado, pois um fator preponderante na avaliação do risco de se adquirir a neoplasia é a idade em que se parou de fumar, sendo indivíduos mais jovens os maiores beneficiados.

Foi observado um declínio no risco de se ter câncer de pulmão após cinco anos de cessação, contudo esse risco permanece alto durante cerca de 25 anos se comparado a indivíduos que nunca fumaram.

Existe, entretanto, em curto prazo, um grande benefício trazido pelo fim do vício, que é a diminuição do risco de doenças cardiovasculares. Estima-se que em um ano já se possa observar melhora da condição cardiovascular de um ex-fumante.

Há também um efeito sinérgico, quando fumantes são expostos a outros agentes carcinogênicos (asbesto, urânio, etc.).

Por fim, é muito importante falarmos um pouco sobre o papel do fumante passivo. Cerca de dois terços da fumaça de um cigarro aceso nunca atingirá os pulmões da pessoa que está fumando. Ao contrário, vai diretamente para o ar. Em 1986, um relatório do “Surgeon General” dedicado a uma discussão sobre fumantes involuntários definiu o que se chama de “fumaça ambiental do cigarro” como sendo a soma da fumaça emitida por um cigarro aceso entre as tragadas mais a fumaça exalada pelo fumante.

Existem evidências epidemiológicas que afirmam ser “a fumaça ambiental do cigarro” a segunda maior causa evitável de morte em não-fumantes, excetuando-se o álcool. Em 1993, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) concluiu que “a fumaça ambiental do cigarro” pode causar câncer de pulmão em adultos não-fumantes e prejudicar o sistema respiratório de crianças. Segundo a EPA, em torno de 3000 fumantes passivos morrem anualmente de câncer de pulmão, sendo 2200 devido à exposição no trabalho e 800 à exposição em casa.

### **2.1.1 Desmistificando alguns Mitos**

O primeiro mito a ser discutido em torno do tabagismo é que ele alivia o estresse. Isso é muito questionável, se considerarmos que o estresse aliviado, provavelmente, deve-se à dependência da nicotina. Ao mesmo tempo, uma lenta e profunda inspiração tem um efeito relaxante, efeito este que não pode ser atribuído ao cigarro.

Um segundo mito é o fato de se acreditar que o consumo de cigarros leva à perda de peso. Isso não é a regra, já que existem pessoas que não perdem peso. Além disso, o fim do hábito de fumar leva a uma nítida melhora da capacidade física, possibilitando a prática de atividades físicas, sem falar na expressiva melhora na percepção do gosto dos alimentos.

## **2.2 Câncer de Laringe**

O tabagismo também é a maior causa de câncer de laringe. A taxa de câncer em não-fumantes é 5,6 vezes menor que em fumantes, sendo que uma taxa similar foi encontrada em fumantes de cachimbos e charutos. Por isso, é essencial a desmistificação de que se trocando o cigarro pelo charuto ou cachimbo há uma diminuição da chance de se ter câncer, isso não é verdade.

A princípio, parece haver um efeito sinérgico entre o tabagismo e o alcoolismo, possivelmente pela ação do álcool no metabolismo do fígado ou como solvente de carcinógenos da fumaça do cigarro. O risco de desenvolver câncer de laringe é 75% maior em indivíduos que consomem cigarro e álcool do que aqueles que consomem somente um ou outro.

## **2.3 Câncer Oral**

Existe uma relação dose-resposta entre o número de cigarros consumidos por dia e cânceres de lábios, língua, glândulas salivares e faringe. O tabagismo é responsável por mais de 90% dos tumores da cavidade oral em homens e 60% em mulheres.

## **3. Câncer e Alimentação**

A relação entre câncer e padrão da dieta é complexa, pois depende do tipo, preparo, variedade e conservação dos alimentos, além

do tamanho das porções e do equilíbrio calórico diário. O consumo de frutas, legumes e verduras pode conferir proteção contra alguns tipos de câncer. Em contraste, dietas com alimentos gordurosos, conservados em sal, embutidos, defumados e tostados, assim como o consumo de bebidas alcoólicas, são fatores da dieta associados ao câncer.

### **3.1 Gordura**

Alimentação inadequada, consumo de álcool, sobrepeso, obesidade e sedentarismo estão relacionadas à pelo menos 20% dos casos de câncer nos países em desenvolvimento e são considerados, em conjunto, a segunda causa evitável de câncer.

