Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia

ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

GUIA DE PROTOCOLOS E MEDICAMENTOS
para Tratamento em Oncologia e Hematologia

1º Edição • São Paulo • 2013

ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Neto, MC
Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013. Miguel Cendoroglo Neto, Nelson Hamerschlak, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann, Valéria Armentano dos Santos (editores).
São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013
516p

Protocolos
1- Doença. 2- Tratamento. 3- Medicamento. 4- Terapêutica

Medicamentos
1- Medicamento. 2- Indicações. 3- Posologia. 4- Terapêutica

Projeto Gráfico: Syncro Comunicação

GUIA DE PROTOCOLOS E MEDICAMENTOS
para Tratamento em Oncologia e Hematologia

EDITORES

Dr. Miguel Cendoroglo Neto
Dr. Nelson Hamerschlak
Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro
Dr. Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann
Farmacêutica Valéria Armentano dos Santos

DIRETOR DA PRÁTICA MÉDICA

Oscar Fernando Pavão dos Santos

Apoio

Comissão de Farmácia e Terapêutica

Colaboradores

Dra. Ana Paula Garcia Cardoso
Dr. Andrey Soares
Dr. Auro del Giglio
Dr. Fábio Pires de Souza Santos
Dr. Fábio Rodrigues Kerbauy
Dr. Fernando Nunes G. de Oliveira
Dr. Guilherme Fleury Perini
Dr. Jairo J. Nascimento Sobrinho
Dr. José Mauro Kutner
Dr. Nelson Hamerschlak
Dr. Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann
Dr. Reijane Alves de Assis
Dr. Ricardo Helman
Dra. Claudia Mac Donald Bley do Nascimento
Dra. Daniela Pezzutti Domingues Armentano
Dr. Felipe Santa Rosa Roitberg
Dra. Juliana Folloni Fernandes
Dra. Kelly C. Carvalho Santos
Dra. Lucíola de Barros Pontes
Dra. Cinthia L. Frizzera Borges Bognar
Dra. Morgani Rodrigues
Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro
Enfermeira Ana Fernanda Yamaki Centrone
Enfermeira Lélia Gonçalves Rocha Martin
Enfermeiro Leonardo Raul Morelli
Enfermeira Marcela Marrach Coutinho
Estagiária de Farmácia Laís Fernanda Alcarde
Farmacêutica Cristina de Fátima Macedo dos Santos
Farmacêutica Erika Naomi Nomura
Farmacêutica Fumiko Takahashi Ito
Farmacêutica Valéria Armentano dos Santos
Farmacêutico Guilherme Munhoz Correia e Silva
Nutricionista Ana Paula Noronha Barrére
Nutricionista Marcia Tanaka

ATENÇÃO

Este guia contém orientações básicas para consulta médica, apresentando, de forma rápida e objetiva, todos os protocolos e medicamentos para tratamento em Oncologia e Hematologia.

Apesar das informações terem sido extraídas de fontes fidedignas e revisadas por especialistas, os editores advertem que a adequação de tratamento e posologia deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com seu histórico e quadro clínico.

A atualização das informações será feita a cada 3 meses e estará disponível na intranet: Portal Einstein > Diretoria Médica > Guias Oncológicos.

ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

PREFÁCIO

A missão de uma instituição de saúde, como o Hospital Israelita Albert Einstein, vai além de oferecer o melhor tratamento de saúde aos seus pacientes. Buscamos atualização constante de nossos serviços, desenvolvemos estudos e pesquisas relevantes para o perfil de saúde da população brasileira e atuamos de forma sustentável. Também reconhecemos a importância de compartilhar conhecimento e aprendizado, seja com nossos profissionais, com o corpo clínico do hospital ou com todos aqueles que abraçaram a área de saúde como profissão.

Este guia reafirma exatamente essa prática e coloca à disposição o que há de mais consolidado em protocolos e medicamentos para tratamentos em oncologia e hematologia. O nosso objetivo foi desenvolver um material de alta qualidade, prático e didático para ser consultado por quem atua e acompanha o tratamento do paciente com câncer.

E essa proposta foi muito bem cumprida por uma grande equipe de profissionais do HIAE, entre farmacêuticos, enfermeiros, médicos e nutricionistas - todos altamente capacitados no tema - que se engajaram para fazer desse guia mais um diferencial Einstein no tratamento do câncer.

Cláudio Luiz Lottenberg

Presidente da Sociedade Beneficente Israelita
Brasileira Hospital Albert Einstein

APRESENTAÇÃO

O Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia foi desenvolvido com o propósito de orientar e agilizar o acesso da equipe multiprofissional do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein às informações sobre protocolos, medicamentos antineoplásicos e hormonioterapias mais utilizados no tratamento dos principais tipos de câncer em adultos.

Reflete a atuação consolidada e diferenciada do HIAE no atendimento aos casos oncológicos e hematológicos e foi referendado por uma grande equipe de profissionais - enfermeiros, farmacêuticos, médicos e nutricionistas - altamente capacitada e atuante nessa área. O Guia é prático, didático e fácil de consultar.

Está dividido em dois grandes capítulos. No primeiro são apresentados 576 protocolos para adultos, ordenados pelo local principal da doença. O segundo capítulo traz 139 medicamentos, dispostos em ordem alfabética de acordo com o nome do princípio ativo. E cada um desses itens é acompanhado de informações sobre categoria terapêutica do produto, indicações, fatores de risco, posologia, potencial emetogênico, preparo e administração, potencial vesicante, reações adversas, entre outros dados.

O conteúdo do guia foi trabalhado de forma a abranger toda a prática médica no atendimento a esses casos e, por isso, disponibiliza ainda indicações em hormonioterapia, condutas nutricionais e apresenta também o protocolo de Prevenção de Náuseas, Vômitos e Reações Anafiláticas.

Além da versão impressa, distribuída aos profissionais do Centro de Oncologia e Hematologia do HIAE e aos oncologistas do corpo clínico, este guia estará disponível em versão online no endereço: http://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/

Acreditamos que assim cumprimos nosso objetivo de colocar à disposição de todos os profissionais um instrumento atualizado e de busca rápida dos protocolos para tratamento de câncer em adultos. Essa é mais uma forma de compartilhar a *expertise* e alta qualidade do Hospital Israelita Albert Einstein.

Dr. Miguel Cendoroglo Neto

Superintendente do Hospital Israelita Albert Einstein

ÍNDICE

Protocolos 17

I. Câncer de Mama 18

II. Câncer do Trato Gastrointestinal 33
1. Colorretal 33
2. Canal Anal 41
3. Pâncreas 42
4. Trato Biliar 45
5. Esôfago 47
6. Estômago 50
7. Hepatocarcinoma 54

III. Câncer do Trato Respiratório 55
1. Pulmão de Células Não Pequenas 55
2. Pulmão de Pequenas Células 63
3. Mesotelioma Maligno 65

IV. Câncer de Cabeça e Pescoço 67
1. Cabeça e Pescoço 67
2. Tireoide 72
3. Timoma 73

V. Tumores do Sistema Nervoso Central 74

VI. Câncer do Trato Urinário 78
1. Bexiga 78
2. Próstata 83
3. Células Renais 86
4. Testículo 87

VII. Câncer Ginecológico 89
1. Cervical 89
2. Endométrio 93
3. Ovário 96
3.1. Ovário - Células Germinativas 99

VIII. Neoplasias Hematológicas 100
1. Síndrome Mielodisplásica 100

2. Leucemia Mieloide Aguda (exceto promielocítica) 101
3. Leucemia Promielocítica Aguda 103
4. Leucemia Mieloide Crônica 105
5. Leucemia Linfocítica Aguda 106
6. Leucemia Linfocítica Crônica 115
7. Linfoma de Hodgkin 120
8. Linfoma Não-Hodgkin B Indolente 121
9 Linfoma de Grandes Células B 123
10. Linfoma de Células do Manto 125
11. Linfoma de Burkitt 128
12. Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central 130
13. Linfoma de Células T Periférico 131
14. Linfoma de Células T/NK 133
15. Leucemia - Linfoma de Células T do Adulto 133
16. Mieloma Múltiplo 134
17. Macroglobulinemia de Waldenström 137
18. Leucemia de Células Pilosas 138

IX. Outros Tumores 139
1. Câncer de Origem Indeterminada 139
2. Sarcoma de Partes Moles 141
3. Tumor de Células Gigantes 147
4. Carcinomas Neuroendócrinos
Bem Diferenciados (Carcinoide) 147
5. Melanoma Maligno 149

Medicamentos 155
Abiraterona 156
Aflibercept 158
Aldesleucina 160
Alentuzumabe 164
Alfainterferona 2a 166
Alfainterferona 2b 169
Alfapeginterferona 2a 173
Alfapeginterferona 2b 176
Altretamina 179
Amifostina 180
Aminoglutetimida 182

ÍNDICE

Anastrozol 183
Aprepitanto 184
Asparaginase 186
Azacitidina 189
Bendamustina 191
Bevacizumabe 193
Bexaroteno 195
Bicalutamida 197
Bleomicina 199
Bortezomibe 201
Brentuximabe Vedotina 203
Bussulfano 206
Bussulfano (oral) 208
Cabazitaxel 210
Capecitabina 213
Carboplatina 216
Carmustina 218
Cetuximabe 221
Ciclofosfamida 223
Ciclofosfamida (oral) 226
Ciproterona 228
Cisplatina 230
Citarabina 233
Cladribina 236
Clorambucila (oral) 228
Crizotinibe 240
Dacarabazina 243
Daclizumabe 244
Dactinomicina 246
Dasatinibe 248
Daunorrubicina 251
Daunorrubicina Lipossomal 253
Decitabina 255
Denileucina Diftitox 257
Denosumabe 259
Dexametasona 260
Dexrazoxano 262
Difenidramina 264

Docetaxel....266
Doxorrubicina....270
Doxorrubicina Lipossomal....273
Epirrubicina....277
Eribulina....280
Erlotinibe....282
Estramustina....285
Estreptozocina....286
Etoposídeo....287
Etoposídeo (oral)....290
Exemestano....292
Filgrastim....293
Fludarabina....295
Fluoruracila....298
Flutamida....300
Folinato de Cálcio (ou Leucovorina)....301
Fotemustina....302
Fulvestranto....305
Gefitinibe....306
Gencitabina....307
Gentuzumabe Ozogamicina....310
Gosserrelina....313
Granisetrona....314
Hidrocortisona....315
Hidroxiureia (oral)....317
Idarrubicina....320
Ifosfamida....322
Imatinibe (oral)....324
Infliximabe....328
Ipilimumabe....331
Irinotecano....333
Ixabepilona....339
Lapatinibe....341
Lenalidomida....344
Letrozol....347
Leuprorrelina....348
Lomustina....351
Mecloretamina....352

ÍNDICE

Megestrol....354
Melfalano....355
Melfalano (oral)....357
Mesna....358
Mercaptopurina....359
Metoclopramida....362
Metotrexato....363
Metotrexato (oral)....367
Mitomicina....369
Mitoxantrona....370
Nelarabina....373
Nilotinibe....375
Nilutamida....379
Nimotuzumabe....381
Ondansetrona....382
Oxaliplatina....384
Paclitaxel....386
Paclitaxel – Albumina....389
Palonosetrona....392
Panitumomabe....393
Pazopanibe....395
Pemetrexede....397
Pentostatina....399
Pertuzumabe....402
Pralatrexate....404
Procarbazina (oral)....407
Ranitidina....409
Rituximabe....411
Ruxocitine....414
Sacarato de Hidróxido Férrico....416
Sorafenibe....418
Sunitinibe....420
Talidomida....423
Tamoxifeno....426
Tegafur-UFT (oral)....428
Temozolomida....429
Tensirolimo....432
Teniposídeo....434

Tioguanina....436
Tiotepa....438
Tocilizumabe....439
Topotecana....441
Toremifeno....444
Trabectedina....445
Trastuzumabe....449
Tretinoína....451
Trióxido de Arsênio....454
Valrubicina....457
Vandetanibe....458
Vemurafenibe....460
Vimblastina....462
Vincristina....464
Vindesina....467
Vinflunina....469
Vinorelbina....473
Vorinostate....475

Índice Remissivo.... 479 a 496

Anexos....499

Referências....509

PROTOCOLOS

ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Quimioterapia Neoadjuvante em Doença Her 2-negativa

1. ACT Neoadjuvante (NSABP B-27)

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² no D1.
Repetir a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Seguido de:
Docetaxel: 100 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.
Seguido de cirurgia.

Bear H. D, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-27. J Clin Oncol 2003;21:4165-4174.

2. Paclitaxel - EC (T-EC)

Paclitaxel: 175 mg/m² no D1 a cada 14 dias por 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.
Seguido de:
Epirrubicina: 90 mg/m² D1 a cada 21 dias.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² D1 a cada 21 dias por 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Earl H. M., et al. A neoadjuvant randomized phase III trial of epirubicin/cyclophosphamide and paclitaxel ± gemcitabine in the treatment of women with high-risk early breast cancer (EBC): First report of the primary endpoint, pathological complete response (pCR). J Clin Oncol 2009; 27:abstr 522

3. T-FEC

Paclitaxel: 225 mg/m² IV em 24 horas no D1.
ou
Paclitaxel: 135 mg/m² IV em 3 horas no D1
ou
Paclitaxel: 80 mg/m² IV, semanal.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Seguido de:
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 500 mg/m² IV no D1 e D4.
Epirrubicina: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir (FEC) a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Obs.: pela ausência de dados em relação à superioridade de eficácia do esquema de infusão contínua de paclitaxel, infusões em menores períodos, como 3 horas, ou esquema semanal são igualmente aceitos.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto durante paclitaxel.

BuzdarAU, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized Trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;23: 3676-85.

4. T-FAC

Paclitaxel: 80 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 7 dias por 12 ciclos.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto

Green MC, et al. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC: Final results of a prospective phase III randomized trial. J Clin Oncol 2005;23(25): 5983-92.

Quimioterapia Adjuvante em Doença Her 2-negativa

5. AC-T

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Seguido de:
Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.
Potencial Emetogênico: baixo para paclitaxel e alto para doxorrubicina e ciclofosfamida.
Potencial Anafilático: alto para paclitaxel.

Henderson C, et al. Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2003; 21:976

6. AC T (E1199)

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Seguido de:
Paclitaxel: 80 mg/m² IV semanal por 12 semanas.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.
ou
Seguido de:
Docetaxel: 100 mg/m² IV a cada 21 dias, por 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.

Sparano JÁ, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Eng J Med 2008;358:1663 71.

7. Dose densa AC T (CALGB 9741)

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.
Filgrastim: 300 mcg SC do D3 ao D10, seguido de:
Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1 a cada 14 dias por 4 ciclos
ou
Paclitaxel: 80 mg/m² IV semanalmente por 12 semanas.

Potencial Emetogênico: alto para ciclofosfamida e doxorrubicina e baixo para paclitaxel e filgrastim.

Potencial Anafilático: alto para paclitaxel.

Citron ML, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 J Clin Oncol 2003; 21:1431

8. Dose densa AC Docetaxel

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.

Potencial Emetogênico: alto.

Seguido de:
Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.

Potencial Emetogênico: baixo.

Recomendações: administrar pegfilgrastim 6 mg SC no D2 de cada ciclo do tratamento.

Puhalla S, et al.Randomized Phase II Adjuvant Trial of Dose-Dense Docetaxel Before or After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide in Axillary Node-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 2008;26:1691-1697

9. TC (US Oncology Research Trial 9735)

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Jones S, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide is Associated With an Overall Survival Benefi t Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735 J Clin Oncol 2009;27:1177-1183.

10. FEC (French Adjuvant Study Group 05 trial)

Fluoruracila: 500 mg/m² IV no D1.
Epirrubicina: 100 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

Potencial Emetogênico: alto.

Bonneterre J, et al. Epirubicin Increases Long-Term Survival in Adjuvant Chemotherapy of Patients With Poor-Prognosis, Node- Positive, Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. J Clin Oncol 2005; 23:2686

11. FEC T (GEICAM 9906)

Fluoruracila: 600 mg/m² IV no D1.
Epirrubicina: 90 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir a cada 21 dias, no total de 4 ciclos, seguido de:
Paclitaxel: 100 mg/m² IV semanal por 8 semanas.

Potencial Emetogênico: alto.

Potencial Anafilático: alto durante paclitaxel.

Martin M, et al. Randomized phase 3 trial of Fluoruracila, epirubicin and ciclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008;100:805-14.

12. FEC D (PACS 01)

Fluoruracila: 500 mg/m² IV no D1.

Epirrubicina: 100 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir (FEC) a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Seguido de:
Docetaxel: 100 mg/m² no D1.
Repetir a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.

Roché H, et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients:The FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2008; 24:5664-5671.

13. FAC

Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Martin M, et al. Doxorubicin in combination with fl uoruracila and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fl uoruracila and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. Ann Oncol 2003; 14 : 833-842.

14. TAC (BCIRG 0001)

Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Filgrastim: 300 mcg SC do D2 ao D14
ou pegfilgrastim: 6 mg SC dose única no D2.
Ciprofloxacino: 500 mg VO 12/12h do D5 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313.

15. CAF

Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Budman DR, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer:The cancer and leukemia Group B. J Natl Cancer Inst 1998;90:1205-1211.

16. CMF (Regime IV)

Fluoruracila: 600 mg/m² IV no D1.
Metotrexato: 40 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Weiss RB, et al. Adjuvant chemotherapy after conservative surgery plus irradiation versus modified radical mastectomy. Analysis of drug dosing and toxicity. Am J Med 1987;83:455-463.

17. CMF (Regime Bonadonna)

Fluoruracila: 600 mg/m² IV no D1 e D8.
Metotrexato: 40 mg/m² IV no D1 e D8.
Ciclofosfamida: 100 mg/m² VO do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Tancini G,et al.Adjuvant CMF in Breast Cancer:Comparative 5-Year Results of 12 Versus 6 Cycles.J of Clin Oncol 1983; 1 (1): 2-10.

Quimioterapia Neoadjuvante em Doença Her 2-positiva

18. ATH TH CMFH (NOAH trial)

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Paclitaxel: 150 mg/m² IV em 3 horas de infusão no D1 a cada 21 dias por 3 ciclos.
Seguidos de:
Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas de infusão no D1 por mais 4 ciclos.
Seguido de:
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1 e D8.
Fluoruracila: 600 mg/m² no D1 e D8.
Metotrexato: 40 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir CMF a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.
Trastuzumabe concomitante com toda a quimioterapia (dose ataque 8 mg/kg seguida de dose de manutenção de 6 mg/kg a cada 3 semanas até completar 1 ano de terapia, ou a cada 28 dias quando associado ao CMF).
Potencial Emetogênico: alto (durante ATH), baixo (TH), moderado (CMFH).
Potencial Anafilático: alto (durante paclitaxel).

Gianni K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed byadjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlledsuperiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375: 377-384.

19. TH FEC75 H (MDACC)

Paclitaxel: 225 mg/m² IV em 24 horas no D1.
ou
Paclitaxel:135 mg/m² IV em 3 horas no D1.
ou
Paclitaxel: 80 mg/m² IV, semanal.
Repetir a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Seguido de:
Fluoruracila: 500 mg/m² IV no D1 e D4.
Epirrubicina: 75 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir (FEC) a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Durante toda a quimioterapia uso de trastuzumabe concomitante.
Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose ataque, em 90 minutos no D1 e dose de manutenção de 2 mg/kg IV em 30 minutos, semanal, até totalizar 24 semanas.
Obs.: pela ausência de dados em relação à superioridade de eficácia do esquema de infusão contínua de paclitaxel, infusões em menores períodos, como 3 horas, ou esquema semanal são igualmente aceitos.
Potencial Emetogênico: alto (durante FEC) e baixo (durante paclitaxel).

Potencial Anafilático: alto (durante paclitaxel).

Buzdar AU, et al. Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluoruracila, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen. Clin Cancer Res 2007; 13: 228.

20. T-FEC + Trastuzumabe + Lapatinibe (CHER-LOB Study)

Paclitaxel: 80 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 7 dias, no total de 12 ciclos.
Fluoruracila: 600 mg/m² IV no D1.
Epirrubicina: 75 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Durante toda a quimioterapia, uso de trastuzumabe e lapatinibe concomitante.
Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose ataque, em 90 minutos no D1 e dose de manutenção de 2 mg/kg IV em 30 minutos, semanal.
Lapatinibe: 1000 mg/dia VO a partir do D1.
Repetir o ciclo até completar 26 semanas.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: alto (durante paclitaxel).

Guarneri V,et al. Preoperative Chemotherapy Plus Trastuzumab, Lapatinib, or Both in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer: Results of the Randomized Phase II CHER-LOB Study. J Clin Oncol 2012; 30:1989-1995.

21. Docetaxel + Trastuzumabe + Pertuzumabe (NeoSphere Trial)

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque no D1 e dose de manutenção de 6 mg/kg IV a cada 21 dias.
Pertuzumabe: 840 mg dose de ataque no D1 e dose de manutenção de 420 mg a cada 21 dias.
Docetaxel: 75 - 100 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Gianni L,et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 25–32

22. Paclitaxel + Trastuzumabe + Lapatinibe (NeoALTTO Trial)

Lapatinibe: 750 mg/dia VO a partir do D1.
Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose ataque e dose de manutenção de 2 mg/kg IV semanal.
Repetir até o total de 6 ciclos, seguido de:
Paclitaxel: 80 mg/m² IV semanal por 12 semanas.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: alto.

Baselga J, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2012; 379: 633-40.

Quimioterapia Adjuvante em Doença Her 2-positiva

23. AC TH (NCCTG –N 9831/ NSABP B 31)

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Seguido de:
Paclitaxel (NSABP B31): 175 mg/m² IV em 3 horas de infusão no D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos concomitante ao trastuzumabe que deve ser mantido totalizando 52 semanas.
ou
Paclitaxel (NCCTG - N9831): 80 mg/m² IV semanal por 12 semanas concomitante a trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque, então 2 mg/kg IV semanalmente totalizando as 52 semanas do protocolo.
Potencial Emetogênico: alto (durante AC) e baixo (durante paclitaxel).
Potencial Anafilático: alto (durante paclitaxel).

Romond EH, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673-1684

24. TCH (BCIRG 006)

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Carboplatina: AUC 6 IV no D1.
Repetir a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Trastuzumabe: 4 mg/kg no D1 da 1° semana seguido de 2 mg/kg semanal para completar 12 semanas.
Seguido de:
Trastuzumabe: 6 mg/kg a cada 21 dias até completar 52 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado

Slamon D, et al. Breast Cancer Res Treat 100; (Suppl 1): 2006, abstr 52; Eierman R et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings 2007; 25 (18S) (June 20 Supplement).