Na década de 70, a possível relação entre uma dieta gordurosa e o câncer ganhou maior importância a partir do momento em que se observaram grandes diferenças internacionais nas taxas de diversos tipos de câncer de acordo com o consumo per capita de gordura. Tal associação foi feita principalmente para aqueles cânceres que não têm uma relação muito forte com o tabagismo, como os cânceres de mama, cólon, próstata e endométrio. Entretanto, essas observações estão limitadas ao consumo de gordura de origem animal e não vegetal.

Foi observado ainda, através de estudos de migração populacional, que determinados grupos que migraram de uma localidade com baixa incidência para um câncer X para outra com alta incidência para o mesmo câncer em questão, adquiriram as mesmas taxas do novo ambiente. Isso nos faz acreditar que diferentes taxas de câncer não se devem somente a diferenças genéticas e que a alta incidência para um determinado tipo de câncer em um país pode ser combatida.

#### **3.1.1 Gordura e Câncer de Mama**

A etiologia do câncer de mama é multifatorial. Os hormônios, tanto endógenos quanto exógenos, têm um papel importante. Uma série de fatores de risco relacionados com hormônios endógenos tem sido

identificada, como nuliparidade, idade tardia ao primeiro parto, menopausa tardia e menarca em idade precoce (idade esta que, nas últimas décadas, vem diminuindo bastante graças ao tipo de alimentação surgida com o decorrer da industrialização). Além de fatores reprodutivos, que podem contribuir em até 30% dos casos de câncer de mama, sabe-se que o sedentarismo, juntamente com a obesidade e hábitos alimentares inadequados, podem aumentar esse risco em 40%.

A quantidade de estrogênios presentes no organismo tem relação direta com a ingestão de gordura. Apesar de limitadas evidências empíricas, supõe-se que o nível de estrogênio endógeno esteja relacionado com o risco de câncer de mama. Assim, reduzindo o consumo de alimentos gordurosos, estar-se-á fazendo a prevenção do câncer de mama pela diminuição do nível de estrogênios.

As taxas de incidência de câncer de mama variam aproximadamente cinco vezes entre os continentes e apresentam forte correlação com a disponibilidade per capita nacional de gordura da dieta. Essa associação parece ser devido ao uso de gorduras saturadas, ao invés de gorduras poliinsaturadas.

Mulheres chinesas consumindo aproximadamente 25% de energia proveniente de gordura possuem taxas de câncer de mama menores que mulheres americanas com ingestão total de gordura semelhante.

Uma dieta rica em gordura parece também influenciar na sobrevida. Isso parece explicar o fato de que, quando se compara a taxa de sobrevida de pacientes do Japão em relação aos Estados Unidos, todas num mesmo estágio, ela é maior nas japonesas, onde o consumo de gordura é menor.

Frente aos conhecimentos científicos atuais, a Sociedade Americana de Câncer (ACS) preconiza, para a sua prevenção, a manutenção de níveis adequados de peso corporal; recomenda também limitar o consumo de carnes vermelhas, especialmente as processadas e ricas em gordura, e preferir grãos integrais a grãos refinados e açúcares.

### **3.1.2 Gordura e Câncer de Cólon**

Baseado em estudos epidemiológicos e em animais foi sugerido que uma dieta gordurosa aumenta a excreção de ácidos biliares, que, por sua vez, podem se tornar carcinogênicos ou promotores de carcinogênese. Entretanto, foi também verificado que, com a prática de exercícios físicos, reduz-se o risco de câncer de cólon. Assim, ainda não se sabe ao certo se o fator determinante para a neoplasia é uma dieta rica em gorduras ou uma vida sedentária.

### **3.1.3 Gordura e Câncer de Próstata**

O consumo de gordura de origem animal e, principalmente, na forma saturada, também está associado ao desenvolvimento de câncer de próstata, particularmente na sua forma agressiva.

## **3.2 Fibras Alimentares**

As pesquisas atuais sobre o papel das fibras na promoção da saúde tiveram grande impulso com as observações de Burkitt no começo dos anos 70 de que certas doenças crônicas comumente achadas no mundo ocidental, como câncer de cólon, diverticulite e isquemia miocárdica, eram raras em populações africanas que mantinham uma dieta rica em fibras. Após isso, diversos outros estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos, verificaram que o risco de câncer colorretal, mama e vários outros, como esôfago, boca, faringe, estômago, próstata, endométrio e ovário, podem ser diminuídos através de uma dieta com fibras ou com alimentos ricos em fibras.

### **3.2.1 Fontes e Tipos de Fibras Alimentares**

De maneira geral, as fibras alimentares são definidas como um grupo de elementos presentes nos alimentos vegetais resistentes à ação de enzimas digestivas. Esses componentes variam de acordo com a espécie de planta, os estágios de maturação e, inclusive, da parte da

planta. Comidas com alto teor de fibras incluem grãos, cereais, verduras, frutas e legumes, particularmente as cascas de vegetais e frutas, bagaço e farelo de trigo.

Os mecanismos de atuação na prevenção do câncer podem variar dentre os vários tipos de fibras existentes. As fibras ricas em celulose, por exemplo, são não fermentáveis. Elas afetam a função intestinal aumentando o conteúdo fecal através de uma maior absorção de água e diminuindo o tempo de trânsito gastrointestinal. Tudo isso leva a uma diluição de possíveis agentes carcinogênicos e a uma menor permanência desses agentes no intestino, reduzindo o risco de câncer (no caso, colorretal). Já as fibras fermentáveis estimulam o crescimento da flora microbiana, o que leva a uma maior produção de ácidos de cadeia curta, reduzindo o pH colônico e inibindo a carcinogênese intestinal.

### **3.2.2 Fibras Alimentares e Câncer Colorretal**

Indivíduos com histórias de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), adenomas hereditários ou Síndrome de Gardner, começam a desenvolver pólipos adenomatosos antes da puberdade. Tais pólipos podem levar ao carcinoma. Os efeitos antiproliferativos de uma dieta rica em fibras foram observados em populações com risco aumentado para câncer colorretal e outras doenças hereditárias. Baseado nisso, foi-se sugerido uma suplementação de fibras nesse grupo de risco.

Além dos mecanismos de diluição de possíveis agentes carcinogênicos e de diminuição do tempo de trânsito intestinal, existem outros propostos, como uma ligação direta dos carcinógenos com fibras não-degradáveis e alteração na produção de ácidos biliares.

Foi observado que em países menos desenvolvidos e com uma baixa incidência de câncer de cólon, a maioria dos tumores era achada no cólon proximal. Já nos países desenvolvidos, onde a incidência é alta, grande parte dos tumores era de cólon distal. Isso nos leva a sugerir a possibilidade de atuação dos fatores de risco em diferentes locais do

intestino. Um estudo realizado entre mulheres na pós-menopausa, visando avaliar a relação entre o consumo de vegetais e frutas e o risco de câncer de cólon, verificou que fibras oriundas destes alimentos são mais importantes na redução do risco no cólon distal se comparados ao proximal, principalmente pelo mecanismo de diluição de carcinógenos.

### **3.2.3 Fibras Alimentares e Câncer de Mama**

O consumo de alimentos ricos em fibras está associado a um baixo nível plasmático da maioria dos hormônios sexuais ativos, altos níveis de globulina-ligante de hormônios sexuais, baixas percentagens de estradiol e testosterona livres, baixa excreção urinária e alta excreção fecal de estrogênio. Supõe-se que este decréscimo na biodisponibilidade hormonal possa reduzir o risco de cânceres hormônio-dependentes como o câncer de mama.

O mecanismo de ação proposto para essa relação fibras x estrogênio parece envolver a recirculação êntero-hepática. Estrogênios são conjugados no fígado e excretados pelo sistema biliar até o trato intestinal. A desconjugação, no intestino, é feita através da ação de enzimas, incluindo a b-glucuronidase, o que possibilitará a reabsorção de estrogênios, que permanecerão na circulação ou serão excretados via urinária. As fibras alteram esse processo ao reduzir a atividade da b-glucuronidase e a circulação êntero-hepática de esteróides. Outra maneira proposta é através da ligação direta da fibra com os esteróides.

### **3.2.4 Fibras Alimentares e Outros Cânceres**

A ocorrência de cânceres de esôfago, boca, faringe e estômago parecem ser influenciados pelos efeitos das fibras na parte funcional e bioquímica do trato gastrointestinal. Da mesma forma, os cânceres de endométrio, ovário e próstata, visto que têm influência hormonal na sua gênese, são também possivelmente modificados pela ação das fibras.