25. DH FEC

Docetaxel: 100 mg/m² no D1.
Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque no D1 e então 2 mg/kg IV semanalmente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.
Seguido de:
Fluoruracila: 600 mg/m² IV no D1.
Epirrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 600 mg/m² no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Joensuu H, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer N Engl J Med 2006;354:809-820.

Hormônio Terapia Adjuvante

26. Tamoxifeno (NSABP B-14)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente.
Repetir diariamente por 5 anos em pacientes com tumor de receptor de estrógeno positivo ou tumor de receptor de estrógeno desconhecido.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Fisher B, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1673-1682.

27. Anastrozol (ATAC trial)

Anastrozol: 1 mg VO diariamente.

Repetir diariamente por 5 anos em pacientes com tumor de receptor de estrógeno positivo ou tumor de receptor de estrógeno desconhecido.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Howell A, et al. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial after completion of five-years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-62.

28. Exemestano (TEAM trial)

Exemestano: 25 mg VO diariamente.

Repetir diariamente por 5 anos em pacientes com tumor de receptor de estrógeno positivo ou tumor de receptor de estrógeno desconhecido.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Jones SE, et al. Exemestane as adjuvant treatment of early breast cancer: intergroup exemestane study/ tamoxifen exemestane adjuvant multicenter trials. Clin Breast Cancer. 2006; 2: 41-4.

29. Tamoxifeno + Letrozol (NCIC CTG MA-17 trial)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 5 anos.

Seguido de:

Letrozol: 2,5 mg VO diariamente por 5 anos.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Goss PE, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer: update fi ndings from NCIC CTG MA. 17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-1271.

30. Tamoxifeno + Letrozol (BIG 1-98)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 2 - 3 anos.

Seguido de:

Letrozol: 2,5 mg VO diariamente por 2 - 3 anos.

O esquema pode ser iniciado com letrozol ou anastrozol, sendo que o sequenciamento deve ser interrompido com 5 anos de terapia.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Thurlimann B, et al. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. N Eng J Med 2005: 353; 2747-2757.

31. Tamoxifeno + Exemestano (IES trial)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 2 - 3 anos.

Seguido de:

Exemestano: 25 mg VO diariamente por 5 anos.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Coombes RC, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-1092.

32. Tamoxifeno + Anastrozol (ARNO 95 Study)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 2 anos.
Seguido de:
Anastrozol: 1 mg VO diariamente por 3 anos.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kaufmann M, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozol. J Clin Oncol 200; 25: 2664-2670.

Quimioterapia para Doença Metastática Her 2-negativa

33. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 - 100 mg/m² IV semanal.
Repetir o ciclo a cada 4 semanas.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Seidman AD, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3- weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: fi nal results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol. 2008; 26(10):1642-9.

34. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Ravdin PM, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. J Clin Oncol 1995;13(12):2879-85.

35. Paclitaxel Albuminado

Paclitaxel - albumina: 260 mg/m² IV no D1 em infusão de 30 minutos.
ou
Paclitaxel - albumina: 100 mg/m² IV nos D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Gradishar WJ, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005: 23;7794-803. O'Shaughnessy JA, et al. Weekly nanoparticle albumin paclitaxel (Abraxane) results in long-term disease control in patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. Breast cancer Res Treat 2004; 88 (suppl 1): S65 (abstract 1070).

36. Ixabepilona

Ixabepilona: 40 mg/m² IV por 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Roché H, et al. Phase II Clinical Trial of Ixabepilone (BMS-247550), an Epothilone B Analog, As First-Line Therapy in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracycline Chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25: 3415-3420.

37. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m² VO 2 vezes ao dia, por 2 semanas, seguido de um período de 1 semana de descanso.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas

e vômitos dos agentes orais.

Recomendação: pode diminuir a dose da capecitabina para 850 - 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, nos dias 1 a 14 para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

Blum JL, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:485-493.

38. Vinorelbina

Vinorelbina: 25 - 30 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 7 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Fumoleau P, et al. Vinorelbine (Navelbine) in the treatment of breast cancer: the European experience. Smin Oncol 1995; 22 (suppl 5):22-28.

39. Doxorrubicina

Doxorrubicina: 20 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 7 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Torti FM, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. Ann Intern Med 1983;99:745-749.

40. Doxorrubicina Lipossomal Peguilada

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 50 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Bridgewater N J, et al. Results From a New Study Comparing Doxil to Conventional Doxorubicin in First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer Were Published. Ann Oncol 2004;15(3):440-449.

41. Carboplatina semanal + Paclitaxel

Paclitaxel: 100 - 135 mg/m² em 1 hora no D1, D8 e D15.
Carboplatina: AUC 2 IV em 30 - 60 minutos no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto (durante paclitaxel).

Loesch D, et al. Phase I I Mul t i center Trial of a Weekly Paclitaxel and Carboplatin Regimen in Patients With Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20:3857-3864.

42. Paclitaxel + Gencitabina

Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.
Gencitabina: 1250 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.

O'Shaughnessy J, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (Y) as fi rst-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): interim results of a global phase III study. Journal of Clinical Oncology 2008: 26; 3950-3957.

43. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Perez EA, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as fi rst-line chemotherapy for women with

metastatic breast carcinoma. Cancer 2000;88:124-131.

44. Carboplatina + Docetaxel

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Fitch V, et al. N9332: phase II cooperative group trial of docetaxel (D) and carboplatin (CBCDA) as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:23 (abstract 90).

45. Capecitabina + Docetaxel (XT)

Capecitabina: 1250 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Recomendação: pode diminuir a dose da capecitabina para 825 a 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14 para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

O'Shaughnessy J, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-2823.

46. Capecitabina + Paclitaxel (XP)

Capecitabina: 825 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.
Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: alto.

Biganzoli L, et al. Moving forward with capecitabine: a glimpse of the future. Oncologist 2002;7(Suppl 6): 29-35.

47. Capecitabina + Vinorelbina (XN)

Capecitabina: 1000 mg/m² VO do D1 ao D14.
Vinorelbina: 25 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Biganzoli L, et al. Moving forward with capecitabine: a glimpse of the future. Oncologist 2002;7(Suppl 6):29-35.

48. Capecitabina + Ixabepilona (XI)

Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.
Ixabepilona: 40 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Thomas E S,et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. J Clin Oncol 200;25:5210.

49. Docetaxel + Doxorrubicina

Doxorrubicina: 50 mg/m² IV em 15 minutos no D1.
Docetaxel: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total máximo de 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Nabholtz J M, et al. Docetaxel and Doxorubicin Compared With Doxorubicin and Cyclophospham ide as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology, V ol 21, Issue 6 (March), 2003: 968-975.

50. Doxorrubicina Lipossomal Peguilada + Docetaxel

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m² no D1.
Docetaxel: 75 mg/m² no D2.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Alexopoulos A, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15(6):891-895 Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313.

51. FEC-75 (French Eprubicin Study Group)

Fluoruracila: 500 mg/m² IV no D1.
Epirrubicina: 75 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

The French Epirubicin Study Group. A Prospective Randomized Trial Comparing Epirubicin Monochemotherapy to Two Fluorouracil, Cyclophosphamide, and Epirubicin Regimens Differing in Epirubicin Dose in Advanced Breast Cancer Patients. J Clin Oncol 1991;9:305-312.

52. Doxorrubicina + Paclitaxel (ERASME 3)

Doxorrubicina: 50 mg/m² IV em 15 minutos no D1.
Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir a cada 21 dias, no total máximo de 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Cassier PA, et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. Breast Câncer Research and Treatment 2008: 109; 343-350.

53. Paclitaxel + Bevacizumabe (ECOG 2100)

Paclitaxel: 90 mg/m² IV no D1, D8 e D15 a cada 4 semanas, associado à bevacizumabe: 10 mg/kg IV no D1 e D15.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Miller K, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer. NEJM 2007: 357:2666-76.

54. Docetaxel + Bevacizumabe (AVADO Trial)

Docetaxel: 100 mg/m² IV no D1.
Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Miles DW, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled, phase III study of bevacizumab (BV) with docetaxel (D) or D with placebo (PL) as 1st line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. J Clin Oncol 2008: 26;18S.

55. Capecitabina + Bevacizumabe (RIBBON 1)

Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, por 14 dias a cada 21 dias.
Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1 a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Robert NJ, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for fi rst-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2009: 27;15s (suppl; abstr 1005).

56. Carboplatina + Gencitabina

Carboplatina: AUC 5 IV em 60 minutos no D1.
Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Chan D, et al. Phase II study of gemcitabine and carboplatin in metastatic breast cancers with prior exposure to anthracyclines and taxanes. Invest New Drugs 2010;28:859.

Quimioterapia para Doença Metastática Her 2-positiva

57. Trastuzumabe + Paclitaxel

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque; então 2 mg/kg semanalmente.
Paclitaxel: 90 mg/m² IV nas semanas 1 a 6 e 8 a 13.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

John M, et al. Weekly paclitaxel plus trastuzumab in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines - a phase II multipractice study. BMC Cancer 2012;12:165.

58. Trastuzumabe + Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m² VO 2 vezes ao dia, por 14 dias a cada 21 dias.
Trastuzumabe: 8 mg/kg IV na primeira semana seguido de 6 mg/kg IV a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Bartsch R, et al. Capecitabine and Trastuzumab in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer J Clin Oncol 2007;25:3853-3858.

59. Trastuzumabe + Capecitabina + Docetaxel

Capecitabina: 950 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.
Trastuzumabe: 8 mg/kg IV na primeira semana seguido de 6 mg/kg.
Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Bell R, et al. Beyond CHAT: overall survival (OS) update from the CHAT study of first-line trastuzumab (H) plus docetaxel (T) with or without capecitabine (X) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2010;28:976

60. Trastuzumabe + Vinorelbina

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV na primeira semana, seguido de 2 mg/kg semanalmente.
Vinorelbina: 25 mg/m² IV semanalmente.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Burstein HJ, et al; Trastuzumab and Vinorelbine as fi rst-line therapy for Her2-Overexpressing metastaticbreast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm; J Clin Oncol 2003;21: 2889-95

61. Lapatinibe + Capecitabina

Lapatinibe: 1250 mg/dia VO contínuo.
Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Cameron D, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Research na Treat 2008;112(3):533.

62. Paclitaxel + Carboplatina + Trastuzumabe

Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.

Carboplatina: AUC 6 IV no D1.

Repetir a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV no D1 da 1° semana seguido de 2 mg/kg IV semanalmente.

Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.

Robert N, et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2–Overexpressing Metastatic Breast Câncer. J Clin Oncol 2006; 24:2786-2792.

63. Trastuzumabe

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque; seguido de 2 mg/kg semanalmente, no total de 10 semanas.

ou

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 6 mg/kg a cada 21 dias. Continuar com 6 mg/kg a cada 21 dias contínuo.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Baselga J, et al. Phase II study of weekly intravenosus trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neuoverexpressing metastatic breast cancer. Smin Oncol 1999;26 (suppl 12):78-83. Baselga J, et al. Phase II study of effi cacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly scheudule. J Clin Oncol 2005;23:2162-2171.

64. Trastuzumabe + Lapatinibe

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 2 mg/kg IV semanalmente, concomitante.

Lapatinibe: 1000 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Blackwell KL, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2010; 28:1124-1130.

65. T-DM1 (EMILIA Trial)

T-DM1: 3,6 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Blackwell L K, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. J Clin Oncol 2012;30 (suppl; abstr LBA1).

Hormônio Terapia para Doença Metastática

66. Tamoxifeno

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Jaiyesimi IA, et al. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. J Clin Oncol 1995;13:513-529.

67. Exemestano

Exemestano: 25 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kaufmann M, et al. Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. J Clin Oncol 2000;18:1399-1411.

68. Anastrozol

Anastrozol: 1 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Buzdar A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase II trials. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 1996;14:2000-2011.

69. Letrozol

Letrozol: 2.5 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Dombernowsky P, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved effi cacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998;16:453-461.

70. Fulvestranto

Fulvestranto: 500 mg IM no D0, D14 e D28.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

FIRST-Studie – Fulvestrant vs. Anastrozol in der Erstlinie: signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Fulvestrant 500mg. J Clin Oncol 2010;28:4594-4600.

71. Megestrol

Megestrol: 40 mg VO 4 vezes ao dia.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kimmick CG, et al. Endocrine therapy in breast cancer. Cancer Treat Res 1998;94:231-254.

72. Letrozol + Lapatinibe

Letrozol: 2,5 mg VO diariamente.

Lapatinibe: 1500 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Johnston S, et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2009; 27:5538-5546.

73. Anastrozol + Trastuzumabe

Anastrozol: 1 mg VO diariamente.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 2 mg/kg IV semanalmente.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kaufman B, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. J Clin Oncol 2009; 27: 33.

II. CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL

1. COLORRETAL

Tratamento Neoadjuvante

1. Fluoruracila + Radioterapia

Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV contínuo do D1 ao D5.
Repetir a infusão de fluoruracila nas semanas 1 e 5 da radioterapia.
Radioterapia: 180 cGy/dia durante 5 dias por semana (dose total 5040 cGy).
Seguido de ressecção cirúrgica em 6 semanas e depois quimioterapia adjuvante com fluoruracila: 500 mg/m² IV contínuo durante 5 dias a cada 28 dias por 4 ciclos.

Potencial Emetogênico: baixo.

Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal câncer. N Engl J Med 2004;351:1731-1740.

2. Fluoruracila contínua + Radioterapia

Fluoruracila: 225 mg/m²/dia IV contínuo 7 dias por semana concomitante à radioterapia.

Potencial Emetogênico: baixo.

Mohiuddin M, et al, Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Combined- Modality Chemoradiation for Distal Rectal Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012 J Clin Oncol 2006;24:650-655.

3. Capecitabina + Radioterapia

Capecitabina: 825 mg/m² VO 2 vezes ao dia durante radioterapia, primeira dose 1 - 2 horas antes da radioterapia.
Seguido de ressecção cirúrgica e depois quimioterapia adjuvante com capecitabina: 625 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.
Repetir esquema a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Krishnan S, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda®) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2006; 66:762–771.

4. Fluoruracila + Oxaliplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 200 mg/m²/dia IV infusão contínua durante todo curso da radioterapia.
Oxaliplatina: 60 mg/m² IV no D1, D8, D15, D22, D29 e D36.
Radioterapia: 180 cGy/dia, 5 dias por semana (dose total de 5040 cGy).
Seguido de ressecção cirúrgica 4 - 6 semanas após término da quimioterapia e, então, terapia adjuvante.

Potencial Emetogênico: moderado.

Ryan DP, et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. J Clin Oncol 2006;24:2557-2562.

5. XELOX + RT

Capecitabina: 825 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14 e do D22 ao D35.
Oxaliplatina: 50 mg/m² IV no D1, D8, D22 e D29.

Radioterapia: 180 cGy/dia, 5 dias por semana (dose total de 5040 cGy).
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Seguido de ressecção cirúrgica e então quimioterapia adjuvante com:
Capecitabina: 1000 mg/m² VO, 2 vezes ao dia do D1 ao D14.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Rodel C, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:110-117.

Tratamento Adjuvante

6. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Obs.: a dose pode diminuir para 850-1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14 para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

Twelves C, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. N Eng J Med 2005;352:2696-270

7. Fluoruracila + Folinato de Cálcio (Mayo Clinic)

Folinato de cálcio: 20 mg/m² IV bôlus do D1 ao D5.
Fluoruracila: 425 mg/m² IV bôlus do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, nos primeiros 2 ciclos e a seguir a cada 35 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.

Haller DG, et al. Phase III Study of Fluooruracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089.J Clin Oncol 2005;23:8671-8678.

8. Fluoruracila + Folinato de Cálcio (Roswell Park)

Folinato de cálcio: 500 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Fluoruracila: 500 mg/m² IV bôlus 1 hora após folinato de cálcio no D1.
Repetir o ciclo semanalmente por 6 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso (8 semanas), no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.

Haller DG, et al. Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089.J Clin Oncol 2005;23:8671-8678.

9. FLOX

Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1, D15 e D29 a cada 8 semanas antes do folinato de cálcio.
Folinato de cálcio: 500 mg/m² IV em 2 horas semanalmente por 6 semanas (no D1, D8, D15, D22, D29 e D36) seguido de descanso por 2 semanas.
Fluoruracila: 500 mg/m² IV em bôlus após folinato de cálcio semanalmente por 6 semanas (no D1, D8, D15, D22, D29 e D36) seguido de descanso por 2 semanas.
Repetir o ciclo a cada 8 semanas, no total de 3 ciclos (duração de 6 meses).
Potencial Emetogênico: moderado.

Kuebler JP, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07 J Clin Oncol 2007; 25:2198-2204

10. mFOLFOX 6

Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV no D1, em 2 horas de infusão (junto com oxaliplatina).
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 2400 mg/m² IV contínuo por 46 horas.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Hochster H S, et al. Safety and Effi cacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With ou Without Bevacizumab as First- LineTreatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE study. J Clin Oncol; 2008; 26:3523-3529.

11. Oxaliplatina + Fluoruracila + Folinato de Cálcio (FOLFOX 4)

Oxaliplatina: 85 mg/m² em 2 horas no D1 concomitante ao folinato de cálcio (infusão em Y).
Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV no D1 e D2, em 2 horas de infusão antes da fluoruracila.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 600 mg/m² IV contínuo por 22 horas no D1 e D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Andre T, et al. Oxaliplatin, Fluoruracila, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer N Engl J Med 2004;350:2343-51.

12. FOLFOX 6

Oxaliplatina: 100 mg/m² em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV no D1, em 2 horas de infusão (concomitante à oxaliplatina).
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 2400 mg/m² IV contínuo por 46 horas no D1 e D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Maindrault-Goebel F, et al. Oxaliplatin Added to the Simplifi ed Bimonthly Leucovorin and 5-Fluoruracila Regimen as Second-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (FOLFOX6). Eur J Cancer, 1999; 35(9)1338-1342.

Tratamento na Doença Metastática

13. FOLFOX 6 + Cetuximabe

Oxaliplatina: 85 mg/m² IV no D1.
Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV em 2 horas no D1, antes da infusão de fluoruracila
Fluoruracila: 2400 mg/m² IV infusão contínua por 46 horas no D1 e D2.
Cetuximabe: 400 mg/m² IV como dose de ataque, seguido de 250 mg/m² IV semanalmente.
Repetir o ciclo a cada 2 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado.

Scott J, Dakhil S, et al. Cetuximab + FOLFOX 6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16S):Abstract 3705.

14. FOLFOX 7

Oxaliplatina: 130 mg/m² IV em 2 horas durante infusão em Y com folinato de cálcio.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV em 2 horas, infusão em Y com oxaliplatina
Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus no D1, seguido de:
Fluoruracila 2400 mg/m² IV contínuo em 46 horas.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Maindrault-Goebel F, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplifi ed bimonthly Leucovorin and 5-fluoruracila regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). European Journal of Cancer 37(2001) 1000–1005

15. mFOLFOX 7

Oxaliplatina: 100 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV em 2 horas, infusão antes da fluoruracila.
Fluoruracila: 3000 mg/m² IV contínuo em 46 horas no D1 e D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.

Potencial Emetogênico: moderado.

Maindrault-Goebel F, et al. OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study. J Clin Oncol 2006;24 (June 20 Supplement):3504

16. FOLFOX7 + manutenção sem oxaliplatina (OPTIMOX1)

Folinato de cálcio: 200 mg/m² (levofolinato de cálcio) ou 400 mg/m² (formaracêmica) IV em 2 horas no D1 e D2, seguido de:
Fluoruracila: 2400 mg/m² IV infusão contínua de 46 horas no D1 e D2.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV em 2 horas somente no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 6 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Iniciar manutenção sem oxaliplatina:
Folinato de cálcio: 200 mg/m² (levofolinato de cálcio) ou 400 mg/m² (formaracêmica) IV em 2 horas no D1 e D2 seguido de:
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus e, em seguida, 3000 mg/m² IV infusão contínua de 46 horas no D1 e D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos, e repetir FOLFOX7 por mais 6 ciclos.

Potencial Emetogênico: baixo.

Tournigand C, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stopand-Go fashion in advanced colorectal cancer–a GERCOR study. J Clin Oncol. 2006;24(3):394-400.

17. mFOLFOX 6

Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV no D1, em 2 horas de infusão (concomitante à oxaliplatina).
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 2400 mg/m² IV contínuo por 46 horas.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Hochster H S, et al. Safety and Effi cacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With ou Without Bevacizumab as First- LineTreatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE study. J Clin Oncol; 2008 26:3523-3529

18. FOLFOX 6

Oxaliplatina: 100 mg/m² em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV no D1, em 2 horas de infusão (concomitante à oxaliplatina)
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1, seguido de:
Fluoruracila: 2400 mg/m² IV contínuo por 46 horas no D1 e D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Maindrault-Goebel F, et al. Oxaliplatin Added to the Simplifi ed Bimonthly Leucovorin and 5-Fluoruracila Regimen as Second-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (FOLFOX6). Eur J Cancer, 1999; 35(9): 1338-1342.

19. FOLFOX 4 + Bevacizumabe

Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV em 2 horas antes da infusão de fluoruracila no D1 e D2.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus, no D1 e D2, seguido de:
Fluoruracila: 600 mg/m² IV contínuo em 22 horas no D1 e D2.
Bevacizumabe: 10 mg/kg IV.
Repetir esquema a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Giantonio BJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-1544.

20. FOLFOX 4 + Cetuximabe

Cetuximabe: dose de ataque 400 mg/m² IV em 2 horas, seguido de: 250 mg/m² IV em 1 hora no D1, repetir semanalmente.
Após 1 hora da infusão de cetuximabe:
Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV em 2 horas no D1 e D2.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus, nos D1 e D2, seguido de:
Fluoruracila: 600 mg/m² IV contínuo em 22 horas no D1 e D2.
Repetir esquema a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado.

Bokemeyer C, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-671.

21. FOLFOX 4 + Panitumumabe

Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV em 2 horas no D1 e D2.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus, nos D1 e D2, seguido de:
Fluoruracila: 600 mg/m² IV contínuo em 22 horas no D1 e D2.
Panitumumabe: 6 mg/kg IV em 60 minutos.
Repetir esquema a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Douillard J., et al. Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Preliminary safety data. J Clin Oncol 2008;26:186s (suppl; abstr 443)

22. FOLFIRI (Irinotecano + Fluoruracila + Folinato de cálcio)

Irinotecano: 180 mg/m² IV em 90 minutos no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV no D1 com uma infusão de 2 horas antes da fluoruracila.

Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1 seguido de:
Fluoruracila: 2400 mg/m² IV contínuo por 46 horas.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado

Fuchs CS, et al . Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bôlus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. J Clin Oncol 25:4779-4786. 2007. Andre T, Louvet C, et al. CPT-11 (Irinotecan) Addition to Folinic Acid and Bôlus and Continuous- (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic. European Journal of Cancer, 1999; 35(9): 1343-1347

23. FOLFIRI + Bevacizumabe

Irinotecano: 180 mg/m² IV em 90 minutos no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV em 2 horas no D1 antes da infusão da fluoruracila.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1, seguido de:
Fluoruracila 2400 mg/m² IV contínuo em 46 horas no D1 e D2.
Bevacizumabe: 5 mg/ kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes no D1.
Repetir esquema a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Kopetz S, et al. Phase II Trial of Infusional Fluorouracil, Irinotecan, and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: Effi cacy and Circulating Angiogenic Biomarkers Associated With Therapeutic Resistance. J Clin Oncol 2009;28:453-459.

24. FOLFIRI + Cetuximabe

Irinotecano: 180 mg/m² IV em 30 - 90 minutos no D1.
Folinato de cálcio racêmico ou L-Folinato de cálcio: 400 mg/m² ou 200 mg/m² respectivamente, IV em 120 minutos no D1.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus no D1 seguido de:
Fluoruracila 2400 mg/m² IV contínuo em 46 horas.
Repetir a cada 14 dias.
Cetuximabe: dose inicial de 400 mg/m² IV em 2 horas seguido de 250 mg/m² IV em 1 hora no D1, semanalmente.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado.

Van Cutsem E, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.

25. FOLFIRI + Panitumumabe

Panitumumabe: 6 mg/kg IV em 60 minutos.
Repetir a cada 14 dias.
Irinotecano: 180 mg/m² IV em 90 minutos no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV no D1 com uma infusão de 2 horas antes da fluoruracila.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus no D1 seguido de:
Fluoruracila 2400 mg/m² IV contínuo em 46 horas.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado

Fuchs CS, et al . Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bôlus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007;25:4779-4786. Andre T, et al. CPT-11 (Irinotecan) Addition to leucovorin and Bôlus and Continuous- (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic. European Journal of Cancer, 1999; 35(9): 1343-1347 Cohn. L., et al. Results from panitumumab (pmab) regimen evaluation in colorectal cancer to estimate primary response to treatment (PRECEPT): Second-line treatment with pmab and FOLFIRI by tumor KRAS status. J Clin Oncol 2009;27:15S (suppl; abstr 4067).

26. FOLFOXIRI

Irinotecano: 165 mg/m² em 1 hora no D1.
Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Fluoruracila: 3200 mg/m² IV contínuo em 48 horas.
Repetir esquema a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Falcone A, et al. Phase III Trial of Infusional Fluoruracila, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluoruracila, Leucovorin, and Irinotecan(FOLFIRI) As First- Line Treatment for MetastaticColorectal Cancer:The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25:1670-1676.

27. Bevacizumabe + Fluoruracila + Folinato de cálcio

Folinato de cálcio: 500 mg/m² IV em 2 horas.
Fluoruracila: 500 mg/m² IV bôlus.
Repetir semanalmente por 6 semanas com descanso de 2 semanas (ciclo de 8 semanas).
Bevacizumabe: 5 mg/kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes no D1.
Repetir a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Hurwitz H, et al Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. . N Engl J Med 2004;350:2335-42.

28. Capecitabina + Oxaliplatina (XELOX)

Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Obs.: pode-se diminuir a dose da capecitabina para 850 mg/m² VO 2 vezes ao dia e a dose da oxaliplatina para 100 mg/m² IV para reduzir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica.

Cassidy J, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluoruracila/ Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-2012. Hochster Hs, et al. Safety and Effi cacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. J Clin Oncol 2008; 26:3523-3529

29. XELIRI

Irinotecano: 250 mg/m² IV no D1.
Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14 ou do D2 ao D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Recomendações: as doses de capecitabina e irinotecano podem decrescer para 850 mg/m² 2 vezes ao dia e 200 mg/m², respectivamente, a fim de reduzir risco de toxicidade sem comprometimento de eficácia do tratamento.
ou
Irinotecano: 150 mg/m² IV no D1.
Capecitabina: 1500 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D2 ao D8.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kerr D, et al. Capecitabine/irinotecan in colorectal câncer: European early-phase data and planned trials. Oncology 2002;12:12-5. Erik Skof†, Martina Rebersek†, Zvezdana Hlebanja et al. Capecitabine plus

Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomised prospective phase II trial. BMC Cancer 2009; 9:120.

30. Irinotecano

Irinotecano: 125 mg/m² IV em 90 minutos semanal por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso.
ou
Irinotecano: 350 mg/m² IV em 90 minutos.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Obs.: se pacientes >70 anos, PS=2 ou irradiação pélvica prévia administrar irinotecano 300 mg/m² IV em 90 minutos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Moore MR,et al. Phase III Comparison of Two Irinotecan Dosing Regimens in Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Fuchs CS, J Clin Oncol 2003;21:807-814.

31. Cetuximabe + Irinotecano

Cetuximabe: dose inicial de 400 mg/m² IV em 2 horas, seguido de cetuximabe 250 mg/m² IV em 1 hora semanalmente.
Irinotecano: 125 mg/m² IV em 90 minutos semanalmente por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso.
ou
Irinotecano: 180 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
ou
Irinotecano: 350 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 3 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado.

Cunningham D, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan- Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.

32. Cetuximabe

Cetuximabe: dose inicial de 400 mg/m² IV em 2 horas, seguido de:
Cetuximabe: 250 mg/m² IV em 1 hora semanalmente.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.

Cunningham D, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan- Refractory Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med 2004;351:337-45.

33. Panitumumabe

Panitumumabe: 6 mg/kg IV em 60 minutos.
Repetir a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Van CutsemE, et al.Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer J Clin Oncol 200;725:1658-1664.

34. Fluoruracila infusão contínua

Folinato de cálcio: 5 mg/m²/dia do D1 ao D14.
Fluoruracila: 2600 mg/m² IV em 24 horas semanalmente.
Repetir o ciclo semanal por 4 semanas.
ou
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.
ou
Fluoruracila: 200 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Leichman CG, et al: Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1995;13:1303-1311 Leichman CG, et al. Schedule dependency of 5-fluorouracil. Oncology 1999;13(Suppl 3):26-32 Falcone A, et al. Câncer Chemother Pharmacol 1999;44:159-163.

35. Fluoruracila infusional + Folinato de Cálcio + Bevacizumabe (de Gramont + Bevacizumabe)

Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV em 2 horas infusão.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus no D1, seguido de:
Fluoruracila: 3000 mg/m² IV contínuo em 46 horas.
Bevacizumabe: 5 mg/kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes, no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Chibaudel B, et al. Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 2009; 27: 5727-5733.

2. CANAL ANAL

Doença localizada

1. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Esquema Nigro)

Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4, e do D29 ao D32.
Mitomicina: 15 mg/m² IV em bôlus no D1.
Radioterapia: 200 cGy/dia do D1 ao D5, do D8 ao D12 e do D15 ao D19 (dose total: 3000 cGy).
Potencial Emetogênico: baixo.
Recomendação: a quimioterapia é administrada concomitantemente à radioterapia.
Cirurgia 4 - 6 semanas decorridos do último dia da radioterapia.

Nigro ND, et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983; 51:1826-1829.

2. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Esquema do EORTC)

Fluoruracila: 750 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D5 e do D29 ao D33.
Mitomicina: 15 mg/m² IV em bôlus no D1.
Radioterapia: 180 cGy/dia por 5 semanas (dose total: 4500 cGy).
Potencial Emetogênico: baixo
Recomendação: a quimioterapia é administrada concomitantemente à radioterapia.
Após 6 semanas, um boost de 15 Gy deve ser adicionado em caso de resposta completa e um boost de 20 Gy em caso de resposta parcial.
A cirurgia só é adicionada como parte do protocolo neste grupo se houver ausência de resposta após 45 Gy ou doença residual palpável ao final do tratamento.

Baterlink H, et al. Concomitant radiotherapy and chemoterapy is superior to Radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal câncer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997; 15:2040-2049.

3. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Esquema UKCCCR)

Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4 e do D29 a D32 ou 750 mg/m²/dia infusão contínua do D1 ao D5 e do D29 ao D33.
Mitomicina: 12 mg/m² em bôlus no D1.
Potencial Emetogênico: baixo.
Recomendação: radioterapia: dose total de 4500 cGy por 5 semanas. Após 6 semanas, a cirurgia é recomendada para os pacientes com taxa de resposta < 50% e um boost de 15Gy em 6 frações para os pacientes com taxa de resposta > 50% ou com resposta completa.

UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized triai of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluoruracil, and mitomycin. Lancet, 1996; 348:1049-1054.

4. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Recomendação NCCN)

Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4 e do D29 a D32.
Mitomicina: 10 mg/m² IV em bôlus no D1 e D29.
Potencial Emetogênico: baixo.
Recomendação: radioterapia: 180 cGy/dia por 5 semanas (dose total: 4500 cGy). Para pacientes com doença T3 - T4, linfonodo comprometido ou T2 com doença residual após 45 Gy é recomendado boost adicional de 10 - 14 Gy divididos em frações de 1.8 a 2.0 diárias.

Ajani JA, et al. Fluoruracila, mitomycin, and radiotherapy VS fluoruracila, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. JAMA 2008;299:1914-21

5. Fluoruracila + Cisplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 250 mg/m²/dia IV infusão contínua por 5 dias todas as semanas da radioterapia.
Cisplatina: 4 mg/m²/dia IV infusão contínua por 5 dias todas as semanas da radioterapia.
Radioterapia: dose total 5500 cGy por 6 semanas.
Quimioterapia concomitantemente à radioterapia.
Potencial Emetogênico: alto.

Hung A, et al. Cisplatin - based combined modality for anal carcinoma: a wider therapeutic index. Cancer 2003; 97;1195-1202.

Doença Metastática e/ou Tratamento de Resgate

6. Fluoruracila + Cisplatina (Recomendação NCCN)

Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Flam Ms, et al. Role of mitomicyn in combination with fl uorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the defi nitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996; 16: 227-253.

3. PÂNCREAS

1. Fluoruracila + Radioterapia

Fluoruracila: 500 mg/m²/dia IV do D1 ao D3 e do D29 ao D31, e então semanalmente começando no D71.

Radioterapia: dose total 4000 cGy.
Quimioterapia e radioterapia começam no mesmo dia e concomitantemente.
Potencial Emetogênico: baixo.

Gastrointestinal Tumor Study Group. Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. Int j radiat oncol boil phys 1979;5:1643-1647.

2. Regime RTOG - Quimioradioterapia

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Seguido de quimioradiação concomitante:
Fluoruracila: 250 mg/m²/dia IV infusão contínua durante a radioterapia.
Radioterapia: 180 cGy/dia para a dose total de 5040 cGy.
Quimioterapia e radioterapia iniciam no mesmo dia e concomitantemente.
Após quimioradiação:
Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.

Regine WF, et al. Fluorouracil-based Chemoradiation with Either Gemcitabine of Fluorouracil Chemotherapy after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: 5-Year Analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 Phase III Trail. Ann Surg Oncol 2001;18:1319-1326.

3. Folinato de Cálcio + Fluoruracila

Folinato de cálcio: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Fluoruracila: 425 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

DeCaprio JA, et al. Fluoracil and high-dose Leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. J clin oncol 1991;9:2128-2133.

4. Gencitabina + Capecitabina (GEM-CAP)

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Capecitabina: 650 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Capecitabina: 880 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D21.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Hess V, et al. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase i/II trial. J clin oncol 2003;21:66-68. Cunningham D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Proc. ECCO 2005;13:abstract 11.

5. Gencitabina + Docetaxel + Capecitabina (GTX)

Gencitabina: 750 mg/m² IV acima de 75 minutos no D4 e D11.
Docetaxel: 30 mg/m² IV no D4 e D11.
Capecitabina: 1000 - 1500 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 2 semanas.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Fine RL, et al. The GTX regimen: a biochemically synergistic combination for advanced pancreatic cancer (PC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:281 (abstract 1129).

6. Gencitabina + Oxaliplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV acima de 100 minutos em 10 mg/m²/min no D1.

Oxaliplatina: 100 mg/m² acima de 2 horas no D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Louvet C, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. J clin oncol 2002;20:1512-1518.

7. Gencitabina + Erlotinibe

Gencitabina: 1000 mg/m² IV semanalmente por 7 semanas, 1 semana de descanso, ciclos subsequentes 1000 mg/m² IV semanalmente por 3 semanas com 1 semana de descanso.
Erlotinibe: 100 mg VO diariamente.
Repetir 3 semanas de ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the NCIC-CTG. J clin oncol 2005;23:165 (abstract 1).

8. Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV semanalmente por 7 semanas, 1 semana de descanso, ciclos subsequentes 1000 mg/m² IV semanalmente por 3 semanas com 1 semana de descanso.
Repetir 3 semanas de ciclo a cada 28 dias.
ou
Gencitabina: 1000 mg/m² IV acima de 100 minutos em 10 mg/m²/min no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Brurris HA, et al. Improvements in survival and clinical benefi t with gemcitabine as fi rst-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J clin oncol 1997;15:2403-2413. Brand R, et al. A phase I trial of weekly gemcitabine administered as a prolonged infusion in patients with pancreatic cancer and other solid tumors. Invest new drugs 1997;15:331-341.

9. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14
A dose pode ser reduzida para 850 - 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14, para reduzir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Cartwright TH, et al. Phase II stuffy of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20:160-164.

10. Capecitabina + Erlotinibe

Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Erlotinibe: 150 mg VO diariamente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kulke MH, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007;25:4787-4792

11. FOLFIRINOX

Oxaliplatina: 85 mg/m² IV em 2 horas no D1.

Irinotecano: 180 mg/ m² IV em 30 a 90 minutos no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/ m² IV, seguido de:
Fluoruracila: 400 mg/m² em bôlus no D1, seguido de:
Fluoruracila: 2400 mg/m² IV contínuo em 46 horas.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

T. Conroy, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as fi rst-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010).

4. TRATO BILIAR

Tratamento Adjuvante

1. Fluoruracila + Radioterapia

Fluoruracila: 500 mg/m² do D1 ao D3 em bôlus na 1ª e 5ª semana da radioterapia
ou
Fluoruracila: 400 mg/m² do D1 ao D4 em bôlus na 1ª e 5ª semana da radioterapia.
Folinato de cálcio: 20 mg/m², do D1 ao D4 em bôlus na 1ª e 5ª semana da radioterapia.
Radioterapia: concomitante à fluoruracila na dose de 45 Gy em frações de 180 cGy + boost de 5,4 - 9,0 Gy (dose total 54 Gy).
Potencial Emetogênico: baixo.

Kresl JJ, et al.Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:167.

2. Capecitabina + Radioterapia

Capecitabina: 1500 mg/m²/dia VO 2 vezes ao dia, de segunda a sexta-feira durante todo o tratamento radioterápico.
Radioterapia: concomitante à capecitabina na dose de 45 Gy com boost de 10 Gy.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Borghero Y, et al. Extrahepatic Bile Duct Adenocarcinoma: Patients at High-Risk for Local Recurrence Treated with Surgery and Adjuvant Chemoradiation Have an Equivalent Overall Survival to Patients with Standard-Risk Treated with Surgery Alone. Annals of Surgical Oncology. 2008; 15(11):3147–3156.

Tratamento na Doença Metastática

3. Fluoruracila + Cisplatina

Fluoruracila: 400 mg/m² IV no D1 seguido de 600 mg/m² IV infusão durante 22 horas no D1 e no D2.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Taï¨eb J, et al: Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/ cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma.Ann Oncol 2002;13:1192-1196.

4. Capecitabina + Cisplatina

Capecitabina: 1250 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Cisplatina: 60 mg/m² IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Hong YS, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 60: 321–328.

5. Capecitabina

Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Obs.: a dose pode ser reduzida para 825 - 900 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Patt YZ, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cancer, 2004;101: 578–586.

6. Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Park JS, et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. Jpn J Clin Oncol 2005; 35:68–73.

7. Epirrubicina + Cisplatina + Fluoruracila (ECF)

Fluoruracila: 200 mg/m² IV infusão contínua durante todos os dias do tratamento.
Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Ellis PA; et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fl uoruracila (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours.Eur J Cancer 1995 Sep;31A(10):1594-8.

8. Capecitabina + Oxaliplatina (CAPOX)

Oxaliplatina: 130 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

O Nehls, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as First-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma : a prospective multicentre phase II trial. Br J Cancer 2008; 98: 309-315.

9. Gencitabina + Oxaliplatina (GEMOX)

Gencitabina: 1000 mg/m² durante 100 minutos IV no D1.
Oxaliplatina: 100 mg/m² IV em 2 horas no D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

André T, et al. Gencitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 2004;15:1339-1343.

10. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1250 mg/m² IV durante 30 minutos no D1 e D8.
Cisplatina: 75 mg/m² em 2 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Thongpraset S, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as fi rst-line chemoterapy in inoperable biliary tract carcinoma. Ann Oncol 2005;16:279-281.

11. Gencitabina + Capecitabina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8.
Capecitabina: 650 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Knoxx JJ, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:2332-2338.

12. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Papakostas P, et al. Georgoulias V First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. Eur J Cancer 2001;37(15):1833-8.

13. Erlotinibe

Erlotinibe: 150 mg VO diariamente.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Philip PA, et al. Phase II Study of Erlotinib in Patients With Advanced Biliary Cancer. J Clin Oncol 2006: 24; 3069-3074.

5. ESÔFAGO

Tratamento Neoadjuvante

1. Quimiorradiação Pré-operatória

1.1. Fluoruracila + Cisplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 225 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D30.
Cisplatina: 20 mg/m²/dia IV do D1 ao D5 e do D26 ao D30.
Radioterapia: 200 cGy/dia para dose total de 4400 cGy.
Potencial Emetogênico: alto.
Obs.: quimioterapia concomitante à radioterapia seguido de esofagectomia e então quimioterapia adjuvante em pacientes que tiveram a remoção total da doença com margens negativas.

1.2. Fluoruracila + Cisplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D4.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo nas semanas 1, 5, 8 e 11.
Radioterapia: 200 cGy/dia por 5 dias por semana (dose total: 3000 cGy), seguido de impulsão de 2000 cGy.
Potencial Emetogênico: alto.

Herskovic A, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992;326:1593-1598.

1.3. Paclitaxel + Carboplatina + Radioterapia

Paclitaxel: 50 mg/m² IV semanal.
Carboplatina: AUC de 2 semanal.
Radioterapia: 41.4 Gy por 5 semanas.
Quimioterapia concomitante à radioterapia.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Gaast AV, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric cancer: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004). J Clin Oncol 2010; 28:302s.

Tratamento Adjuvante

2. Cisplatina + Paclitaxel

Paclitaxel: 135 mg/m² IV por 24 horas no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D2.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto.
Obs.: quimioterapia concomitante à radioterapia. Quimioterapia adjuvante é dada 8 a 12 semanas após esofagectomia, e cada ciclo administrado a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

Health EI, et al. Phase II evaluation of preoperative chemoradiation and postoperative adjuvant chemotherapy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. J clin Oncol 2000;18:868-876.

3. ECF (MAGIC trial)

Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 200 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D21.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Seguido de esofagectomia e então, quimioterapia adjuvante (idem pré-operatória) em pacientes que obtiveram remoção total da doença com margens negativas.
Potencial Emetogênico: alto.

Cunningham D, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11.

4. CALGB 9781

Cisplatina: 100 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D29.
Fluoruracila: 1000 mg/m² IV em 96 horas do D1 ao D4 e do D29 ao D32.
Radioterapia: 50.4 Gy em frações de 1.8 Gy durante 5 - 6 semanas.
Quimioterapia concomitante à radioterapia.
Potencial Emetogênico: alto.

Tepper J, et al; Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol. 2008;26(7):1086.

Tratamento na Doença Metastática

5. Fluoruracila + Cisplatina

Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D5.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Bleiberg H, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997;33(8):1216.

6. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 30 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas.
Irinotecano: 65 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
Potencial Emetogênico: alto.

Ilson DH, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in fi rst line advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 1999;17:3270-3275.

7. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 180 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Cisplatina: 60 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto.

Polee MB, et al; Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. Br J Cancer. 2002;86(5): 669.

8. Capecitabina + Oxaliplatina

Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado no D1.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Meerten EV, et al. First-line treatment with oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced or metastatic oesophageal cancer: a phase II study. Br J Câncer 2007;96:1348-1352

9. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m² IV semanal em 1 hora.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

D. H. Ilson, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Annals of Oncology 2007;18: 898–902.

10. EOX

Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV no D1.
Capecitabina: 625 mg/m² VO 2 vezes ao dia, continuamente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.

11. Trastuzumabe + Cisplatina + Fluoropirimidina

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque, então 6 mg/kg no D1.
Cisplatina: 80 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Capecitabina: 1000 mg/m² 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
ou
Fluoropirimidina: 800 mg/m² IV contínua do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: alto.

Bang YJ, et al; Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687.

12. Cisplatina + Fluoruracila + Cetuximabe

Cisplatina: 100 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m² IV contínuo do D1 ao D5.
Cetuximabe: 400 mg/m² dose de ataque em 120 minutos, seguido de 250 mg/m² em 1 hora semanal.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Lorenzen S, et al; Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2009;20(10):1667.

13. Erlotinibe

Erlotinibe: 150 mg/dia VO contínuo.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Dragovich T, et al; Phase II of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. J Clin Oncol. 2006;24(30):4922.

6. ESTÔMAGO

Tratamento Adjuvante

1. Quimioradioterapia

Ciclo inicial de quimioterapia:
Folinato de cálcio: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Fluoruracila: 425 mg/m² IV do D1 ao D5.
Quimioradioterapia começa 28 dias após esta quimioterapia, como segue:
Radioterapia: 180 cGy/dia na dose total de 4500 cGy, início no D28.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV do D1 ao D4 e do D23 ao D25 de radioterapia.
Folinato de cálcio: 20 mg/m² IV do D1 ao D4 e do D23 ao D25 de radioterapia.
Quimioradioterapia é seguida de 2 ciclos de quimioterapia que é administrada no intervalo de 1 mês:
Fluoruracila: 425 mg/m² IV do D1 ao D5.
Folinato de cálcio: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Potencial Emetogênico: baixo.

Macdonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone, for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-730.

2. ECF (MAGIC Trial)

Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 200 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D21.
Repetir o ciclo a cada 21 dias no total de 3 ciclos.
Seguido de esofagectomia e, então, quimioterapia adjuvante (idem pré-operatória) em pacientes que obtiveram remoção total da doença com margens negativas.