## 4. Fatores Ocupacionais

A primeira observação da relação entre a ocupação das pessoas, a exposição a agentes ocupacionais e neoplasias de origem hematopoiética foi relatada por Pott, em 1775, pela qual demonstrou a alta freqüência de câncer da bolsa escrotal em limpadores de chaminés, em Londres, na Inglaterra.

A má qualidade do ar no ambiente de trabalho é um fator importante para o câncer ocupacional. Durante pelo menos oito horas por dia os trabalhadores estavam expostos ao ar poluído, pondo seriamente em risco a saúde. Algumas substâncias como o asbesto, encontrado em materiais como fibras de amianto ou cimento, as aminas aromáticas, usadas na produção de tintas e os agrotóxicos agem preferencialmente sobre a bexiga, enquanto os hidrocarbonetos aromáticos, encontrados na fuligem, parecem agir sobre as células da pele e sobre as vias respiratórias e pulmões. O benzeno, que pode ser encontrado como contaminante na produção de carvão, em indústrias siderúrgicas, e é usado como solvente de tintas e colas, atinge principalmente a medula óssea, podendo provocar leucemia. Outros cancerígenos passam pela circulação sanguínea, atingindo primeiramente o fígado, onde suas moléculas são quebradas quimicamente, dando origem a novas substâncias (metabólitos) muitas vezes mais tóxicas que as substâncias originais.

O câncer provocado por exposições ocupacionais geralmente atinge regiões do corpo que estão em contato direto com as substâncias cancerígenas, seja durante a fase de absorção (pele, aparelho respiratório) ou de excreção (aparelho urinário), o que explica a maior freqüência de câncer de pulmão, de pele e de bexiga nesse tipo de exposição.

A prevenção do câncer de origem ocupacional deve abranger:

1. A remoção da substância cancerígena do local de trabalho;
2. Controle da liberação de substâncias cancerígenas resultantes de processos industriais para a atmosfera;
3. Controle da exposição de cada trabalhador e o uso rigoroso dos equipamentos de proteção individual (máscaras e roupas especiais);
4. A boa ventilação do local de trabalho, para se evitar o excesso de produtos químicos no ar do ambiente;
5. O trabalho educativo, visando aumentar os conhecimentos dos trabalhadores a respeito das substâncias com as quais trabalham, além dos riscos e cuidados que devem ser tomados ao se exporem a essas substâncias;
6. A eficiência dos serviços de medicina do trabalho, com a realização de exames periódicos em todos os trabalhadores;
7. A proibição do fumo nos ambientes de trabalho, pois, como já foi dito, a poluição tabagística ambiental potencializa as ações da maioria dessas substâncias.

Principais agentes ocupacionais carcinogênicos e os locais primários dos tumores:

### **Substâncias Tóxicas**

Nitrito de acrílico

Alumínio e seus compostos

Arsênico

Asbesto

Aminas aromáticas

Benzeno

### **Locais Primários dos Tumores**

Pulmão, cólon e próstata

Pulmão

Pulmão, pele e fígado

Pulmão, serosas, trato gastrointestinal e rim

Bexiga

Medula óssea (leucemia mielóide)

Benzidina	Bexiga
Berílio e seus compostos	Pulmão
Cádmio	Próstata
Cromo e seus compostos	Pulmão
Álcool isopropílico	Seios para-nasais
Borracha	Medula óssea e bexiga
Compostos de níquel	Pulmão e seios para-nasais
Pó de madeiras	Seios para-nasais
Radônio	Pulmão
Tinturas de cabelo	Bexiga
Material de pintura	Pulmão

### **Ocupação**

Marceneiro  
 Sapateiro  
 Limpador de chaminé  
 Relacionada à si

### **Locais Primários dos Tumores**

Carcinoma de nariz e seios para-nasais  
 Carcinoma de nariz e seios para-nasais  
 Carcinoma de pele, pulmão e bexiga  
 Carcinoma de pulmão

Fonte: IARC - International Agency for Research on Cancer; Trichopoulos et al, 1996.

## **5. Radiações**

O câncer de pele é a neoplasia maligna mais comum observada nas civilizações ocidentais. Quando avançado, é responsável por 2% das mortes por câncer. No Brasil, corresponde a cerca de 25% de todos os tumores diagnosticados em todas as regiões geográficas. O risco de câncer é proporcional ao nível de exposição cumulativa ao longo da vida.

A radiação ultravioleta natural, proveniente do sol, é o seu maior agente etiológico. De acordo com o comprimento de onda, os raios ultravioletas (raios UV) são classificados em raios UV-C, em raios UV-A (320-400nm) e em raios UV-B (280-320nm). Em decorrência da destruição da camada de ozônio, os raios UV-B, que estão intrinsecamente relacionados ao surgimento do câncer de pele, têm aumentado progressivamente sua incidência sobre a terra. Da mesma forma, tem ocorrido um aumento da incidência dos raios UV-C, que são potencialmente mais carcinogênicos do que os UV-B. Já os raios UV-A independem desta camada e, apesar de serem menos nocivos, podem causar câncer de pele em quem se expõe a eles em horários de alta incidência, continuamente e ao longo de muitos anos. É este tipo de radiação que está presente no bronzeamento artificial, provando que a prática desta atividade tem potencial carcinogênico.

A maioria das evidências do papel da luz ultravioleta no câncer de pele provém de estudos epidemiológicos, embora estudos laboratoriais tenham confirmado sua capacidade de causar lesão direta do DNA. Parece que os carcinomas de células escamosas e de células basais estão associados a uma exposição cumulativa à luz solar ultravioleta, enquanto o melanoma maligno está associado a episódios de lesão aguda.

As pessoas que se expõem ao sol de forma prolongada e frequente, seja por atividade profissional ou lazer, constituem o grupo de maior risco de contrair câncer de pele, principalmente aqueles de pele clara.

Sob circunstâncias normais, as crianças se expõem anualmente ao sol três vezes mais que os adultos. Pesquisas indicam que a exposição cumulativa e excessiva durante os primeiros 10 a 20 anos de vida aumenta muito o risco de câncer de pele, mostrando ser a infância uma fase particularmente vulnerável aos efeitos nocivos do sol.

Para a prevenção não só do câncer de pele como também das outras lesões provocadas pelos raios UV é necessário evitar a exposição

ao sol sem proteção. É preciso incentivar o uso de chapéus, guarda-sóis, óculos escuros e filtros solares durante qualquer atividade ao ar livre e evitar a exposição em horários em que os raios ultravioletas são mais intensos, ou seja, das 10 às 16 horas.

Grandes altitudes requerem cuidados extras. A cada 300 metros de altitude, aproximadamente, aumenta em 4% a intensidade da vermelhidão produzida na pele pela luz ultravioleta. A neve, a areia branca e as superfícies pintadas de branco são refletoras dos raios solares. Portanto, nessas condições, os cuidados devem ser redobrados.

Os filtros solares são preparações para uso tópico que reduzem os efeitos deletérios da radiação ultravioleta. Porém, nem todos os filtros solares oferecem proteção completa para os raios UV-B e UV-A. Além disso, suprimem os sinais de excesso de exposição ao sol, tais como as queimaduras, o que faz com que as pessoas se exponham excessivamente às radiações que eles não bloqueiam, como a infravermelha. Criam, portanto, uma falsa sensação de segurança e encorajam as pessoas a se exporem ao sol por mais tempo. É importante também lembrar que o real fator de proteção varia com a espessura da camada de creme aplicada, a frequência da aplicação, a transpiração e a exposição à água.

Além das radiações ultravioletas, existem as radiações ionizantes. Entretanto, sua participação na predisposição ao câncer é pequena, uma vez que apenas 3% dos cânceres se devem a elas. Estudos feitos entre os sobreviventes da explosão das bombas atômicas e entre pacientes que se submeteram à radioterapia mostraram que o risco de câncer aumenta em proporção direta à dose de radiação recebida, e que os tecidos mais sensíveis às radiações são o hematopoiético, o tireoideano, o mamário e o ósseo. As leucemias ocorrem entre 2 a 5 anos após a exposição e os tumores sólidos surgem entre 5 a 10 anos. O risco de desenvolvimento de um câncer é significativamente maior quando a exposição à radiação aconteceu na infância.

## 6. Câncer e Infecções

Estima-se que 25% dos casos de câncer no mundo resultem de infecções crônicas, com destaque para o papilomavírus humano (HPV), os vírus das hepatites B e C, o Epstein-Barr, o HIV e a bactéria *Helicobacter pylori*.