Potencial Emetogênico: alto.

Cunningham D, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11.

3. Cisplatina + Fluoruracila

Quimioterapia pré-operatória de 2 - 3 ciclos, pós-operatório de 3 - 4 ciclos, total de 6 ciclos).
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 800 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Ychou M, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715.

Tratamento na Doença Metastática

4. DCF

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV em 1 - 3 horas no D1.
Fluoruracila: 750 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: moderado.

Van Cutsem E, et al; Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24(31):4991.

5. DCF + Bevacizumabe

Ácido folínico: 400 mg/m² no D1.
Fluoruracila: 400 mg/m²/dia IV em bôlus, seguido de 1000 mg/m² no D1 e D2 em infusão contínua.
Docetaxel: 40 mg/m² IV no D1.
Bevacizumabe: 10 mg/kg no D1.
Cisplatina: 40 mg/m² no D3.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: moderado.

Shah MA, et al; Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil With Bevacizumab in Patients With Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. J Clin Oncol 29:868-874.

6. Cisplatina + Fluoruracila

Cisplatina: 100 mg/m² IV acima de 1 - 3 horas no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Van Cutsem E, et al; Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24(31):4991.

7. ECF

Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.

Fluoruracila: 200 mg/m²/dia IV infusão contínua por 24 semanas.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Cunningham D, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11.

8. EOF

Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 200 mg/m²/dia IV infusão contínua por 24 semanas.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.

9. ECX

Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.
Capecitabina: 625 mg/m² VO 2 vezes ao dia, continuamente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.

10. EOX

Epirrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV no D1.
Capecitabina: 625 mg/m² VO 2 vezes ao dia, continuamente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.

11. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Irinotecano: 70 mg/m² IV no D1 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Boku N, et al; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2009;10(11):1063.

12. Cisplatina + Irinotecano + Bevacizumabe

Cisplatina: 30 mg/m² IV no D1 e D8.
Irinotecano: 65 mg/m² IV no D1 e D8.
Bevacizumabe: 15 mg/kg D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Shah MA, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2006;24(33):5201

13. Docetaxel + Cisplatina

Docetaxel: 70 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D1.
Repita o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Shim HJ, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin chemotherapy in 5-fluorouracil/cisplatin pretreated esophageal cancer. Am J Clin Oncol. 2010;33(6):624-8.

14. FOLFOX

Oxaliplatina: 100 mg/m² em 2 horas no D1.
Folinato de cálcio: 400 mg/m² IV no D1, em 2 horas.
Fluoruracila: 400 mg/m² IV bôlus no D1, seguido de:
Fluoruracila: 3000 mg/m² IV contínuo por 46 horas D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Louvet C, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol. 2002;20(23):4543. Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313.

15. XELOX

Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Obs.: pode-se diminuir a dose da capecitabina para 850 mg/m² VO 2 vezes ao dia, e a dose da oxaliplatina para 100 mg/m² IV para reduzir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica.

Park YH, et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer. 2006;94(7):959.

16. Trastuzumabe + Cisplatina + Fluoropirimidina (TOGA trial)

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 6 mg/kg D1.
Cisplatina: 80 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Capecitabina: 1000 mg/m² 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.
ou
Fluoropirimidina: 800 mg/m² IV contínua no D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Bang YJ, et al; Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687.

17. Irinotecano

Irinotecano: 150 mg/m² IV em de 90 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Kang JH, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. J Clin Oncol. 2012 Mar;1513.

18. Docetaxel

Docetaxel: 60 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Pré-medicação deve ser administrada imediatamente antes da infusão de docetaxel e 12 horas após cada dose.

Kang JH, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. J Clin Oncol. 2012 Mar;1513.

19. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m² IV em 1 hora.
Repetir o ciclo a cada semana.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

D. H. Ilson, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Annals of Oncology 2007;18: 898–902.

20. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m² VO 2 vezes ao dia, nos dias D1 a D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Obs.: a dose pode diminuir para 850 - 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia, nos D1 a D14, para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

Hong YS, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol. 2004;15(9):1344.

21. Fluoruracila

Fluoruracila: 500 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Ajani JA, et al. Multinational randomized trial of docetaxel cisplatin with or without 5-fl uorouracil in patients withadvanced gastric or GE junction adenocarcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;20:165a (abstract 657)

7. HEPATOCARCINOMA

1. GEMOX

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1.
Oxaliplatina: 100 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Taieb J, et al: Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. Cancer 2003;98:2664-2670.

2. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Llovet JM, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-390.

3. Doxorrubicina
Doxorrubicina: 20 - 30 mg/m² IV.
Repetir o ciclo a cada semana.
Potencial Emetogênico: moderado.

Venook AP, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Oncol 1994;12:1323-1334.

4. Cisplatina
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada semana.
Potencial Emetogênico: alto.

Okada S, et al. A phase 2 study of cisplatin in patients with hepato-cellular carcinoma. Oncology 1993;50:22-26.

5. Capecitabina
Capecitabina: 1000 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Recomendação: a dose pode ser reduzida para 825 - 900 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14. Esta redução da dose pode diminuir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica.

Patt YZ, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. Cancer 2004;101:578-586.

III. CÂNCER DO TRATO RESPIRATÓRIO

1. PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS

Tratamento Adjuvante

1. Paclitaxel + Carboplatina
Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Strauss GM, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008; 26(31):5043.

2. Vinorelbina + Cisplatina
Vinorelbina: 25 mg/m² IV semanalmente por 16 semanas.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir a cisplatina a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.
ou
Vinorelbina: 30 mg/m² IV semanalmente por 16 semanas.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Repetir a cisplatina a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

ou
Vinorelbina: 25 - 30 mg/m² IV no D1 e D8.
Cisplatina: 75 - 80 mg/m² IV no D1.
Repetir o esquema a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Winton T, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resscted non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589-2597. Douillard JY, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7(9):719-727. Gebbia V, et al; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). Lung Cancer. 2008 Sep;61(3):369-77.

3. Vimblastina + Cisplatina

Vimblastina: 4 mg/m² no D1, D8, D15 e D28. Após o D43, repetir o ciclo a cada 2 semanas até a última administração de cisplatina.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Repetir a cisplatina a cada 21 dias, no total de 4 ciclos (D1, D22, D43 e D64).
Potencial Emetogênico: alto para cisplatina e mínimo para vimblastina.

Arriagada R, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60.

4. Etoposídeo + Cisplatina

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D3 com cada administração de cisplatina.
Cisplatina 80 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Arriagada R, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60.

5. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² no D1 e D8.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Repetir a cisplatina cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto no D1 e baixo no D8.

Ohe Y, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plusvinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2007;18:317-323. Epub 2006 Nov 1.

6. Cisplatina + Pemetrexede

Cisplatina: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Obs.: ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 9 semanas.

Kreuter M,et al. Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer. Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol. BMC Cancer. 2007 May 8;7:77.

7. Carboplatina + Pemetrexede

Carboplatina: AUC de 5 IV no D1.

Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Obs.: ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 9 semanas.

Xu Y, et al. Concomitant chemoradiotherapy using pemetrexed and carboplatin for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a phase II study. Lung Cancer. 2011;72(3):327-32.

Quimiorradioterapia

8. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 2, IV no D1.
Paclitaxel: 50 mg/m² IV em 1 hora no D1, D8, D15, D22, D29 e D36 concomitantemente à radioterapia: 1,2 Gy 2 vezes ao dia (dose total de 69,6 Gy).
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.
Obs.: após 3 semanas do término da radioterapia, ciclos de consolidação:
Paclitaxel: 200 mg/m² IV.
Carboplatina: AUC 6 IV.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.

Choy H, et al.A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(4):931-7.

9. Etoposídeo + Cisplatina

Etoposídeo: 50 mg/m² IV do D1 ao D5 e do D29 ao D33.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1, D8, D29 e D36.
Radioterapia: 1,8 Gy frações diárias (dose total de 45 Gy).
Potencial Emetogênico: alto.
Obs.: após cirurgia, fazer quimioterapia de consolidação com 2 ciclos.

Albain KS, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9687):379-86.

10. Carboplatina + Pemetrexede

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.
Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.
Radioterapia: 2 Gy/dia, 5 dias por semana (dose total de 64 - 68 Gy) do D1 ao D45.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Obs.: após radioterapia, fazer terapia de consolidação com 3 ciclos.

Hak Choy, et al. Phase II study of pemetrexed (P) plus carboplatin (Cb) or cisplatin (C) with concurrent radiation therapy followed by pemetrexed consolidation in patients (pts) with favorable-prognosis inoperable stage IIIA/B non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2012;30: (suppl; abstr 7002).

11. Quimiorradioterapia (SWOG S9504)

Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1, D8, D29 e D36.
Etoposídeo: 50 mg/m² IV do D1 ao D5 e do D29 ao D33
Radioterapia concomitante: 1,8 Gy/dia D1 ao D5 por cinco semanas com início dentro de 24 horas do primeiro dia da quimioterapia (45 Gy), seguido de boost de 2 Gy por 8 dias (dose total de 61 Gy).

Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Emetogênico: baixo.
Obs.: iniciar consolidação 4 a 6 semanas após a quimiorradioterapia com docetaxel 75 mg/m² IV a cada 3 semanas no ciclo 1, com escalonamento para 100 mg/m² nos ciclos 2 e 3 na ausência de toxicidade.

Gandara DR, et al. Consolidation Docetaxel After Concurrent Chemoradiotherapy in Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol, 2003; 21(10): 2004-2010.

Tratamento na Doença Metastática

12. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Paclitaxel: 90 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Sandler A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med 2006; 355 (24):2542-2550. Quoix E, et al. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9796):1079-88.

13. Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumabe

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.
Obs.: após 6 ciclos, pacientes que não apresentaram progressão seguem com bevacizumabe até progressão ou toxicidade inaceitável.

Sandler AB, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (c) with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. (NSCLC): an Eastern cooperative Oncology Group (ECOG) trial – E 4599. N Engl J Med 2006;355:2542-2550.

14. Gencitabina + Cisplatina + Bevacizumabe

Gencitabina: 1250 mg/m² IV no D1 e D8.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Bevacizumabe: 7,5 ou 15 mg/kg IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto no D1 e baixo no D8.

Reck M, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil. J Clin Oncol. 2009;27(8):1227.

15. Vinorelbina + Cisplatina + Cetuximabe

Vinorelbina: 25 mg/m² IV no D1 e D8.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Cetuximabe: 400 mg/m² dose inicial, seguida de 250 mg/m² semanalmente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: alto no D1 e mínimo no D8.
Potencial Anafilático: moderado com cetuximabe.

Pirker R, et al, FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet. 2009;373(9674):1525.

16. Cisplatina + Pemetrexede

Cisplatina: 75 mg/m² IV no D1.
Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Obs.: ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 3 ciclos.

Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26(21):3543-3551.

17. Carboplatina + Pemetrexede

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.
Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Obs.: ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 3 ciclos.

Gronberg, BH; et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2009; 27:3217-3224.

18. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto.

Giaccone G, et al. Randomized study of paclitaxel cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of cancer. Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1998;16:2133-2141.

19. Docetaxel + Carboplatina

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Fossella F, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003;21:3016-3024.

20. Docetaxel + Cisplatina

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Fossela F et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus

vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21:3016-3024.

21. Docetaxel + Gencitabina

Docetaxel: 100 mg/m² IV no D8.
Gencitabina: 1100 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Obs.: suporte com filgrastim é necessário do D9 ao D15.
Georgoulias V, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a randomized multicentre trial. Lancet 2001;357:1478-1484.

22. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Gencitabina: 1250 mg/m² IV no D1 e D8.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto no D1 e baixo para D8 e D15.

Scagliotti GV, et al Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-98. Abratt RP, et al. Weekly Gemcitabine With Monthly Cisplatin: Effective Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer J Clin Oncol 1997;15: 744-749

23. Gencitabina + Carboplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado no D1 e baixo no D8.

Gronberg, et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2009; 27:3217-3224.

24. Gencitabina + Vinorelbina

Vinorelbina: 30 mg/m² IV no D1 e D8.
Gencitabina: 1200 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Vinorelbina: 25 mg/m² IV no D1, administrada antes da gencitabina.
Gencitabina: 900 mg/m² IV em 90 minutos no D1, D8 e D15.
Repetir o esquema a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Frasci G, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer. J Clin Oncol 2000;18:2529-2536. Herbst R S, et al. The Novel and Effective Nonplatinum, Nontaxane Combination of Gemcitabine and Vinorelbine in Advanced Nonsmall Cell Lung Carcinoma. Cancer 2002;95:340.

25. Vinorelbina + Cisplatina

Vinorelbina: 25 mg/m² IV no D1, D8, D15 e D22.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Potencial Emetogênico: alto no D1 e mínimo no D8, D15 e D22.

Fossela F, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21:3016-3024.

26. Vinorelbina + Carboplatina

Vinorelbina: 25 mg/m² IV no D1 e D8.
Carboplatina: AUC 6, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado no D1.

Cremonesi M,et al.Vinorelbine and carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: a monoinstitutional phase II study. Oncology. 2003;64(2):97-101.

27. Paclitaxel

Paclitaxel: 225 mg/m² IV em 3 horas no D1.
ou
Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Lelenbaum RC, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730). J Clin Oncol 2005;23:190-196. Ranson M,et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92(13):1074.

28. Docetaxel

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Docetaxel: 35 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Docetaxel: 60 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Recomendação: deve ser administrada imediatamente antes da infusão de docetaxel e 12 horas após cada dose.

Shepherd FA, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18(10):2095. Schuette W. et al. Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel. J Clin Oncol 2005;23: 8389. Kudoh S. et al. Phase III Study of Docetaxel Compared With Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006;24: 3657.

29. Pemetrexede

Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Obs. 1: ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 3 ciclos.
Obs. 2: usar apenas em histologia não escamosa e pode ser usado como manutenção após esquemas baseados em platina.

Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-1597. Ciuleanu TE. et al Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. J Clin Oncol 2008;26: abstr 8011.

30. Pemetrexede (Manutenção)

Para NSCLC não escamosa: pacientes que não progrediram durante indução com cisplatina e pemetrexede podem continuar o tratamento de manutenção com:
Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias até progressão da doença.
Potencial Emetogênico: baixo.

Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374(9699):1432.

31. Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Manegold C, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 1997;8:525-529.

32. Vinorelbina

Vinorelbina: 25 mg/m² IV semanalmente.
ou
Vinorelbina: 30 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Obs.: preferência para pacientes idosos e com baixa capacidade funcional.

Furuse K, et al. Randomized study of vinorelbine (VRB) versus vindesine (VDS) in previously untreated stage IIIB or IV non-small cell lung Cancer Cooperative Study Group. Ann Oncol 1996;7:815-820. Gridelli C, et al. Elvis: Effects of Vinorelbine on Quality of Life and Survival of Elderly Patients With Advanced Non- Small-CellLung Cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:66–72.

33. Erlotinibe

Erlotinibe: 150 mg VO/dia até progressão.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Obs.: os subgrupos clínicos com maiores respostas eram não fumantes, histologia adenocarcinoma, orientais, sexo feminino. Se possível, testar mutação do EGFR (pacientes com mutações têm alta taxa de resposta).

Shepherd FA, et al. A randomized placebo controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st and 2nd-line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) trial. N Engl J Med 2005;353:123.

34. Gefitinibe

Gefitinibe: 250 mg/m² VO diariamente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947.

35. Crizotinibe (NSCLC ALK-positivo)

Crizotinibe: 250 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente, em regime contínuo até progressão da doença ou eventos adversos intoleráveis.

Potencial Emetogênico: baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Shaw A T, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALKpositive NSCLC compared with historical controls. J Clin Oncol 2011; 29: (suppl; abstr 7507).

36. Docetaxel + Bevacizumabe

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias até progressão da doença.

Potencial Emetogênico: baixo.

Herbst R. S. et al Phase II study of effi cacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer.J Clin Oncol 2007; 25: 4743.

2. PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

Doença Limitada

1. EP + Radioterapia

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D3.

Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.

Repetir a cada 28 dias, no total de 4 ciclos, concomitantemente à radioterapia (início D2 do primeiro ciclo).

Potencial Emetogênico: alto.

Takada M. et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Cisplatin and Etoposide for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002;20:3054.

2. CAV seguido de EP + Radioterapia

Ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.

Vincristina: 1 mg/m² IV no D1 (máximo 2 mg).

3 semanas após CAV, administrar EP.

Alternar CAV e EP a cada 3 semanas.

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D22 ao D24.

Cisplatina: 25 mg/m² IV no D22.

Iniciar radioterapia torácica 20 - 30 Gy concomitante ao EP.

Potencial Emetogênico: alto para CAV e moderado para EP.

Obs.: considerar radioterapia de crânio total após término do tratamento.

Murray N. et al Abbreviated treatment for elderly, infirm or noncompliant patients with limited-stage smallcell lung cancer. J Clin Oncol 1998;16:3323.

Doença Extensa

3. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas.

Carboplatina: AUC de 7, IV em 30 minutos.

Repetir o ciclo a cada 3 semanas, no total de 5 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: alto.

Groen H J M, et al. Paclitaxel and Carboplatin in the treatment of Small-Cell Lung Cancer Patients Resistant to Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide: a Non-Cross-Resistant Schedule. J Clin Oncol 1999;17:927-932.

4. Etoposídeo + Cisplatina

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D3.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
ou
Etoposídeo: 120 mg/m² IV no D1, seguido de:
Etoposídeo: 240 mg/m² VO no D2 e D3.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Ihde DC, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. J Clin Oncol 1994;12:2022-2034. Baka S. et al Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung câncer. Br J Cancer 2008;99: 442.

5. Etoposídeo + Carboplatina

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D3.
Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Socinski M A, et al. Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naïve Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2009; 27:4787.

6. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.
Irinotecano: 60 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:85-91.

7. Carboplatina + Irinotecano

Carboplatina: AUC de 4, IV no D1.
Irinotecano: 175 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Hermes A. et al. Irinotecan Plus Carboplatin Versus Oral Etoposide Plus Carboplatin in Extensive Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2008;26: 4261.

8. Carboplatina + Paclitaxel

Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
ou
Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 7, IV em 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Baka S. et al. Randomized phase III study of carboplatin and paclitaxel versus vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in intermediate and poor prognosis small cell lung cancer: Preliminary

results. J Clin Oncol 2006;24: abstr 7059. Groen HJM, et al. Paclitaxel and Carboplatin in the treatment of Small-Cell Lung Cancer Patients Resistant to Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide: a Non-Cross-Resistant Schedule. J Clin Oncol 1999;17:927 932.

9. CAE

Ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Etoposídeo: 120 mg/m² IV no D1 e 240 mg/m² VO no D2 e D3.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Baka S. et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung câncer. Br J Cancer 2008;99: 442.

10. Etoposídeo

Etoposídeo: 100 mg/m² VO 2 vezes ao dia do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Souhami R L, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 1997;89(8):577-80.

11. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m² IV semanalmente por 6 semanas, em ciclos de 8 semanas.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Yamamoto N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res. 2006;26(1B):777-81.

12. Topotecana

Topotecana: 4 mg/m² IV semanalmente em 30 minutos.
ou
Topotecana: 2,3 mg/m² VO do D1 ao D5.
ou
Topotecana: 1,5 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Shipley D. L. et al. Topotecan: Weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC). A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial . J Clin Oncol 2006;24: abstr 7083. Mary E.R.et al. Phase III Trial Comparing Supportive Care Alone With Supportive Care With Oral Topotecan in Patients With Relapsed Small-Cell Lung Câncer. J Clin Oncol 2006;24: 5441. Eckardt JR, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007;25(15):2086-92.

3. MESOTELIOMA MALIGNO

1. Pemetrexede

Pemetrexede: 500 mg/m² IV em 10 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Recomendações: iniciar pré-medicação 1 dia antes da QT. Suplementação

(para reduzir toxicidade da droga) com ácido fólico 1 mg/dia VO iniciando 7 dias antes da administração de pemetrexede, mantendo durante todo o tratamento e até 21 dias após a última dose; vitamina B12 1000 mcg IM dose única 1 semana antes do início do tratamento, repetindo a cada 3 ciclos de pemetrexede.

Taylor, P et al. Single-Agent Pemetrexed for Chemonaive and Pretreated Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of an International Expanded Access Program. Journal of Thoracic Oncology, 2008;3:764-771. Jassem, J et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesotelioma. J Clin Oncol, 2008; 26:1698-1704.

2. Vinorelbina

Vinorelbina: 30 mg/m² (máximo 60 mg) IV em 10 minutos no D1 semanalmente durante 6 ou 12 semanas (com intervalo de 2 semanas entre a 6ª e 7ª dose).

Potencial Emetogênico: mínimo.

Stebbing, J, et al. The effi cacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2009; 63:94-7. Muers MF, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. Lancet 2008; 371:1685-1694.

3. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.
Cisplatina: 100 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Gencitabina: 1250 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8, seguido de:
Cisplatina: 80 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

Potencial Emetogênico: alto.

Nowak AK, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer 2002;87:491-496. Van Haarst J M W, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer 2002;86:342–345.

4. Gencitabina + Carboplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.
Carboplatina: AUC de 5, IV em 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Favaretto AG, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. Cancer 2003;97:2791-2797.

5. Pemetrexede + Cisplatina

Pemetrexede: 500 mg/m² IV em 10 minutos no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV em 2 horas no D1, após 30 minutos da infusão de pemetrexede.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: alto.

Recomendações: ver orientações para manuseio do pemetrexede.

Vogelzang NJ, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636-2644.

6. Gencitabina + Vinorelbina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Vinorelbina: 25 mg/m² no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: baixo.

Zucali PA, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer. 2008;112(7):1555-61.

7. Pemetrexede + Gencitabina

Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D8.
Gencitabina: 1250 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Recomendações: ácido fólico 350 - 1000 mcg VO/dia com início 1 - 2 semanas anteriores à terapia. Vitamina B12 1000 mcg IM com início 1 - 2 semanas anteriores à primeira dose da terapia e repetido a cada 3 ciclos.

Simon GR, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. J Clin Oncol. 2008; 26(21):3567-72.

8. Pemetrexede + Carboplatina

Pemetrexede: 500 mg/m² IV em 10 minutos no D1.
Carboplatina: AUC de 5, IV em 30 minutos no D1 após 30 minutos da infusão de pemetrexede.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Recomendações: ver orientações para manuseio do pemetrexede. Não fazer uso de aspirina e AINE 2 dias antes e até 2 dias após QT.

Ceresoli,G L, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2006; 24:1443-1448.