## 7. Quimioprevenção

A quimioprevenção do câncer pode ser definida como uma intervenção farmacológica, cujos objetivos são suprimir ou reverter a carcinogênese e prevenir o desenvolvimento de câncer invasivo. Existem quatro grupos de risco indicados para este tipo de intervenção:

1. Pacientes que já tiveram câncer (evitar a ocorrência de novas lesões malignas);
2. Pacientes com lesões pré-malignas;
3. Pacientes com alto risco para malignidade (história familiar, estilo de vida, ocupacional);
4. População em geral.
5. A seguir, citaremos alguns dos quimioterápicos mais estudados e utilizados:

### 7.1 Retinóides

Os Retinóides são derivados naturais ou análogos sintéticos da vitamina A. Também são os agentes quimioterápicos melhor estudados, atuando em receptores nucleares, que por sua vez modularão o

crescimento, a diferenciação e a apoptose celular. Foi observado que a Isotretinoína, um exemplo de Retinóide, suprime leucoplasias, uma lesão pré-maligna do trato digestivo superior. Além disso, pode prevenir o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço.

## **7.2 Aspirina e outros AINEs**

A Aspirina e outros AINEs inibem o crescimento tumoral pela inibição da atividade das ciclooxigenases na via do ácido araquidônico (COX-1 e COX-2). A administração regular em baixas doses pode reduzir o risco de câncer fatal de cólon em 40-50%. Também possui efeito protetor contra cânceres de esôfago, estômago e reto.

As enzimas inibidoras seletivas da COX-2 estão sendo objeto de intensa pesquisa na área de prevenção e tratamento do câncer. Diferentemente da COX-1, que já possui uma expressão constitucional, a COX-2 tem sua expressão induzida por determinados fatores. Foi observado que ocorre um aumento da sua atividade nos cânceres epiteliais, incluindo câncer colorretal, câncer de pulmão e de mama, promovendo a angiogênese e diminuindo a apoptose, além de estar associada com prognósticos mais sombrios. Os inibidores da COX-2 são pouco tóxicos e mais específicos, sendo assim, ideais como quimiopreventivos.

Foi demonstrado que o Celecoxib, um inibidor seletivo da COX-2, é capaz de induzir a regressão de pólipos em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) numa dosagem de 400mg, duas vezes ao dia, durante seis meses. Baseado nisso, o FDA aprovou o uso deste agente em pacientes com PAF. O efeito colateral mais importante apresentado, após o uso em altas doses de Celecoxib foi o sangramento gastrointestinal. Deve-se ressaltar, contudo, que não é indicado o uso rotineiro do Celecoxib em pacientes com cânceres colorretais esporádicos.

### **7.3 Beta-caroteno e Vitamina E**

Os carotenóides são pigmentos que protegem as células das plantas contra agressões, e supôs-se que eles possam vir a ter efeito antioxidante nos tecidos humanos. O Beta-caroteno é um carotenóide encontrado em altas concentrações nos tecidos humanos. Entretanto, tanto o papel do Beta-caroteno como o de outro antioxidante, a vitamina E, na prevenção de doença pré-maligna e maligna ainda não foi estabelecido.

Uma dieta rica em frutas e vegetais, na qual se encontra uma mistura de vários antioxidantes, parece ser mais importante e mais efetivo na redução do risco de câncer do que uma suplementação exclusiva de Beta-carotenos.

### **7.4 Tamoxifeno**

Tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) com atividade tanto estrogênica quanto progestogênica, que possui um papel muito importante no tratamento do câncer precoce e avançado de mama. Estudos realizados em mulheres com câncer de mama unilateral que foram submetidas à terapia adjuvante com tamoxifeno mostraram uma redução de 30 a 40% no desenvolvimento de câncer na mama oposta. Uma redução similar foi observada na progressão do carcinoma ductal ou lobular não-invasivo para o invasivo.

Entretanto, tais benefícios são observados somente nos cânceres com receptor de estrogênio positivo. Além disso, o tamoxifeno parece não ser efetivo na prevenção do câncer de mama em pacientes com predisposição genética. Dentre os efeitos colaterais encontram-se um discreto aumento do câncer de endométrio (incluindo sarcoma de útero), trombose venosa profunda e embolismo pulmonar, sendo que esses efeitos são mais observados em paciente com idade maior que 50 anos. Atualmente o tamoxifeno está sendo utilizado como quimioprevenção

em pacientes com câncer de mama de alto risco (vários casos de câncer de mama na família com um risco de Gail superior a 1,67). O risco de Gail é calculado utilizando-se um programa de computador que inclui as seguintes variáveis: idade da paciente, raça, idade da menarca, número de parentes de primeiro grau com câncer de mama, realização de biópsia de mama e passado de hiperplasia atípica.