9. Gencitabina + Oxaliplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8.
Oxaliplatina: 80 mg/m² IV em 3 horas no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Schutte W,et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. Clin Lung Cancer. 2003;4(5):294.

10. Doxorrubicina Lipossomal

Doxorrubicina lipossomal: 55 mg/m² no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Skubitz K M, et al. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. Cancer Invest. 2002;20(5-6):693.

IV. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

1. CABEÇA E PESCOÇO

1. TIP

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.
Ifosfamida: 1000 mg/m² IV em 2 horas do D1 ao D3.

Mesna: 400 mg/m² IV antes da ifosfamida e 200 mg/m² IV 4 horas após o início da infusão da ifosfamida
Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto.

Shin D S, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:1325-1330.

2. TPF

Docetaxel: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Posner MR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705-15.

3. TIC

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Ifosfamida: 1000 mg/m² IV em 2 horas do D1 ao D3.
Mesna: 400 mg/m² IV antes da ifosfamida e 200 mg/m² IV 4 horas após o início da infusão da ifosfamida
Carboplatina: AUC de 6, IV em 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Shin DM, et al. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2001;91(7):1316-23.

4. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 5, IV no D1
ou
Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Ferrari D, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel for recurrent or metastatic head and neck cancer. Anticancer Drugs. 2009; 20(3):185-90. Clark JI, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. Cancer. 2001;92(9):2334-40.

5. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D2.
Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC do D4 ao D10.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo no D1 e alto no D2.
Potencial Anafilático: alto no D1 e baixo no D2.

Hitt R, et al. A phase I/II study of paclitaxel plus cisplatin as first-line therapy for head and neck cancer. Semin Oncol 1995;22 (Suppl 15);50-54.

6. Cisplatina + Fluoruracila

Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Posner MR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705-15.

7. Cisplatina + Vinorelbina

Vinorelbina: 25 mg/m² IV no D1 e D8.
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto no D1 e mínimo no D8.

Gebbia V, et al. Vinorelbine plus cisplatin in recurrent or previously untreated unresectable squamous cell carcinoma of the head and necj. Am J Clin Oncol 1995;18:293-296.

8. Docetaxel

Docetaxel: 40 mg/m² IV em 1 hora semanal.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Guardiola E, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004;40(14):2071.

9. Paclitaxel

Paclitaxel: 250 mg/m² IV em 24 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Paclitaxel: 137 - 175 mg/m² IV durante 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Forastiere A A,et al. Current and future trials of taxol (paclitaxel) in head and neck cancer. Amm Oncol 1994;5 (Suppl 6):51-54.

10. Metotrexato

Metotrexato: 40 mg/m² IV ou IM semanalmente.
Potencial Emetogênico: baixo quando IV.

Guardiola E, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004;40(14):2071.

11. Vinorelbina

Vinorelbina: 30 mg/m² IV semanalmente.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Degardin M, et al. An EORTC-ECSG phase II study of vinorelbine in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 1998;9:1103-1107.

12. Platina + Fluoruracila + Cetuximabe

Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1
ou
Carboplatina: AUC 5, IV em 1 hora no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m² IV ou IC no D1 ao D4.
Cetuximabe: 400 mg/m² IV em 2 horas dose de ataque, seguido de 250 mg/m²

de cetuximabe, IV em 1 hora semanal.
Repetir o ciclo a cada 21dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116.

13. Gencitabina

Gencitabina: 800 mg/m² IV dose inicial, seguido de 1250 mg/m² IV semanal por 21 dias a cada 4 semanas.
Potencial Emetogênico: baixo.

Catimel G, et al. A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol. 1994l;5(6):543-7.

Quimiorradioterapia

14. Cetuximabe + Radioterapia

Cetuximabe: 400 mg/m² IV como dose ataque uma semana antes da RT, seguido de 250 mg/m² IV semanalmente.
Radioterapia: 200 cGy/dia durante 5 dias por semana (dose total de 7000 cGy), Cetuximabe é administrado concomitante à radioterapia.
Potencial Emetogênico: mínimo com cetuximabe.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.
Potencial Anafilático: moderado com cetuximabe.

Bonner JA, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354(6):567-78.

15. Indução com TPF + Carboplatina + Radioterapia

Docetaxel: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 21 dias no total de 3 ciclos, seguidos de:
Carboplatina: AUC 1,5 IV semanalmente por 7 semanas durante a RT.
Radioterapia: tumor primário: 2 Gy por fração, 5 dias por semana (dose total de 70 a 74 Gy) do D22 ao D56.
Ao final da quimioradioterapia, é indicada ressecção cirúrgica.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina. Moderado com carboplatina.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Posner MR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705-15.

16. CisFU-RT - Preservação da Laringe

Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D5.
Radioterapia: 6600 - 7600 cGy em frações de 180 - 200 cGy.
Repetir o ciclo a cada 21 dias. no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Veterans Affairs Laryngeal cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiantion compared with surgery plus radiantion in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991;324:1685-1690.

17. Cisplatina + Radioterapia concomitante para a preservação da laringe

Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1, D22 e D43.
Radioterapia: 7000 cGy em frações de 200 cGy.
Administrar cisplatina concomitantemente à radioterapia.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Forastiere A A, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349:2091-2098.

18. Quimioterapia + Radioterapia para câncer de nasofaríngе

Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1, D22 e D43 durante radioterapia.
Radioterapia: dose total de 7000 cGy em frações de 180 - 200 cGy.
Quando completar a quimioterapia com radioterapia, seguir quimioterapia:
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia IV contínuo do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer; phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-1317.

19. Paclitaxel + Cisplatina + Fluoruracila

Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D2.
Fluoruracila: 500 mg/m² IV ou IC do D2 ao D6.
Repetir o ciclo a cada 21dias, no total de 3 ciclos.
Paciente com resposta positiva:
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1, D22 e D43.
Radioterapia: 35 frações de 2 Gy (dose total de 70 Gy).
Cisplatina concomitantemente à radioterapia.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Hitt R, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005;23(34):8636-45.

20. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 15 mg/m² IV do D1 ao D5.
Concomitante à:
Radioterapia: 1,5 Gy por fração 2 vezes por dia, 5 dias por semana.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.
Potencial Anafilático: alto.

Langer J C, et al. Phase II Study of Low-Dose Paclitaxel and Cisplatin in Combination With Split-Course Concomitant Twice-Daily Reirradiation in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. J Clin Oncol 2007; 25:4800-4805.

21. Cisplatina + Docetaxel

Docetaxel: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.

Seguido de:
Cisplatina: 40 mg/m² IV semanal, concomitante à radioterapia
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Hui EP,et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(2):242-9.

2. TIREOIDE

1. Doxorrubicina + Cisplatina

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 40 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Shimaoka K, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 1985;56:2155-2160.

2. Doxorrubicina + Cisplatina seguidos de RT hiperfracionada

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 120 mg/m² IV no D1, repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1, repetir o ciclo a cada 21 dias.
Realizar 2 ciclos seguidos da RT hiperfracionada, seguida de mais 4 ciclos de quimioterapia.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Crevoisier R, et al. Combined Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma with Surgery, Chemotherapy and Hyperfractionated accelerated external radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1137-1143.

3. Doxorrubicina concomitante à RT hiperfracionada

Doxorrubicina: 20 mg/m²/semana IV antes da primeira sessão de radioterapia.
Radioterapia: 1,3 Gy por 5 dias por semana (dose total de 30 Gy).
Potencial Emetogênico: moderado.

Tennvall j, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. British Journal of Cancer 2002; 86: 1848 - 1853.

4. Doxorrubicina

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Shimaoka K, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer. 1985;56(9):2155-60.

5. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia contínuo.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Gupta-Abramson V, et al. Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 4714.

6. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia contínuo.
Potencial Emetogênico: baixo.
Não é necessário o uso de antieméticos diariamente.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Ha HT, et al. Phase II trial evaluating imatinib (I) in patients (pts) with anaplastic thyroid carcinoma (ATC). J Clin Oncol 2009; 27: abstr 6057.

7. Sunitinibe

Sunitinibe: 37,5 mg/dia VO durante 4 semanas.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Carr, L, et al. Phase II trial of continuous dosing of sunitinib in advanced, FDG-PET avid, medullary thyroid carcinoma (MTC) and well-differentiated thyroid cancer (WDTC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009; 27:6056.

8. Pazopanibe

Pazopanibe: 800 mg/dia VO, diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Bible KC, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. Lancet Oncol. 2010;11(10):962.

9. Vandetanibe

Vandetanibe: 300 mg/dia VO, diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Wells SA Jr, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010;28(5):767-72.

3. TIMOMA

1. CAP

Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Loehrer PJ, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. J Clin Oncol 1994;12:1164-1168.

2. Cisplatina + Etoposídeo

Cisplatina: 60 mg/m² IV no D1.
Etoposídeo: 120 mg/m² IV do D1 ao D3.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Giaccone G, et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phse II study of the European Organization for Research and Treatment of cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14:814-820.

3. CAPP

Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 20 mg/m²/dia IV do D1 ao D3 (total de 60 mg/m²).
Cisplatina: 30 mg/m² IV do D1 ao D3.
Prednisona: 100 mg VO/dia do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kim ES, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. Lung Câncer 2004;44:369-379.

4. Cisplatina + Epirrubicina + Etoposídeo

Cisplatina: 75 - 100 mg/m² IV no D1.
Epirrubicina: 100 mg/m² IV no D1.
Etoposídeo: 120 mg/m² IV no D1, D3 e D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Recomendações: filgrastim (G-CSF) é recomendado como suporte.

Venuta F, et al. Multimodality Treatment of Thymoma: A Prospective Study. Ann Thorac Surg 1997;64:1585-1591.

5. ADOC

Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 40 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 0,6 mg/m² IV no D3.
Ciclofosfamida: 700 mg/m² IV no D4.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Fornastero A, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. Cancer 1991;68:30-33.

6. VIP

Etoposídeo: 75 mg/m² IV do D1 ao D4.
Ifosfamida: 1200 mg/m² IV do D1 ao D4.
Cisplatina: 20 mg/m² do D1 ao D4.
Mesna: 240 mg/m² IV antes da primeira dose de ifosfamida, seguido de 4 e 8 horas após do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Recomendação: suporte com 5 mcg/kg/dia do D5 ao D15.

Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. Cancer. 2001;91(11):2010-5.

V. TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Terapia Adjuvante

1. PCV

Lomustina: 110 mg/m² VO no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D8 e no D29.
Procarbazina: 60 mg/m² VO do D8 ao D21.
ou
Procarbazina: 75 mg/m² VO do D8 ao D21.
Potencial Emetogênico: moderado a alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Van Den Bent, et al. Long-term follow-up results of EORTC 26951:A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 2). Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1994;12(10):2013.

2. BCNU (Carmustina)

Carmustina: 80 mg/m² IV do D1 ao D3.
Repetir o ciclo a cada 6 - 8 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado.

Stewart L A, et al. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet. 2002;359(9311):1011-8.

3. Temozolamida + Bevacizumabe + Radioterapia

Temozolamida: 75 mg/m² VO diariamente, concomitantemente à radioterapia.
Radioterapia: 30 frações de 2,0 (dose total de 60 Gy).
Bevacizumabe: 10 mg/kg IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Obs.: administrar após término da radioterapia:
Temozolamida: 150 - 200 mg/m² VO no D1 e D5, a cada 28 dias (máximo de 24 ciclos).
Bevacizumabe: 10 mg/m² IV, a cada 14 dias até progressão.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Lai A, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2011;29(2):142-8. Epub 2010 Dec 6.

4. Temozolomida + Radioterapia

Temozolomida: 75 mg/m² VO diariamente por 6 semanas concomitantemente à RT, seguido de 150 mg/m² VO do D1 ao D5. Se bem tolerado, aumentar a dose para 200 mg/m².
Radioterapia: 200 cGy/dia por 5 dias por semana no total de 6 semanas.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 a 12 ciclos.
Para pacientes idosos (>70 anos):
RT isolada (40 Gy em 15 frações) em 21 dias.
Se houver restrição à RT, administrar:
Temozolomida isolada: 150 - 200 mg/m² VO, do D1 ao D5, a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Recomendações: profilaxia de linfopenia com trimetoprima - sulfametoxazol em pacientes tratados com temozolomida, particularmente, quando concomitante à RT.

Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Eng. J Med 2005;352:987-995. Roa W, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 2004;22:1583-8. Chinot OL, et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. Cancer 2004;100:2208.

Tratamento na Doença Avançada

5. PCV

Lomustina: 130 mg/m² VO no D1.
Procarbazina: 75 mg/m² VO do D8 ao D21.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D8 e D29.
Repetir o ciclo a cada 8 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado a alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Buckner JC, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendrioglioma or oligoastrocytoma: effi cacy and associations with chromosomal abnormalities. J Clin Oncol 2003;21:251-255.

6. BCNU (Carmustina)

Carmustina: 80 mg/m² IV semanal 3 vezes por ciclo.
Repetir o ciclo a cada 6 - 8 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado.

Stewart L A, et al. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet. 2002;359(9311):1011-8.

7. Procarbazina

Procarbazina: 125 mg/m²/dia VO contínuo por 28 dias (para paciente submetidos á quimioterapia prévia).
ou
Procarbazina: 150 mg/m²/dia VO contínuo por 28 dias (para pacientes não submetidos à quimioterapia prévia).
Repetir o ciclo a cada 56 dias.
Potencial Emetogênico: moderado a alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Yung A, et al. Randomized trial of temodal (TEM) vs. procarbazine (PCB) in glioblastoma multiforme (GBM) as first relapse. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:139a.

8. Temozolomida

Temozolomida: 150 mg/m² VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Se bem tolerado, pode aumentar a dose para 200 mg/m².
Potencial Emetogênico: moderado a alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Yung A, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligostrocytoma at fi rst relapse. J Clin Oncol 1999;17:2762-2777.

9. Irinotecano

Irinotecano: 350 mg/m² IV acima de 90 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Irinotecano: 125 mg/m² IV semanalmente por 28 dias.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado.

Raymond E, et al. Multicentar phase II study and pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapynaïve patients with gliobastoma. Ann Oncol 2003;14:603-614. Friedman H, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. J Clin Oncol 1999;17:1516-1525.

10. Temozolomida (caso não tenha sido usada inicialmente)

Temozolomida: 200 mg/m² VO, do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias até a progressão.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Yung W K A, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse.British Journal of Cancer 2000;83:588–593.

11. Temozolomida - tratamento prolongado

Para o caso de intervalo superior a 6 meses entre o último ciclo de temozolomida e o momento da nova recidiva ou interrupção do tratamento prévio por refratariedade.
Temozolamida: 50 mg/m² VO diariamente até progressão.
ou
Temozolamida: 100 mg/m² VO do D1 ao D28.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Temozolamida: 85 mg/m² VO do D1 ao D21.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Perry JR, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol. 2010;28(12):2051-7. Abacioglu U, et al. Efficacy of protracted dose-dense temozolomide in patients with recurrent high-grade glioma. J Neurooncol. 2011;103(3):585-93. Berrocal A, et al. Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. J Neurooncol. 2010;96(3):417-22.

12. Irinotecano + Bevacizumabe

Irinotecano: 125 mg/m² (340 mg/m² se paciente em terapia com indutores de enzima) IV em 90 minutos, no D1 e D15.
Bevacizumabe: 10 mg/kg IV no D1 e D15.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Kreisl TN, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009; 27(5):740-5.

13. Imatinibe + Hidroxiureia (após falha à Temozolomida e Irinotecano/Bevacizumabe)

Imatinibe: 400 mg VO/dia (500 mg VO 2 vezes ao dia para pacientes em terapia com fármacos anticonvulsivos indutores de enzima).
Hidroxiureia: 500 mg VO 2 vezes ao dia.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Desjardins A, et al. Phase II study of imatinib mesylate and hydroxyurea for recurrent grade III malignant gliomas. J Neurooncol 2007;83:53. Reardon D A, et al. Phase II Study of Imatinib Mesylate Plus Hydroxyurea in Adults With Recurrent Glioblastoma Multiforme. J Clin Oncol 2005;23:36.

14. Carmustina + Irinotecano

Carmustina: 100 mg/m² IV no D1 em 1 hora. Administrar 1 hora antes do irinotecano.
Irinotecano: 125 mg/m² (225 mg/m² se paciente em terapia com fármacos anticonvulsivos indutores de enzima) IV no D1, D8, D15 e D22.
ou
Irinotecano: 175 mg/m² semanalmente durante 4 semanas.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas, no máximo por 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto no D1 e moderado no D8, D15 e D22.

Reardon D A, et al. Phase 2 trial of BCNU plus irinotecan in adults with malignant glioma. Neuro Oncol

2004;6:134. Brandes A A, et al. Second-Line Chemotherapy With Irinotecan Plus Carmustine in Glioblastoma Recurrent or Progressive After First-Line Temozolomide Chemotherapy: A Phase II Study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). J Clin Oncol 2004;22:4779. Brandes A A, et al. Carmustine in Glioblastoma Recurrent or Progressive After First-Line Temozolomide Chemotherapy: A Phase II Study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). J Clin Oncol 2004;22:4779. Reardon D A, et al. Phase 2 trial of BCNU plus irinotecan in adults with malignant glioma. Neuro Oncol 2004;6:134.

VI. CÂNCER DO TRATO URINÁRIO

1. BEXIGA

Tratamento Neoadjuvante

1. Paclitaxel + Gencitabina + Carboplatina

Paclitaxel: 80 mg/m² IV no D1 e D8.
Gencitabina: 800 mg/m² IV no D1 e D8.
Carboplatina: AUC 5, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.
Recomendação: após 3 ciclos de reestadiamento (TURBT) se ausência de doença clínica (acompanhamento ou cistectomia imediata); se doença residual, a cistectomia está indicada.

White RWV, et al. A Sequential Treatment Approach to Myoinvasive. Urothelial Cancer: A Phase II Southwest Oncology Group Trial (S0219). The Journal of Urology: 2009;181;2480-2481.

2. Cisplatina + Radioterapia (RTOG protocolo 89-03)

Cisplatina: 100 mg/m² IV em 2 aplicações na 1° e 4° semana da radioterapia.
Radioterapia: dose total de 40 Gy em frações de 180 cGy.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção, náuseas e vômitos induzidos pela radiação.
Recomendação: após 4 semanas do término da radioterapia, reestadiamento é recomendado. Se resposta clínica completa, 1 ciclo adicional de cisplatina de 100 mg/m² + boost de 25 Gy é recomendado para consolidação. Se doença residual, indicar cistectomia.

Shipley WU, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol. 1999 ;17(4):1327-8.

3. Doxorrubicina + Cisplatina (NORDIC I Trial)

Doxorrubicina: 30 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 70 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Malmström PU, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol. 1996; 155(6):1903.

4. Cisplatina + Metotrexato (NORDIC II Trial)

Radioterapia: 4 Gy, 5 dias por semana.
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D1.
Metotrexato: 250 mg/m² IV no D1.
Ácido folínico: 15 mg VO (total de 8 doses).
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação e agentes orais.

Sherif A, et al. Neoadjuvant Cisplatinum Based Combination Chemotherapy in Patientswith Invasive Bladder Cancer:A Combined Analysis ofTwo Nordic Studies. Eur Urol 2004;45:297–303.

5. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² no D1 e D8.
Cisplatina: 70 mg/m² no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos com posterior cistectomia.
Potencial Emetogênico: alto.

Dash A, et al. A role for neoadjuvant Gencitabine plus Cisplatin in Muscle- Invasive Urothelial Carcinoma of the bladder: A Retrospective Experience. Câncer 2008;113(9): 2471-2477.

6. MVAC

Metotrexato: 30 mg/m² IV no D1, D15 e D22.
Vimblastina: 3 mg/m² IV no D2, D15 e D22.
Doxorrubicina: 30 mg/m² IV no D2.
Cisplatina: 70 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos com programação de posterior cistectomia.
Potencial Emetogênico: alto no D2.

Grossman BH, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Câncer. N Engl J Méd 2003:349; 859-66.

7. CMV + Radioterapia

Cisplatina: 70 mg/m² IV no D2.
Metotrexato: 30 mg/m² IV no D1, D15 e D22.
Vimblastina: 3 mg/m² IV no D2, D15 e D22.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 2 ciclos.
Recomendação: Radioterapia em uma dose total de 45 cGy em frações 180 cGy combinadas com cisplatina: 70 mg/m² IV no D1 e D2 da radioterapia.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.
Kachnic L A, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997;15:1022-1029.

8. CG + Cetuximabe

Gencitabina: 1000 mg/m² no D1, D8 e D15.
Cisplatina: 70 mg/m² no D1.
Cetuximabe: 500 mg/m² no D1 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Grivas P.,et al. Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) with or without cetuximab (CET) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC). Clin Oncol 2012; 30: (suppl; abstr 4506).

9. Carboplatina + Gencitabina

Carboplatina: AUC de 4, IV em 3 horas no D2.

Gencitabina: 800 mg/m² IV em 30 minutos nos D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Yamato T, et al. Short-term outcome of neoadjuvant gemcitabine-carboplatin therapy for muscle-invasive bladder cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2008;35(1):83-6.

Tratamento Adjuvante

10. CISCA

Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D2.
ou
Cisplatina: 100 mg/m² IV no D2.
Administrar cisplatina com diurese forçada por manitol e pré-hidratação.
Iniciar entre 6 a 8 semanas após cistectomia.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 5 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Logothetis CJ, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. J Clin Oncol 1988; 6:1590–6.

11. MVAC

Metotrexato: 30 mg/m² IV no D1, D15 e D22.
Vimblastina: 3 mg/m² IV no D2, D15 e D22.
Doxorrubicina: 30 mg/m² IV no D2.
Cisplatina: 70 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos com programação de posterior cistectomia.
Potencial Emetogênico: alto no D2.

Stockle M, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. J Urol 1992; 148:302–7.

12. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Cisplatina: 70 mg/m² IV no D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina e baixo quando gencitabina.

Cognetti F, et al. Adjuvant chemotherapy (AC) with cisplatin + gemcitabine (CG) versus chemotherapy (CT) at relapse (CR) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) submitted to radical cystectomy (RC). An Italian multicenter randomised phase III trial. J Clin Oncol 2008; 26 (Suppl): abstract 5023.

13. CMV

Cisplatina: 70 mg/m² IV no D2.
Metotrexato: 30 mg/m² IV no D1 e D8.
Vimblastina: 4 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Resgate de ácido folínico foi dado 24 horas após cada injeção de metotrexato na dose de 15 mg por via oral.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina.

Freiha F, et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495-9.

14. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Cisplatina: 70 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina, baixo quando gencitabina.

Von der Maase H, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate,Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large,Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. J Clin Oncol 2000; 17:3068-3077

15. Gencitabina + Carboplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Carboplatina: AUC 4, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado no D1 e baixo no D8.

Linardou H, et al. Gemcitabine and Carboplatin Combination as First-line Treatment in Elderly Patients and those unfi t for cisplatin-Based Chemotherapy with Advanced Bladder Carcinoma: Pahse II study of the Hellenic Co-Operative Oncology Group. Urology, 2004;64:479-484.

16. Paclitaxel + Gencitabina

Paclitaxel: 200 mg/m² IV no D1.
Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo com gencitabina.
Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.

Meluch A A, et al. Paclitaxel and Gemcitabine Chemotherapy for Advanced Transitional-Cell Carcinoma of the Urothelial Tract: A Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol, 2001;19:3018-3024. Sternberg C N, et al. Chemotherapy with na Every-2-Week Regimen of gemcitabine and Paclitaxel in Patients with Transitional Cell Carcionoma Who have Received Prior Cisplatin-Based Therapy.Cancer 2001;92:2993-8.

17. MVAC

Metotrexato: 30 mg/m² IV no D1, D15 e D22.
Vimblastina: 3 mg/m² IV no D2, D15 e D22.
Doxorrubicina: 30 mg/m² IV no D2.
Cisplatina: 70 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo no D1 e alto no D2.

Von der Maase H, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate,Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large,Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. J Clin Oncol 2000:17; 3068-3072.

18. Paclitaxel + Gencitabina + Cisplatina (EORTC - 30987)

Paclitaxel: 80 mg/m² no D1 e D8.
Gencitabina: 1000 mg/m² no D1 e D8.
Cisplatina: 70 mg/m² no D2.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina e baixo quando gencitabina e paclitaxel.
Potencial Anafilático: alto.

Bellmunt J, et al; Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol, 2012; 30:1107-1113.

19. MVAC (high-dose)

Metotrexato: 30 mg/m² IV no D1.
Vimblastina: 3 mg/m² IV no D2.
Doxorrubicina: 30 mg/m² IV no D2.
Cisplatina: 70 mg/m² IV no D2.
Filgrastim: 240 mcg/m² SC do D4 ao D10.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo no D1 e alto no D2.

Sternberg CN, et al. Randomized Phase III Trial of High–Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. J Clin Oncol 2001;15: 2638-2646.

20. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 225 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV em 15 minutos no D1 após paclitaxel.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Vaughn D, et al. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896). Cancer 2002;95:1022-1027.

21. CAP

Ciclofosfamida: 400 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 40 mg/m² IV no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Dreicer E, et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2000;18:1058-1061.

22. Gencitabina

Gencitabina: 1200 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Moore Mj, et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15:3441-3445.

23. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m² IV semanal em 60 minutos por 3 semanas.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Vaygh D, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2002;20:937-940.

24. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m² em 60 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

McCaffrey JA, et al. P Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997; 15: 1853-1857.

25. Pemetrexede

Pemetrexede: 500 mg/m² IV no D1.

Recomendação: suplementar com vitamina B12 IM, iniciando 1 semana antes da QT e manter 1 aplicação a cada 3 ciclos (dose de 1000 mcg); ácido fólico 400 mcg VO.

Potencial Emetogênico: baixo.

Sweeney CJ, et al. Phase II Study of Pemetrexed for Second-Line Treatment of Transitional Cell Cancer of the Urothelium. J Clin Oncol 2006;24:3451-57.

26. Vinflunina

Vinflunina: para pacientes com ECOG PS (0), a dose recomendada é de 320 mg/m² em 20 minutos no D1.

Para pacientes com ECOG PS (1) ou irradiação pélvica prévia, iniciar com a dose de 280 mg/m² e escalonar até a dose ideal de 320 mg/m².

Potencial Emetogênico: mínimo.

Bellmunt J, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Suportive Care Compared with Best Supportive Care Alone After Platinum Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract (TCCU). J Clin Oncol 2009;27:4454-4461.

27. Paclitaxel + Gencitabina + Carboplatina

Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 2 - 3 horas no D1.

Gencitabina: 800 mg/m² IV em 30 minutos nos D1 e D8.

Carboplatina: AUC 5, IV em 15 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: moderado.

Hussain M., et al; Combination Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine Is an Active Treatment for Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2001;19:2527-33.

28. Paclitaxel Albuminado (ou Nab-Paclitaxel)

Nab-Paclitaxel: 260 mg/m² IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: baixo.

S. S. Sridhar, et al. A phase II study of single-agent nab-paclitaxel as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:(suppl; abstr e16058).

2. PRÓSTATA

1. Cabazitaxel

Cabazitaxel: 25 mg/m² IV no D1 em 1 hora.

Prednisona: 10 mg VO diariamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Potencial Anafilático: alto.

Bono JS, et al. Prednisone plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Carstration-Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel Treatment: a Randomised Open-Label Trial. Lancet 2010;376:1147-54.

2. Denosumabe

Denosumabe: 120 mg SC no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Recomendações: terapia diária suplementar com cálcio ≥500 mg e vitamina D ≥ 400 UI.

Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metástases in men with castration-resistant prostate câncer: a randomised, Double-blind study. Lancet 2011;377:813-27.

3. Abiraterona + Prednisona

Abiraterona: 1000 mg VO.
Prednisona: 5 mg VO 2 vezes ao dia.
Administrar abiraterona 2 horas após a refeição.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção, náuseas e vômitos dos agentes orais.
Obs.: considerar coadministração com corticosteroides devido ao risco de insuficiência adrenocortical e hipertensão, hipocalemia e retenção de fluidos (excesso de mineralocorticoide).

Bono J S, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cance. N Engl J Med 2011; 364:1995-2005.

4. Flutamida + Leuprolida

Flutamida: 250 mg VO 3 vezes ao dia.
Leuprolida: 7,5 mg IM a cada 28 dias
ou
Leuprolida: 22,5 mg IM a cada 12 semanas.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Eisenberger MA, et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer: important implications for future trials; results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The national cancer institute intergroup study #0036. Semin oncol 1994;21:613-619.

5. Flutamida + Gosserrelina

Flutamida: 250 mg VO 3 vezes ao dia.
Gosserrelina: 3,6 mg SC a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Boccardo F., et al. Bicalutamide Monotherapy Versus Flutamide plus Gosereline in Prostate Cancer: Update results of a Multicentric Trial. European Urology, 2002; 42:481-490.

6. Docetaxel + Prednisona

Docetaxel: 75 mg/m² IV no D1.
Prednisona: 5 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias no total de 10 ciclos.
ou
Docetaxel: 40 mg/m² IV semanal.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Tannock IF, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-1512.
Joshua AM. Weekly docetaxel as second line treatment after mitoxantrone for androgen-independent prostate cancer. Intern Med J 2005 Aug;35(8):468-72.

7. Mitoxantrona + Prednisona

Mitoxantrona: 12 mg/m² IV no D1.
Prednisona: 5 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Tannock IF, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J clin oncol 1996:14:1756-1764.

8. Gosserrelina

Gosserrelina: 3,6 mg SC no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Gosserrelina: 10,8 mg SC no D1.
Repetir o ciclo a cada 12 semanas.

Dijkman GA, et al. A randomized trial comparing the safety and effi cacy oh the zoladex 10.8mg de pot, administered every twelve weeks, to that of the zoladex 3.6mg depot, administered every four weeks, in patients with advanced prostate cancer. The Dutch South East Cooperative Urological Group. Eur Urol 1995;27:43-46.

9. Leuprolida

Leuprolida: 7,5 mg IM no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Leuprolida: 22,5 mg IM no D1.
Repetir o ciclo a cada 12 semanas.

The Leuprolide Study Group. Leuporlide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engk J Med 1984;311:1281-1286. Sharifi R, et al. Leuprolide acetate 22.5 mg 12-week depot formulation in the treatment of patients with advanced prostate cancer. Clin Ther 1996;18:647-657.

10. Bicalutamida

Bicalutamida: 50 mg VO diariamente.
Em pacientes refratórios a outros agentes antiandrógenos, podem começar com uma dose maior de 150 mg VO diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Schellhammer PF, et al. Clinical benefi ts of bicalutamide compared with fl utamide in combined androgen clockade for patients with advanced prostatic carcinoma: fi nal report of a double blind, randomized, multicenter trial. Urology 1997;50:330-336.

11. Flutamida

Flutamida: 250 mg VO 3 vezes ao dia.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Mc Leod DG, et al. The use of fl utamide in hormone refractory metastatic prostate cancer. Cancer 1993;72:3870-3873.

12. Nilutamida

Nilutamida: 150 - 300 mg VO diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kassouf W, et al. Nilutamide as Second Line Hormone Therapy for Prostate Cancer After Androgen Ablation Fail. The Journal of Urology, 2003;169:1742–1744.

13. Cetoconazol

Cetoconazol: 1200 mg VO diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Johnson DE, et al. Ketoconazole therapy for hormonally refractive metastatic prostate cancer Erology 1988;31:132-134.

14. Dietilestilbestrol

Dietilestilbestrol: 1 mg/dia VO.

Aspirina: 81 mg/dia VO.
ou
Aspirina: 325 mg/dia VO.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Clemons J, et al. Low-Dose for the Treatment of Advanced Prostate Cancer. Urol. Oncol, 2011;25.

15. Ciproterona

Ciproterona: 100 mg VO 3 vezes ao dia, contínuo.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Schröder FH, et al. Metastatic Prostate Cancer Treated by Flutamide Versus Cyproterone Acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol 2004; 45(4):457-64.

16. Carboplatina + Docetaxel

Carboplatina: AUC 4, IV em 1 hora no D1.
Docetaxel: 60 mg/m², IV em 1 hora no D1.
Administrar docetaxel seguido de carboplatina.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Ross RW, et al.A Phase 2 Study of Carboplatin plus Docetaxel in Men With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer Who are Refractory to Docetaxel. Cancer 2008;112(3):521-6.

17. Alpharadin (Ra - 223)

Radium-223: 50 kBq/kg IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Oliver Sartor; et al. Radium-223 Chloride (Alpharadin) Impact on Overall Survival and Skeletal-Related Events in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases: a Phase II Randomized Trial (Alsympca). Journal Of Urology, 2012;187(4): pp.E279-E279.

18. Samarium-153 (153Sm-EDTMP)

Samarium-153: 1.0 mCi/kg IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Serafin A N, et al. Palliation of Pain Associated With Metastatic Bone Cancer Using Samarium-153 Lexidronam: A Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. J Clin Oncoll 1998;16(4):1574-1581.

3. CÉLULAS RENAIS

1. Sunitibe

Sunitibe: 50 mg VO diariamente por 4 semanas.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Motzer RJ, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.

2. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg VO 2 vezes por dias.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Escudier B, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:125-134.

3. Tensirolimo

Tensirolimo: 25 mg IV em 30 minutos, semanalmente.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Potencial Anafilático: moderado.

Gary Hudes, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-81.

4. Everolimo

Everolimo: 10 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Motzer J R, et al; Effi cacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449–56.

5. Bevacizumabe e Interferon

Bevacizumabe: 10 mg/kg IV a cada 2 semanas.

Alfainterferona 2b: 9 MUI SC 3 vezes por semana.

Potencial Emetogênico: baixo.

Rini B I, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137-2143.

6. Pazopanibe

Pazopanibe: 800 mg VO diariamente.

Potencial Emetogênico: baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Obs.: administrar 1 hora antes ou 2 horas após refeições.

Sternberg C N,et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2012;28:1061-1068.

7. IL-2 recombinante em altas doses

IL-2 recombinante: 720.000 UI/Kg em 15 minutos a cada 8 horas.

Potencial Emetogênico: baixo.

Obs.: administrar de acordo com a tolerância (máximo de 12 doses).

Klapper J A, et al. High-dose Interleukin-2 for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer 2008;113:293–301.

4. TESTÍCULO

1. Carboplatina 1 - 2 ciclos

Carboplatina: AUC de 7, IV em 30 minutos.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 1 ou 2 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Oliver R T, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 2005;366:293-300.

2. BEP

Bleomicina: 30 UI, IV semanal nos D2, D9 e D16.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ou 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado. Mínimo para a bleomicina.

Williams SD, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987;316:1465-1440. Saxman S B, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase III Study of Three Versus Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Favorable-Prognosis Germ-Cell Tumors: The Indiana University Experience. J Clin Oncol 1998;16:702-706.

3. EP

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Xiao H, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Good-Risk Germ Cell Tumors Treated With Etoposide and Cisplatin. J Clin Oncol 1997;15:2553-2558.

4. VeIP (regime de resgate)

Vimblastina: 0,11 mg/kg IV no D1 e D2.
Ifosfamida: 1200 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Mesna: 400 mg/m² IV, administrado 15 minutos antes da primeira dose de ifosfamida, e então, 1200 mg/m²/dia IV infusão contínua por 5 dias.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Loehrer P J, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546.

5. VIP (regime de resgate)

Etoposídeo: 75 mg/m² IV do D1 ao D5.
Ifosfamida: 1200 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Mesna: 1200 mg/m²/dia IV (400 mg IV 30 minutos antes da ifosfamida e 4 e 8 horas após a mesma) por 5 dias.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Nichols C R, et al. Randomized Comparison of Cisplatin and Etoposide and Either Bleomycin or Ifosfamide in Treatment of Advanced Disseminated Germ Cell Tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293.

6. TIP (regime de resgate)

Paclitaxel: 250 mg/m² IV infusão contínua no D1.
Cisplatina: 20 mg/m² IV em 1 hora do D2 ao D6.
Ifosfamida: 1200 mg/m² IV em 1 hora do D2 ao D6.
Mesna: 400 mg/m² IV 30 minutos antes, 4 e 8 horas após ifosfamida.
Filgrastim: 300 mcg/dia SC por 5 dias.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.

Motzer R, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer J Clin Oncol 2000:2413-2418.

7. Paclitaxel + Gencitabina

Paclitaxel: 100 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.

Einhorn L H, et al. Phase II Study of Paclitaxel Plus Gemcitabine Salvage Chemotherapy for Germ Cell Tumors After Progression Following High-Dose Chemotherapy With Tandem Transplant. J Clin Oncol 2007;25:513-516.

8. T-BEP

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D5.
Bleomicina: 30 UI, IV semanal D2, D9 e D16.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto. Mínimo para a bleomicina.
Obs.: administrar paclitaxel antes de BEP e G-CSF como profilaxia primária.

Wit R, et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel–Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983. J Clin Oncol 2012; 30:792-799.

9. Gencitabina + Oxaliplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8.
Oxaliplatina: 130 mg/m² IV em 120 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Kollmannsberger C, et al. Combination Chemotherapy With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients With Intensively Pretreated or Refractory Germ Cell Cancer: A Study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004;22:108-114.

VII. CÂNCER GINECOLÓGICO

1. CERVICAL

Terapia Definitiva

1. Cisplatina + Radioterapia

Radioterapia: 1,8 até 2 Gy por fração (dose total de 45 - 50,4 Gy) com técnica conformacional 3D ou IMRT.
Braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose (HDR): 3 - 4 inserções de 7 Gy (com intervalo de 3 - 7 dias).
Cisplatina: 40 mg/m² IV em 1 hora semanalmente (dose máxima de 70 mg por semana), antes da radioterapia nas semanas 1 - 6.
Potencial Emetogênico: alto.
Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Henry M. K, et al. Cisplatin, Radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999;340:1154-61.

2. Cisplatina + Gencitabina + Radioterapia

Radioterapia: 1,8 até 2 Gy por fração (dose total de 45 a 50,4 Gy) com técnica conformacional 3D ou IMRT.
Gencitabina: 125 mg/m² IV em 30 - 60 minutos semanalmente.
Cisplatina: 40 mg/m² IV em 60 minutos semanalmente.
Cisplatina e Gencitabina são administradas 1 - 2 horas antes da radioterapia, durante 6 semanas.
Braquiterapia: 30 - 35 Gy (dose máxima 80 - 85 Gy) na 7ª semana em até 96 horas do término da quimiorradioterapia.
Após braquiterapia, fazer 2 semanas de repouso e administrar terapia adjuvante com 2 ciclos de cisplatina + gencitabina (item 7).
Potencial Emetogênico: alto.
Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Dueñas-Gonzáles A. et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gencitabine Plus Cisplatin and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. J Clin Oncol 2011; 29:1678-1685.
Mancini R, et al. Chemotherapy Administration Sequence: A Review of the Literature and Creation of a Sequencing Chart. J Hematol Oncol Pharm 2011;1(1):17-25.

Terapia Adjuvante

3. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.
Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.
Radioterapia: 50,4 Gy.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Sehouli J, et al. Randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: Simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): A NOGGO-AGO-Intergroup Study. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 5005).

4. Cisplatina + Fluoruracila + Radioterapia

Cisplatina: 70 - 75 mg/m² IV em 2 horas no D1.
Fluoruracila: 1000 mg/m²/dia infusão contínua por 96 horas, do D1 ao D4.
Radioterapia: 1,7 Gy por fração (total de 29 frações com dose total de 49,3 Gy) com técnica conformacional 3D ou IMRT.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

William A. 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, 2000;18(8):1606-1613.

Tratamento na Doença Metastática

5. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 135 mg/m² IV em 24 horas no D1.
Cisplatina: 50 mg/m² IV ou 75 mg/m² IV no D2.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Potencial Anafilático: alto.

Monk BJ, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009;27:4649-4655.

6. Topotecana + Cisplatina

Topotecana: 0,75 mg/m²/dia IV em 30 minutos do D1 ao D3.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Monk BJ, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009;27: 4649-4655. Harry J. et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005; 23:4626-4633.

7. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² em 30 minutos no D1 e D8.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Monk BJ, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009;27:4649-4655.

8. Carboplatina + Docetaxel

Carboplatina: AUC 6, IV no D1.
Docetaxel: 60 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Takekida S, et al. Phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced or recurrent cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010;20(9):1563-8.

9. Cisplatina + Vinorelbina

Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Vinorelbina: 30 mg/m² IV bôlus no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Monk B J, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009;27: 4649-4655.

10. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
(ou paclitaxel 155 mg/m² IV em 3 horas no D1 se irradiação pélvica prévia).
Carboplatina: AUC 5 ou 6, IV em 60 minutos no D1.
Repetir esquema a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Tinkera AV, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: The British Columbia Cancer Agency experience. Gynecologic Oncology 2005;98: 54-58.

11. Cisplatina

Cisplatina: 50 mg/m² IV.
Repetir esquema a cada 21 dias, no total máximo de 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Bonomi P, .et al. Randomized Trial of Three Cisplatin Dose Schedules in Squamous-Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology, 1985;3(8).

12. Paclitaxel

Paclitaxel: 170 mg/m² IV infusão contínua por 24 horas.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Obs.: pacientes que receberam radiação pélvica:
Paclitaxel: 135 mg/m² IV infusão contínua por 24 horas.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Curtin JP, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2001;19(5):1275-8.

13. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 60 mg/m² IV em 90 minutos no D1.
Irinotecano: 60 mg/m² IV em 90 minutos no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total máximo de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Chitapanarux I, et al. Phase II clinical study or irinotecan and cisplatin as fi rst-line chemotherapy in metastatic or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2003;89:402-407.

Segunda Linha

14. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m² IV em 60 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Garcia A A, et al. A Phase II Clinical Trial of Docetaxel in Refractory Squamous Cell Carcinoma of the Cervix A Gynecologic Oncology Group Study. Am J Clin Oncol 2007;30: 428-431.

15. Irinotecano

Irinotecano: 125 mg/m² IV em 90 minutos, semanalmente, por 28 dias.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
ou
Irinotecano: 350 mg/m² IV em 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Recomendações: se toxicidade intestinal, infundir em 90 minutos.

Verschraegen CF, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy treated squamous cell carcinoma of the cervix. J clin oncol 1997;15:625-631.
Lhomme C, et al. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Early Clinical Studies Group Phase II Trial of First-Line Irinotecan in Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. J Clin Oncol 1999;17:3136-3142.

16. Topotecana

Topotecana: 3,0 mg/m² IV infusão em 30 minutos, no D1, D8 e D15 (dose máxima de 5 mg).
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Coronel J, et al. Weekly topotecan as second- or third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. Med Oncol. 2009;26(2):210-4. Epub 2008 Oct 28.

17. Mitomicina + Cisplatina

Mitomicina: 6 mg/m² IV bôlus no D1.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1 em 2 horas.
Repetir esquema a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Wagenaar H C , et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix.A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study European Journal of Cancer, 2001;37: Issue 13,1624-1628.

18. Pemetrexede

Pemetrexede: 900 mg/m² IV em 10 minutos.
(ou pemetrexede: 700 mg/m² IV em 10 minutos se radioterapia prévia).
Repetir esquema a cada 21 dias.
Ácido fólico: 350 a 600 mcg VO diário. Iniciar 7 dias antes do primeiro ciclo.
Vitamina B12: 1000 mcg IM a cada 6 semanas. Iniciar 7 dias antes do primeiro ciclo.
Dexametasona: 4 mg VO 2 vezes ao dia por 3 dias. Iniciar no dia anterior ao pemetrexede.
Recomendações: não realizar anti-inflamatórios não-hormonais por 2 dias antes da quimioterapia e durante o tratamento.
Potencial Emetogênico: baixo.

Miller DS, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group Gynecologic Oncology 2008;110: 65–70.

19. Fluoruracila

Folinato de cálcio: 200 mg/m² IV velocidade máxima de 160 mg/min do D1 ao D5
Seguido de:
Fluoruracila: 370 mg/m² IV em bôlus do D1 ao D5.
Repetir os 2 primeiros ciclos a cada 28 dias. Ciclos subsequentes a cada 35 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Blessing JA, et al. Phase II Trial of 5-Fluoruracila and High-Dose Leucovorin in Recurrent Adenocarcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic Oncology 1997;67:255–258.

2. ENDOMÉTRIO

Terapia Adjuvante

1. Doxorrubicina + Cisplatina

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV em bôlus no D1.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Randall ME, et al. Randomized Phase III trial of Whole- Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006;24:36-44.

2. Epirubicina + Paclitaxel + Carboplatina (NSGO-9501/ EORTC-55991 Trial)

Epirubicina: 60 mg/m² IV no D1.
Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.
Carboplatina: AUC 5, IV no D1.
Radioterapia: dose total 44 Gy.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

T. Hogberg, 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). J Clin Oncol 2007;25:18(Suppl).

3. Carboplatina + Paclitaxel (NSGO-9501 / EORTC-55991 Trial)

Carboplatina: AUC 5 - 6, IV no D1.
Paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1.
Radioterapia: dose total 44 Gy.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

T. Hogberg, 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). J Clin Oncol 2007;25:18(Suppl).
Hogberg T, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010;46:2422-2431.