### **7.5 Raloxifeno**

Raloxifeno é um novo SERM com efeito estrogênico no osso e no metabolismo lipídico e antiestrogênico nas mamas e útero. Baseado nisso, foi realizado um estudo com 7.700 mulheres na pós-menopausa, divididas em dois grupos, sendo administrado placebo a um grupo e raloxifeno a outro. Após dois anos e meio de estudo, observou-se uma redução de 70% no risco de câncer de mama nas mulheres que tomaram raloxifeno em relação ao grupo placebo. Além disso, constatou-se também uma redução no risco de câncer endometrial. Atualmente o raloxifeno está sendo utilizado como quimioprevenção em pacientes com câncer de mama de alto risco (vários casos de câncer de mama na família com risco de Gail superior a 1,67), e não apresenta efeito sobre o endométrio; portanto, não aumentando as taxas de câncer endometrial entre as usuárias de raloxifeno.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRENNER, H. et al. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. **Cancer**, v. 88, p. 274–9, 2000.

BYERS, T.; NESTLE, M.; MCTIERNAN, A. Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: recommendations for individuals. **Atlanta: American Cancer Society**, 2005.

BYERS, T.; PERRY, G. Dietary carotenes, vitamin C and vitamin E as protective antioxidants in human cancer. **Annual Review of Nutrition**, v. 12, p. 139-159, 1992.

CAULEY, J. A. et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifen. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 65, p. 125-34, 2001.

CIBEIRA, G. H.; GUARAGNA, R. M. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 1, p. 65-75, 2006.

COELHO, S.M. et al. Ácido retinóico: uma terapia promissora para carcinoma tireoideano desdiferenciado?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 2, p. 190-197, 2003.

CRAPOLICCHIO, A. et al. Detection of human papilloma virus in women attending the IRCCS, Ospedale oncologico Bari, Southern Italy: preliminary data. **The New Microbiologica**, v. 29, p. 69-73, 2006.

DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. Cancer: principles and practice of oncology. 5. ed. **Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers**, 1997.

FEDERMAN, D. G.; KRAVETZ, J. D.; KIRSNER, R. S. Skin cancer screening by dermatologists: prevalence and barriers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 46, n. 5, p. 710-4, 2002.

GRACIANE, A. R. et al. Utilidad del acido acetil salicílico en la prevencion del câncer de collon: revision. **Revista de Posgrado de la Vía Catedra de Medicina**, v. 176, p. 13-16, 2007.

HUNTER, D. J. et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer - a pooled analysis. **New English Journal of Medicine**, v. 334, n. 6, p. 356-61, 1996.

JENSEN, A. et al. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, v. 16, p. 1400, 2007.

JORDAN, V. C.; MORROW, M. Tamoxifen, raloxifen, and the prevention of breast cancer. **Endocrine Reviews**, v. 20, p. 253-78, 1999.

LIMA, F. et al. Dieta e câncer no Nordeste do Brasil: avaliação da relação entre alimentação e consumo de grupos de alimentos e câncer de mama. **Caderno de Saúde Pública**, v. 24, p. 820-8, 2008.

PRICHARD, R. S. et al. The chemoprevention of breast cancer. **British Journal of Surgery**, v. 90, p. 772-83, 2003.

SANTMYIRE, B. R.; FELDMAN, S. R.; FLEISCHER, A. B. Jr. Lifestyle highrisk behaviors and demographics may predict the level of participation in sun-protection behaviors and skin cancer primary prevention in the United States: results of the 1998 National Health Interview Survey. **Cancer**, v. 92, n. 5, p. 1315-24, 2001.

SILVA I. D. S. et al. Lifelong vegetarianism and risk of breast cancer: a population-based case-control study among South Asian migrant women living in England. **International Journal of Cancer**, v. 99, n. 2, p. 238-44, 2002.

SPENSE, R. A. J.; JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p 45-58.

VERONESI, U. et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. **The Lancet**, v. 359, p. 1122-24, 2002.

WILLETT, W. C. Fat, energy and breast cancer. **Journal of Nutrition**, v. 127, p. 912-3, 1997.

ZOCK, P. L.; KATAN, M. B. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n.1, p. 142-53, 1998.