Terapia Hormonal

4. Anastrozol

Anastrozol: 1 mg/dia VO contínuo.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Rose PG, et al. A Phase II trial of Anastrozolein advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic Oncology,2000;78:212-216.

5. Tamoxifeno

Tamoxifeno: 20 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Thigpen T, et al. Tamoxifen in the treatment of Advanced or Recurrent Endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 2001;19:364.

6. Letrozol

Letrozol: 2,5 mg VO 1 vez ao dia.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Ma B B.Y, et al. , The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers – a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Intern J Gynecol Cancer 2004;14(4):650 – 658.

7. Megestrol

Megestrol: 200 mg VO diariamente, uso contínuo.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Thigpen JT, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1999;17:1736-1744.

Regimes Combinados

8. Doxorrubicina + Cisplatina

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV em 15 minutos no D1.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Randall ME, et al. Randomized Phase III trial of Whole- Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006; 24: 36-44.

9. Doxorrubicina + Paclitaxel + Cisplatina

Doxorrubicina: 45 mg/m² IV em 10 minutos no D1.
Paclitaxel: 160 mg/m² IV acima de 3 horas no D2.
Cisplatina: 50 mg/m² IV no D1.
Filgrastim: 5 mcg/kg SC do D3 ao D12.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto.

Fleming, G F, et al. Phase III Trial of Doxorubicin plus Cisplatin with or without Paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004;22: 2159- 2166.

10. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 5 - 7, IV em 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Paclitaxel: 60 mg/m² IV em 1 hora no D1, D8 e D15.
Carboplatina: AUC de 2, IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Hoskins PJ, et al. Paclitaxel and carboplatin alone or with irradiation in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. J clin oncol 2001;19:4048-4053.
Pignata S, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;66(3):229-36.

11. Carboplatina + Doxorrubicina Lipossomal (END-1 Study)

Carboplatina: AUC 5, IV no D1.
Doxorrubicina lipossomal: 40 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Pignata S, et al. A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. Br J Cancer 2007;96:1639 -1643.

12. Paclitaxel + Ifosfamida (carcinosarcoma)

Paclitaxel: 135 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Ifosfamida: 1600 mg/m²/dia IV do D1 ao D3.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.
Recomendações: mesna pode ser administrada como IV ou VO. Terapia de suporte com filgrastim 5 mcg/kg/dia com início no D4.

Homesley HD, et al. Phase III Trial of Ifosfamide With or Without Paclitaxel in Advanced Uterine Carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group StudyJ Clin Oncol 2007;25:526-531.

Monoterapia

13. Doxorrubicina

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV em 10 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Thigpen JT, et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1994;12:1408-1414.

14. Paclitaxel

Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

A. Lissoni, et al. Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial câncer. Ann Oncol 1996;7 (8): 861-863.

15. Ixabepilona

Ixabepilona: 40 mg/m² em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Dizon, DS, et al. Phase II trial of Ixabepilone As Second-line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. J Clin Oncol, 2009;27:3104-3108.

16. Doxorrubicina Lipossomal

Doxorrubicina lipossomal: 40 mg/m² IV em 1 hora.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Obs.: infusão de 1 mg/min inicialmente; na ausência de reações alérgicas, alterar para infusão em 1 hora.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: baixo.

Homesley HD, et al. Phase II trial of liposomal doxorubicin at 40 mg/m(2) every 4 weeks in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2005;98(2):294-8.

17. Topotecana

Topotecana: 1,5 mg/m² IV do D1 ao D5.
ou
Topotecana: 1,2 mg/m² IV do D1 ao D5 (para pacientes com irradiação pélvica prévia).
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Obs.: pacientes que estão recebendo dose reduzida, poderão receber doses escalonadas para 1,5 mg/m² após o primeiro ciclo somente na ausência de toxicidade com grau maior que 1.
Potencial Emetogênico: baixo.

Wadler S, et al. Topotecan Is an Active Agent in the First-Line Treatment of Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. J Clin Oncol 2003;21:2110-2114.

3. OVÁRIO

1. Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumabe

Carboplatina: AUC de 6 - 7,5, IV no D1.
Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Bevacizumabe: 15 mg/kg no D1 com início no ciclo 2.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.
Seguido de manutenção com:
Bevacizumabe: 15 mg/kg no D1 do ciclo 7 ao 22.

Ozolz R E, et al. Combination regimens of paclitaxel and the platinum drugs as fi rst-line regimens for ovarian cancer. Semin Oncol 1995;22 (Suppl 15):1-6.
Burger R A, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2010;28:18s, (suppl; abstr LBA1).

2. Carboplatina + Paclitaxel

Paclitaxel: 185 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV em 30 a 60 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Paclitaxel: 80 mg/m² IV em 1 hora no D1, D8 e D15.
Carboplatina: AUC de 6, IV em 60 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
(Infusão: carboplatina após paclitaxel)
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Bois A C, et al. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Câncer. J Natl Câncer Inst 2003;95:1320–30.
Noriyuki Katsumata, Makoto Yasuda Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial Lancet 2009;374:1331–38.

3. Carboplatina + Docetaxel

Docetaxel: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Vasey P A, et al. Phase III Randomized Trial of Docetaxel-Carboplatin Versus Paclitaxel–Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004;96(22):1682-91.

4. Doxorrubicina Lipossomal Peguilada + Carboplatina

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m² IV no D1.
Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Eric Pujade-Lauraine, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010; 28:3323-3329.

5. Doxorrubicina Lipossomal Peguilada + Trabectedina

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m² IV no D1.
Trabectedina: 1,1 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo a moderado.

Monk BJ, et al.Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Câncer. J Clin Oncol 2010;28:3107-3114.

6. Doxorrubicina Lipossomal Peguilada + Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

D'Agostinho G, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. Br J Cancer 2003;89:1180-1184.

7. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 800 - 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Cisplatina: 30 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Nagourney R A, et al. Phase II Trial of Gemcitabine plus Cisplatin Repeating Doublet Therapy in Previously Treated, Relapsed Ovarian Cancer Patients. Gynecol Oncol 2003;88:35-39.

8. Gencitabina + Carboplatina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8.
Carboplatina: AUC de 4, IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Pfisterer J,et al. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006;24:4699-4707.

9. Paclitaxel + Cisplatina IP + Paclitaxel IP

Paclitaxel: 135 mg/m² IV em 24 horas no D1.
Cisplatina: 100 mg/m² IP no D2.
Paclitaxel: 60 mg/m² IP no D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina e baixo com paclitaxel.
Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.

Armstrong DK, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Câncer. N Engl J Med 2006;354:34-43.

10. Carboplatina + Gencitabina + Bevacizumabe (Oceans Trial)

Carboplatina: AUC de 4, IV no D1.
Gencitabina: 1000 mg/m² no D1 e D8.
Bevacizumabe: 15 mg/kg no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Seguido de manutenção com bevacizumabe a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.

Aghajanian C, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer J Clin Onco 2012;30:2039-2045.

11. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 - 90 mg/m² IV, semanal.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: alto.

Baird R D,et al. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol.

2010;7(10):575-82.

12. Topotecana

Topotecana: 1,25 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
ou
Topotecana: 4 mg/m² IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Sehouli J, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A Randomized Multicenter Phase II Trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Câncer Study Group. J Clin Oncol 2011;29:242-248.

13. Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 - 60 minutos no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 7 semanas.
Potencial Emetogênico: baixo.

Mutch D G, et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2007;25:2811-2818.

14. Etoposídeo

Etoposídeo: 50 mg/m²/dia VO do D1 ao D21.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes antineoplásicos orais.

Rose P G, et al. Prolonged Oral Etoposide as Second-Line Therapy for Platinum-Resistant and Platinum Sensitive Ovarian Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998;16:405-410.

15. Vinorelbina

Vinorelbina: 25 mg/m² IV em bôlus, semanal.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Bajetta E,et al. Phase II Study of Vinorelbine in Patients With Pretreated Advanced Ovarian Cancer: Activity in Platinum-Resistant Disease. J Clin Oncol. 1996;14:2546-2551.

16. Bevacizumabe

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Peritoneal Serous Cancer. J Clin Oncol 2007;25:5180-5186.

3.1 Ovário - Células Germinativas

17. BEP

Bleomicina: 30 U IV no D2, D9 e D16.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto. Mínimo quando bleomicina.

Dimopoulos Ma, et al. treatment of avarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. Gynecol Oncol 2004;95:695-700.

18. VeIP (regime de resgate)

Vimblastina: 0,11 mg/kg IV no D1 e D2.
Ifosfamida: 1200 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Mesna: 400 mg/m² IV, administrado 15 minutos antes da primeira dose de ifosfamida, seguido de 1200 mg/m²/dia IV infusão contínua por 5 dias.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Loehrer PJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546.

19. VIP (regime de resgate)

Etoposídeo: 75 mg/m² IV do D1 ao D5.
Ifosfamida: 1200 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Mesna: 400 mg/m² IV administrado 15 minutos antes na primeira dose de ifosfamida e, então, 1200 mg/m²/dia IV infusão contínua por 5 dias.
Filgrastim: 300 mcg SC por 5 dias.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Loehrer PJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546.

20. TIP (regime de resgate)

Paclitaxel: 250 mg/m² IV infusão contínua no D1.
Cisplatina: 20 mg/m² IV em 1 hora do D2 ao D6.
Ifosfamida: 1200 mg/m² IV em 1 hora do D2 ao D6.
Mesna: 400 mg/m² IV 30 minutos antes, 4 e 8 horas após ifosfamida.
Filgrastim: 300 mcg/dia SC por 5 dias.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto com paclitaxel.

Motzer R, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer J Clin Oncol 2000:2413-2418.

21. EP

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Bosl G, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. J Clin Oncol 1988;6:1231-1238.

VIII. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

1. SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

1. Azacitidina

Azacitidina: 75 mg/m²/dia IV ou SC do D1 ao D7.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado quando intravenoso.

Fenaux P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223-32.

2. Decitabina

Decitabina: 20 mg/m²/dia IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Steensma DP, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial.J Clin Oncol. 2009;27(23):3842-8.

3. Talidomida

Talidomida: 100 - 400 mg/dia VO.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Raza A; et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood. 2001;98:958-965.

4. Lenalidomida

Lenalidomida: 10 mg/dia VO por 21 dias.
Repetir o ciclo mensalmente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Ades L; et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study.Blood. 2009;113(17):3947-52. Epub 2008 Nov 5.

2. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (EXCETO PROMIELOCÍTICA)

1. Ara-C + Daunorrubicina (3 + 7)

Citarabina: 100 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D7.
Daunorrubicina: 90 mg/m² IV do D1 ao D3.
Potencial Emetogênico: moderado.

Fernandez H, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2009; 361:1249-1259

2. Ara-C + Idarrubicina (3+7)

Citarabina: 100 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D7.
Idarrubicina: 12 mg/m² IV do D1 ao D3.
Potencial Emetogênico: moderado.

Preisler H, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postiduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a Cancer Leukemia Group B study. Blood 1987;69:1441- 1449.

3. Ara-C + Idarrubicina + Cladribina (7+3+5)

Idarrubicina: 12 mg/m² IV do D1 ao D3.
Citarabina: 200 mg/m² IV do D1 ao D7.

Cladribina: 5 mg/m² IV do D1 ao D5.

Potencial Emetogênico: moderado.

Holowiecki J, et al. Cladribine in Combination with Standard Daunorubicine and Cytarabine (DAC) as a Remission Induction Treatment Improves the Overall Survival in Untreated Adults with AML Aged < 60 y Contrary to Combination Including Fludarabine (DAF): A Multicenter, Randomized, Phase III PALG AML 1/2004 DAC/DAF/DA Study in 673 Patients-A Final Update. Blood 2009;114:Abstract 2055.

4. Citarabina alta-dose

Citarabina: 3000 mg/m² IV em 3 horas, a cada 12 horas no D1, D3 e D5.

Citarabina: 1500 mg/m² IV em 3 horas, a cada 12 horas no D1, D3 e D5.

Potencial Emetogênico: moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Mayer RJ, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and leukemia Group B. N Engl J Med 1994;331:896-903.

Burnett AK, et al. Attempts to Optimise Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukaemia: Results of the MRC AML15 Trial. Blood 2009;114:Abstract 484.

5. MIDAM (Ara-C e Mitoxantrona)

Citarabina: 1000 mg/m² IV em 2 horas, a cada 12 horas do D1 ao D5.

Mitoxantrona: 12 mg/m² IV do D1 ao D3.

Potencial Emetogênico: moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 01 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Chevallier P, et al. Long Term Disease Free Survival after Gemtuzumab, Intermediate-Dose Cytarabine and Mitoxantrone in patients with CD33+ Primary Resistant or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2008;26:5192-5197.

6. FLAG

Fludarabina: 30 mg/m² IV em 30 minutos do D1 ao D5.

Citarabina: 2000 mg/m² IV em 4 horas do D1 ao D5.

Filgrastim: 5 mcg/kg SC do D1 ao D5.

Potencial Emetogênico: moderado.

Borthakur G., et al. Treatment of Core-Binding Factor in Acute Myelogenous Leukemia with Fludarabine, Cytarabine and Granulocyte Colony-stimulating factor results in improved event-free survival. Cancer 2008;113:3181-5.

7. CLAG-M

Cladribina: 5 mg/m² IV em 2 horas do D1 ao D5.

Citarabina: 2000 mg/m² IV em 4 horas do D1 ao D5, iniciando 2 horas após término da cladribina.

Mitoxantrona: 120 mg/m² IV do D1 ao D3.

Filgrastim: 600 mcg/dia IV do D0 ao D5.

Potencial Emetogênico: moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Wierzbowska A, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a fi nal report of the Polish Adult Leukemia Group. Eur J Haematol 2007;80:115-126.

8. MEC

Etoposídeo: 80 mg/ m² IV em 1 hora.

Citarabina: 1000 mg/ m² IV em 6 horas após etoposídeo.

Mitoxantrona: 6 mg/m² IV em bôlus após citarabina do D1 ao D6.
Potencial Emetogênico: moderado.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 01 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Amadori S, et al. Mitoxantrone, Etoposide, and Intermediate-Dose Cytarabine: An Effective and Tolerable Regimen for the Treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 1991;9:1210-1214.

9. Ciclofosfamida + Etoposídeo

Etoposídeo: 2400 mg/m² IV em infusão contínua por 34 horas no D1 e D2.
Ciclofosfamida: 2000 mg/m² IV em 3 horas do D3 ao D5.
Potencial Emetogênico: moderado.
Cuidados de suporte:
Sulfametoxazol 800 mg/dia + trimetoprima 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia.
Levofloxacina: 500 mg/dia VO ou ciprofloxacina: 500 mg VO 2 vezes ao dia.
Profilaxia antifungofilamentoso: voriconazol ou caspofungina.
Alopurinol: 300 mg VO.
Hidratação: 3 L/m² VO em D3 ao D5.
Mesna: 400 mg/m² IV às 0h, 4h e 8h da infusão de ciclofosfamida.

Johny A, et al. Early Stem Cell Transplantation for Refractory Acute Leukemia after Salvage Therapy with Etoposide and Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:480-489.

10. Decitabina

Decitabina: 20 mg/m² IV em 1 hora do D1 ao D10.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Blum W, et al. Clinical response and mir-29b predictive signifi cance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. Proc National Acad Sci 2010;107:7473-7478.

3. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

1. Protocolo PETHEMA APL 2005

Indução:
Tretinoína (ATRA)*: 45 mg/m²/dia VO dividido em 2 doses, sendo 1 dose diária até remissão hematológica completa.
Idarrubicina**: 12 mg/m² IV nos D2, D4, D6 e D8.
Potencial Emetogênico para Indução: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais
**Pacientes com idade inferior a 20 anos, ajustar dose de ATRA para 25 mg/m²/dia.*
***Pacientes com idade superior a 70 anos, recebem somente 3 doses de idarrubicina.*

1.1 Consolidação em função do risco

Critérios de risco:
Baixo risco: leucócitos <10 X10⁹/L e plaquetas >40.000.
Risco intermediário: leucócitos <10 X109/L e plaquetas <40.000.
Alto risco: leucócitos >10 X10⁹/L.
Potencial Emetogênico para consolidação: moderado (cursos 1 e 3) e baixo (curso 2).
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

1.1.1 Consolidação – baixo risco

Curso 1

Idarrubicina: 5 mg/m²/dia x 4 IV do D1 ao D4.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.

Curso 2

Mitoxantrona: 10 mg/m²/dia x 3 IV do D1 ao D3.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.

Curso 3

Idarrubicina: 12 mg/m²/dia x 1 IV no D1.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.

1.1.2 Consolidação – risco intermediário

Curso 1

Idarrubicina: 7 mg/m²/dia x 4 IV do D1 ao D4.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.

Curso 2

Mitoxantrona: 10 mg/m²/dia x 3 IV do D1 ao D3.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.

Curso 3

Idarrubicina: 12 mg/m²/dia x 2 IV no D1 e D2.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.

1.1.3 Consolidação – alto risco

Curso 1

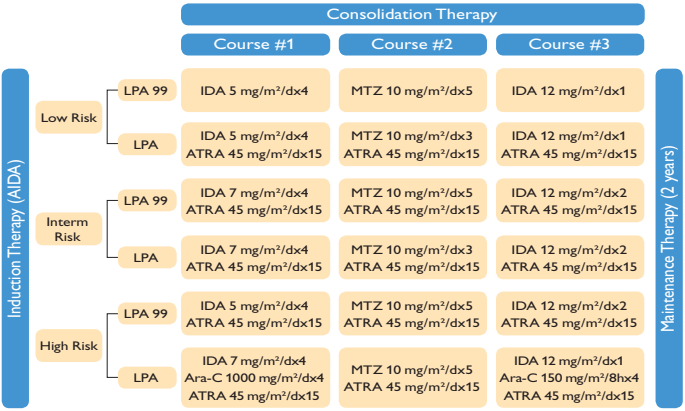
Idarrubicina: 5 mg/m²/dia x 4 IV do D1 ao D4.
Citarabina: 1000 mg/m²/dia x 4 IV do D1 ao D4.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Curso 2

Mitoxantrona: 10 mg/m²/dia x 5 IV do D1 ao D5.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.

Curso 3

Idarrubicina: 12 mg/m²/dia x 1 IV no D1.
Citarabina: 150 mg/m²/8hs x 4 IV do D1 ao D4.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia x 15 VO por 15 dias.



1.2 Manutenção (durante 2 anos)

Mercaptopurina: 50 mg/m²/dia VO por 2 anos.
Metotrexato: 15 mg/m²/semana IM por 2 anos.
Tretinoína (ATRA): 45 mg/m²/dia VO por 15 dias a cada 3 meses por 2 anos.
Potencial Emetogênico para Manutenção: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Sanz MA, et al. Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all transretinoic acid and antracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high risk patients. Sanz et al. Blood 2010 (115); 5137-514.

2. Síndrome do ATRA

Diagnóstico na presença dos seguintes sinais e sintomas:
- Dispneia.
- Febre inexplicada.
- Ganho de peso ≥ 5 kg.
- Hipotensão inexplicada.
- Insuficiência renal aguda.
- Infiltrado pulmonar ou derrame pleuropericárdico.

Pacientes com:
4 ou mais dos sintomas acima - síndrome do ATRA grave.
2 - 3 dos sintomas acima - síndrome do ATRA moderada.

2.1 Profilaxia da Síndrome do ATRA:

Prednisona: 0,5 mg/kg VO do D1 ao D15 durante a indução para leucemia promielocítica aguda.

2.2 Tratamento da Síndrome do ATRA:

Dexametasona: 10 mg IV 2 vezes ao dia.
Interromper terapia com ATRA nos casos graves.

Montesinos P, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics , outcome and prognostic factors. Blood 2009; 113:775-783.

4. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

1. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg/dia VO.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
A dose pode ser ajustada para 400 mg 2 vezes ao dia nos pacientes que não atigirem resposta hematológica completa após 3 meses de tratamento; naqueles em que a resposta citogenética maior não foi atingida após 12 meses de tratamento.

Kantarjian H, et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. NEJM.2002;346:645-52.

2. Dasatinibe

Dasatinibe: 70 mg VO 2 vezes ao dia.
Dasatinibe: 100 mg VO/dia.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Shah NP; et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves effi cacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia.J Clin Oncol. 2008;26(19):3204-12.

3. Nilotinibe

Nilotinibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Available from the US FDA website at: <www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022068lbl.pdf.

4. Hidroxiureia

Hidroxiureia: 40 mg/kg/dia VO.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Hehlmann R, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. Blood 1994;84:4064-4077.

5. Alfainterferona 2a

Alfainterferona 2a: 5.000.000 UI/m²/dia SC.

Iniciar com 2.000.000 UI/m²/dia 3 vezes por semana e aumentar conforme tolerância.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferonalpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. Cancer. 2003;97(4):1033.

5. LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

1. Hyper-CVAD

1.1 Indução

(Quarto com fluxo laminar se idade > 60 anos).

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1 e D11 (ciclo ímpar) ou no D1 e D8 (ciclo par) se blastos leucêmicos com expressão ≥ 20% para um total de 8 doses (4 primeiros ciclos) e durante as intensificações nos meses 6 e 18 de tratamento.

Ciclos 1, 3, 5 e 7:

Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3.

Mesna: 600 mg/m² IV infusão contínua do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Vincristina: 2 mg IV nos D4 e D11.

Doxorrubicina: 50 mg/m² IV em 24 horas no D4 (se FE <50%, realizar a infusão em 48 horas).

Dexametasona: 40 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D11 ao D14.

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1 e D11 nos ciclos 1 e 3 se blastos leucêmicos com expressão de CD20 ≥ 20%.

Ciclos 2, 4, 6 e 8:

Metotrexato: 200 mg/m² IV de 2 horas, seguido de 800 mg/m² IV em 22 horas no D1.

Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas por 8 doses ou até que nível sérico de metotrexato for < 0.1 µmol/L, começando 24 horas após o término da infusão de metotrexato. Aumentar resgate com folinato de cálcio para 50 - 100 mg IV a cada 4 - 6 horas se níveis de metotrexato estiverem > 20 µmol/L ao término da infusão ou se estiverem > 1 µmol/L após 24 horas da infusão ou se

estiverem > 0.1 µmol/L após 48 horas da infusão.
Citarabina: 3000 mg/m² IV em 2 horas a cada 12 horas por 4 doses no D2 e D3 (se idade ≥ 60 anos: 1000 mg/m²).
Metilprednisolona: 50 mg IV 2 vezes ao dia do D1 ao D3.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1 e D8 nos ciclos 2 e 4 se blastos leucêmicos com expressão de CD20 ≥ 20%.
Potencial Emetogênico para Indução: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

1.2 Manutenção (durante 30 meses)

1.2.1 POMP (Meses 1 - 5, 8 - 17 e 20 - 30)
Prednisona: 200 mg VO do D1 ao D5 mensalmente.
Vincristina: 2 mg IV no D1 mensalmente.
Metotrexato: 20 mg/m² IV semanalmente.
Mercaptopurina: 150 mg/dia VO. Administrar à noite.
Ajuste dose de metotrexato e mercaptopurina conforme necessário para manter leucócitos entre 2.000 - 3.000/mm³ e para toxicidade hepática.
Potencial Emetogênico: mínimo para os medicamentos intravenosos.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

1.2.2 Hyper-CVAD ± Rituximabe (Meses 6 e 18)
Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3 (protocolo MD Anderson sugere infusão em 3 horas).
Mesna: 600 mg/m² IV em 24 horas do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.
Vincristina: 2 mg IV no D4 e D11.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV em 24 horas no D4.
Dexametasona: 40 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D11 ao D14.
Rituximabe: 375 mg/m² IV D1 e D11 se blastos leucêmicos com expressão de CD20 ≥ 20%.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: médio com rituximabe.

1.2.3 Metotrexato e Asparaginase (Meses 7 e 19)
Metotrexato: 100 mg/m² IV no D1, D8, D15 e D22.
Asparaginase: 20000 UI/m² IV semanalmente no D2, D9, D16 e D23.
Potencial Emetogênico: baixo.
Profilaxia do SNC.
Metotrexato: 12 mg IT no D2.
Citarabina: 100 mg IT no D8.
Fatores de Risco para LLA em SNC: DHL ≥ 1,400 UI/L, % de células em Fase S+G2M > 14%.
Escore de Risco: Alto (1 ou 2 fatores de risco), Baixo (nenhum fator de risco), Desconhecido (um fator de risco desconhecido)
Número de injeções intratecais: 16 (linfoma de Burkitt), 8 (risco elevado ou desconhecido), 6 (risco baixo).
Terapia de suporte:
Ciprofloxacino: 500 mg VO 2 vezes ao dia.

Fluconazol: 200 mg/dia VO.
Aciclovir: 200 mg VO 2 vezes ao dia.
Filgrastim: 10 mcg/kg/dia iniciar 24 horas após o término da quimioterapia (ex: no D5 da terapia Hyper-CVAD e no D4 de terapia de alta-dose de metotrexato e citarabina).
Ajuste de Dose
Citarabina: 1000 mg/m² para pacientes com 60 anos ou mais de idade, creatinina ≥ 1.5 mg/dL ou metotrexato após término da infusão ≥ 20 mol/L.
Vincristina: 1 mg para bilirrubina total 2 - 3 mg/dL ou neuropatia periférica persistente ou vincristina suspensa se bilirrubina total > 3 mg/dL, neuropatia grau 3 - 4, ou íleo paralítico grau 3 - 4.
Doxorrubicina: diminuída 50% caso bilirrubina total 2 - 3 mg/dL, 75% se bilirrubina total 3 - 5 mg/dL e suspensa se bilirrubina total > 5 mg/dL.
Metotrexato: diminuído 50% se clearance de creatinina calculado 10 - 50 mL/min (suspenso se clearance < 10 mL/min) ou se derrame pleural/ascite presente (com toracocentese e paracentese conforme possível) ou diminuído para 25 - 50% se excreção metotrexato tardia, nefrotoxicidade ou mucosite grau ≥ 3 com ciclos anteriores.

Thomas DA, et al. Chemoimmunotherapy With a Modifi ed Hyper-CVAD and Rituximab Regimen Improves Outcome in De Novo Philadelphia Chromosome–Negative Precursor B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2010;28:3880-3889.

2. GRAAL-2003

Definição de respondedor
Mau Respondedor: blastos em sangue periférico ≥ 1000/mm³ no D0 e/ou blastos em medula óssea ≥ 5% no D8.
Bom Respondedor: blastos em sangue periférico < 1000/mm³ no D0 e blastos em medula óssea < 5% no D8.

2.1 Pré-fase de corticoide

Prednisona: 60 mg/m² VO do D-7 ao D-1.
Metotrexato: 15 mg IT do D-7 ao D-4.

2.2 Indução

Prednisona: 60 mg/m² VO do D1 ao D14.
Daunorrubicina: 50 mg/m²/dia do D1 ao D3.
Daunorrubicina: 30 mg/m²/dia no D15 e D16.
Vincristina: 2 mg IV no D1, D8, D15 e D22.
Asparaginase: 6000 UI/m²/dia no D8, D10, D12, D20, D22, D24, D26 e D28.
Ciclofosfamida: 750 mg/m²/dia no D1.
Ciclofosfamida: 750 mg/m²/dia no D15 (LLA-B e Bons respondedores).
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV 12/12h no D15 e D16 (LLA-T ou Maus respondedores).
Filgrastim: 300 mcg SC ou IV a partir do D17 até recuperação de neutrófilos
Potencial Emetogênico para Indução: moderado. Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

2.3 Resgate (para quem não entrou em RC após indução)

Idarrubicina: 12 mg/m² do D1 ao D3.
Citarabina: 2000 mg/m² IV 12/12h do D1 ao D4.
Filgrastim: 300 mcg SC ou IV a partir do D9 até recuperação de neutrófilos.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Potencial Emetogênico para Resgate: moderado.

2.4 Consolidação

Consolidação consiste de 9 blocos de terapia administrados a cada 2 semanas, com algumas modificações no esquema devido à recuperação hematológica. Intensificação tardia é administrada entre blocos 6 e 7. Transplante alogênico é realizado após blocos 3 ou 6, dependendo da disponibilidade de doador.

Blocos 1, 4 e 7:
Citarabina: 2000 mg/m² IV 12/12h no D1 e D2.
Dexametasona: 10 mg VO 12/12h no D1 e D2.
Asparaginase: 10000 UI/m² no D3.
Filgrastim: 300 mcg do D7 ao D13.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Blocos 2, 5 e 8:
Metotrexato: 3000 mg/m² IV em BIC em 24 horas no D15.
Folinato de cálcio: 15 mg IV 6/6h por 8 doses, iniciando 12 horas após término do metotrexato; modificações de dose baseadas nos níveis do metotrexato.
Vincristina: 2 mg IV no D15.
Asparaginase: 10000 UI/m² no D16.
Mercaptopurina: 60 mg/m²/dia do D15 ao D21.
Filgrastim: 300 mcg do D22 ao D27.

Blocos 3, 6 e 9:
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D29 e D30.
Etoposídeo: 75 mg/m² IV no D29 e D30.
Metotrexato: 25 mg/m² IV no D29.
Filgrastim: 300 mcg a partir do D31 até recuperação de neutrófilos.

Potencial Emetogênico para Consolidação: moderado (para todos os blocos).

2.5 Intensificação Tardia (administrar entre blocos 6 e 7)

Para pacientes em RC após primeiro ciclo de indução
Prednisona: 60 mg/m²/dia VO do D1 ao D14.
Vincristina: 2 mg IV no D1, D8 e D15.
Daunorrubicina: 30 mg/m² do D1 ao D3.
Asparaginase: 6000 UI/m²/dia no D8, D10, D12, D18, D20 e D22.
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV 12/12h no D15.
Filgrastim: 300 mcg quando neutrófilos < 500/mm³, até recuperação neutrófilos.

Para pacientes em RC após resgate
Idarrubicina: 9 mg/m² IV do D1 ao D3.
Citarabina: 2000 mg/m² IV 12/12h do D1 ao D4.
Filgrastim: 300 mcg SC ou IV a partir do D9 até recuperação neutrófilos.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 01 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Potencial Emetogênico para Intensificação Tardia: moderado

2.6 Manutenção (por 24 meses após término da consolidação)

Prednisona: 40 mg/m²/dia VO do D1 ao D7.
Vincristina: 2 mg IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 12 ciclos.
Metotrexato: 25 mg/m² VO semanalmente por 24 meses.
Mercaptopurina: 60 mg/m²/dia VO por 24 meses.

Potencial Emetogênico: mínimo para os intravenosos.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Profilaxia Doença SNC.
Quimioterapia Intratecal
Metotrexato 15 mg, citarabina 40 mg e solumedrol 40 mg.
Administrar D1 e D8 da indução; administrar D29 de cada sequência de 3 consolidações; administrar D1 da intensificação tardia; total: 7 aplicações.
Radioterapia SNC
1800 cGy administrado antes do início da manutenção. Mercaptopurina 60 mg/m²/dia VO durante radioterapia SNC.

Tratamento Doença SNC
Quimioterapia Intratecal
Metotrexato 15 mg, citarabina 40 mg e solumedrol 40 mg.
Administrar 8 injeções entre D-7 e D21 da indução; 4 injeções durante 2 primeiros blocos de consolidação; 1 injeção no D29 do bloco 3 e bloco 6 de consolidação; total: 14 aplicações.
Radioterapia SNC
2400 cGy administrado antes do início da manutenção ou 1500 cGy administrado antes início TMO. Mercaptopurina 60 mg/m²/dia VO durante radioterapia SNC.

Huguet F, ET al. Pediatric inspired therapy in adults with Philadelphia-chromosome negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAAL-2003 study. J Clin Oncol 2009; 27:911-918

3. BFM standard (CCG-BFM)

3.1 Indução
Vincristina: 1,5 mg/m² semanalmente por 4 semanas.
Daunorrubicina: 25 mg/m² semanalmente por 4 semanas.
Prednisona: 60 mg/m²/dia por 28 dias.
Asparaginase: 6000 UI/m² IM 3 vezes por semana por 9 doses.
Intratecal: citarabina IT (60 - 100 mg) no D0 e metotrexato IT D14 (12 - 15 mg).
Potencial Emetogênico: moderado.

3.2 Consolidação (5 semanas)
Prednisona: 7,5 mg/m² no D0 e 3,75 mg/m² no D1 e D2.
Ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV no D0 e D14.
Mercaptopurina: 60 mg/m² VO do D0 ao D27.
Vincristina: 1,5 mg/m² no D14, D21, D42 e D49.
Citarabina: 75 mg/m² do D1 ao D4, do D8 ao D11, do D15 ao D18 e do D22 ao D25.
Metotrexato*: 12 mg IT no D1, D8, D15 e D22.
Radioterapia*: cranial 1800 cGy; 2400 cGy e espinhal 600 cGy.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

3.3 Fase de manutenção precoce (8 semanas)
Mercaptopurina: 60 mg/m² VO do D0 ao D41.
Metotrexato: 15 mg/m² VO no D0, D7, D14, D21, D28 e D35.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

3.4 Fase de manutenção tardia (7 semanas)

3.4.1 Fase de reindução (4 semanas)
Dexametasona: 10 mg/m² VO do D0 ao D20.
Vincristina: 1,5 mg/m² IV no D0, D14 e D21.
Doxorrubicina: 25 mg/m² IV no D0, D7 e D14.

3.4.2 Fase de reconsolidação (3 semanas)
Asparaginase: 6000 IU/m² IM no D3, D5, D7, D10, D12 e D14.
Vincristina: 1,5 mg/m² IV, D42, D49.
Ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV no D28.
Tioguanina: 60 mg/m² do D28 ao D41.
Citarabina: 75 mg/m² SC ou IV do D29 ao D32 e do D36 ao D39.
Metotrexato: 12 mg IT no D29 e D36.
Potencial Emetogênico: moderado (reindução e reconsolidação).

3.5 Fase de manutenção a longo prazo (12 semanas)
Vincristina: 1,5 mg/m² IV no D0, D28 e D56.
Prednisona: 40 mg/m² VO do D0 ao D14, do D28 ao D32 e do D56 ao D60.
Mercaptopurina: 75 mg/m² VO do D0 ao D83.
Metotrexato: 20 mg/m² VO no D7, D14, D21, D28, D35, D42, D49, D56, D63, D70, D77.
Metotrexato: 12 mg IT no D0
Potencial Emetogênico: mínimo para intravenosos.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
* Pacientes com doença em SNC ao diagnóstico não recebem metotrexato IT no D15 e D22 da terapia de consolidação.
* Durante as primeiras 2 semanas de consolidação, pacientes sem doença no SNC ao diagnóstico recebem 1800 CGy de RxT cranial em 10 sessões; pacientes com doença no SNC ao diagnóstico recebem 2400 cGy em 12 sessões e 600 cGy no eixo espinhal em 3 sessões.
Os ciclos de terapia de manutenção devem ser repetidos até a duração total da terapia. Iniciando no período de manutenção até 2 anos para mulheres e 3 anos para os homens.

Stock, W, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008; 112:1646.

4. BFM intensificado (augmented BFM)

4.1 Indução
Vincristina: 1,5 mg/m² semanalmente por 4 semanas.
Daunorrubicina: 25 mg/m² semanalmente por 4 semanas.
Prednisona: 60 mg/m²/dia por 28 dias.
Asparaginase: 6000 IU/m² IM 3 vezes por semana por 9 doses.
Intratecal: citarabina IT (60 - 100 mg) no D0 e metotrexato IT D14 (12 - 14 mg).
Potencial Emetogênico: moderado.

4.2 Consolidação (9 semanas)
Ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV no D0 e D28.
Citarabina: 75 mg/m² do D1 ao D4, do D8 ao D11, do D29 ao D32 e do D36 ao D39.

Mercaptopurina: 60 mg/m² VO do D0 ao D13 e do D28 ao D41.
Vincristina: 1,5 mg/m² no D14, D21, D42 e D49.
Asparaginase: 6000 U/m² IM D14, 16, 18, 21, 23, 25, 42, 44, 46, 49, 51, 53.
Metotrexato*: 12 mg IT no D1, D8, D15 e D22.
Radioterapia*: cranial 1800 cGy; 2400 cGy, espinhal 600 cGy e testicular 2400 cGy.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

4.3 Fase de manutenção precoce (8 semanas)
Vincristina: 1,5 mg/m² no D0, D10, D20, D30 e D40.
Metotrexato: 100 mg/m² IV no D0, D10, D20, D30 e D40 (escalonar 50 mg/m² por dose).
Asparaginase: 15000 UI/m² IM no D1, D11, D21, D31 e D41.
Potencial Emetogênico: baixo.

4.4 Fase de intensificação tardia I (8 semanas)

4.4.1 Fase de reindução (4 semanas)
Dexametasona: 10 mg/m² VO do D0 ao D20.
Vincristina: 1,5 mg/m² IV no D0, D14 e D21.
Doxorrubicina: 25 mg/m² IV no D0, D7 e D14.

4.4.2 Fase de reconsolidação (4 semanas)
Asparaginase: 6000 UI/m² IM no D3, D5, D7, D10, D12 e D14.
Vincristina: 1,5 mg/m² IV no D42 e D49.
Ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV no D28.
Tioguanina: 60 mg/m² do D28 ao D41.
Citarabina: 75 mg/m² SC ou IV do D29 ao D32 e do D36 ao D39.
Metotrexato*: 12 mg IT no D29 e D36.
Asparaginase: 6000 UI/m² IM no D42, D44, D46, D49, D51 e D53.
Potencial Emetogênico: moderado (reindução e reconsolidação).

4.5 Fase de manutenção II (8 semanas)
Vincristina: 1,5 mg/m² IV no D0, D10, D20, D30 e D40.
Metotrexato: 100 mg/m² IV no D0, D10, D20, D30 e D40 (escalonar 50 mg/m² por dose).
Asparaginase: (L - R): 15000 UI/m² no D1, D11, D21, D31 e D41.
Metotrexato: 12 mg IT no D0, D20 e D40.
Potencial Emetogênico: baixo.

4.6 Fase de intensificação tardia II (8 semanas)
Idem intensificação tardia I.

4.7 Fase de manutenção a longo prazo (12 semanas)
Vincristina: 1,5 mg/m² IV no D0, D28 e D56.
Prednisona: 60 mg/m² VO do D0 ao D14, do D28 ao D32 e do D56 ao D60.
Mercaptopurina: 75 mg/m² VO do D0 ao D83.
Metotrexato: 20 mg/m² VO no D7, D14, D21, D28, D35, D42, D49, D56, D63, D70, D77.
Metotrexato: 12 mg IT no D0.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
* Pacientes com doença em SNC ao diagnóstico não recebem metotrexato IT no D15 e D22 da terapia de consolidação.
* Durante as primeiras 2 semanas de consolidação, pacientes sem doença no SNC ao diagnóstico recebem 1800 CGy de RxT cranial em 10 sessões; pacientes com doença no SNC ao diagnóstico recebem 2400 cGy em 12 sessões e 600 cGy no eixo espinhal em 3 sessões.
Os ciclos de terapia de manutenção devem ser repetidos até a duração total da terapia. Iniciando no período de manutenção até 2 anos para mulheres e 3 anos para os homens.

Stock, W, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008; 112:1646.

5. Augmented Hyper-CVAD

Ciclos 1, 3, 5 e 7:
Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3 (dose total de 1800 mg/m²).
Mesna: 600 mg/m² IV em 24 horas do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.
Vincristina: 2 mg IV no D1, D8 e D15.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV em 24 horas no D4 (infundir em 48 horas de FE<50%).
Dexametasona: 80 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D15 ao D18.
Asparaginase: 20000UI IV no D1, D8 e D15.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Ciclos 2, 4, 6 e 8:
Metotrexato: 200 mg/m² IV acima de 2 horas, seguido de 800 mg/m² IV em 22 horas no D1.
Somente liberar dose de MTX após alcalinização de urina e ph >7.
Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas por 8 doses ou até que nível sérico de metotrexato < 0.1 µmol/L, começando 24 horas após o término da infusão de metotrexato. Aumento do resgate com folinato de cálcio para 50 - 100 mg IV a cada 4 - 6 horas se níveis de metotrexato acima de 20 µmol/L ao término da infusão, se > 1 µmol/L após 24 horas da infusão ou se > 0.1 µmol/L após 48 horas da infusão.
Citarabina: 3000 mg/m² IV acima de 2 horas a cada 12 horas por 4 doses no D2 e D3.
Reduzir para 1000 mg/m² se: idade> 60 anos; creatinina>1.5 mg/dL, MTX > 20 micron na hora "0" (por neurotoxicidade) reduzir para 1000 mg/m²/dia em infusão contínua no D2 e D3 para toxicidade cerebelar reversível relacionada ao citarabina grau 2 ou 3.
Vincristina: 2 mg IV no D1, D8 e D15.
Dexametasona: 80 mg VO ou IV do D1 a D4 e do D15 ao D18.
Asparaginase: 20000 UI IV no D1, D8 e D15.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Profilaxia do SNC.
Metotrexato: 12 mg IT no D2.
Citarabina: 100 mg IT no D8.
Fatores de risco para LLA em SNC: DHL ≥ 1,400 U/L, % de células em Fase S+G2M > 14%.
Escore de Risco: Alto (1 ou 2 fatores de risco), Baixo (nenhum fator de risco), Desconhecido (um fator de risco desconhecido).
Número de injeções IT: 16 (linfoma de Burkitt), 8 (risco elevado ou desconhecido), 6 (risco baixo).
Terapia de suporte
Ciprofloxacino: 500 mg VO 2 vezes ao dia.
Fluconazol: 200 mg/dia VO.
Aciclovir: 200 mg VO 2 vezes ao dia.
Filgrastim: 10 mcg/kg/dia iniciar 24 horas após o término da quimioterapia (ex: no
dia 5 da terapia Hyper-CVAD e no dia 4 de terapia de alta-dose de metotrexato e citarabina).
Ajuste de Dose
Citarabina: 1000 mg/m² (pacientes 60+ anos de idade, creatinina ≥ 1.5 mg/dL ou metotrexato após término da infusão ≥ 20 mol/L).
Vincristina: 1 mg para bilirrubina total 2 - 3 mg/dL ou neuropatia periférica persistente ou vincristina suspensa se bilirrubina total > 3 mg/dL, neuropatia grau 3 - 4, ou íleo paralítico grau 3 - 4.
Doxorrubicina: diminuída 50% para bilirrubina total 2 - 3 mg/dL, 75% se bilirrubina total 3 - 5 mg/dL e suspensa se bilirrubina total > 5 mg/dL.
Metotrexato: diminuído 50% se clearance de creatinina calculado 10 - 50 mL/min (suspenso se clearance < 10 mL/min) ou se derrame pleural/ascite presente (com toracocentese e paracentese conforme possível) ou diminuído para 25 - 50% se excreção metotrexato tardia, nefrotoxicidade ou mucosite grau 3+ com ciclos anteriores.

Faderl, et al. Augmented Hyper-CVAD in adult ALL salvage therapy : the MDACC experience of hyper CVAD using dose intense vincristine, dexamethasone and pegaspargase Protocol ID03-0166.

6. RELAL – Regime de Resgate

6.1 Indução

Vindesina: 2 mg/m² IV no D1.
Mitoxantrona: 12 mg/m² IV no D1, D2 e D3.
Ciclofosfamida: 1,5 g/m² no D1.
Citarabina: 1,2 g/m² (dose intermediária) IV em 2 horas a cada 12 horas do D1 ao D4
Prednisolona: 80 mg/m² IV do D1 ao D4.
Metotrexato: 500 mg/m² no D5, sendo 1/3 da dose como IV push e 2/3 como IV durante 4 horas.
Recomendação: administrar colírio de dexametasona a cada 8 horas até 24 horas após a última dose de citarabina.
Potencial Emetogênico: alto.
Obs.: pacientes que alcançarem remissão completa devem ser direcionados diretamente para transplante de células tronco dentro de três meses. Se este procedimento não pode ser realizado tão cedo, iniciar consolidação.

6.2 Consolidação

6.2.1 Segundo curso do regime RELAL

ou

6.2.2 Ifosfamida + Citarabina + Etoposídeo

Ifosfamida: 5 g/m² IV no D1.
Citarabina: 1,2 g/m² IV em 2 horas a cada 12 horas do D1 ao D4.
Etoposídeo: 100 mg/m² do D1 ao D4.
Metilprednisolona: 80 mg/m² do D1 ao D5.
Potencial Emetogênico: alto.

Rodrigo Martino, et al. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or fi rst relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial. Haematologica 1999;84:505-510.

7. Ara-C + Mitoxantrona

Citarabina: 3000 mg/m² IV em 3 horas do D1 ao D5.
Mitoxantrona: 60 - 80 mg/m² IV em 30 minutos no D3.
Potencial Emetogênico: moderado.

Weiss M, et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. J Clin Oncol 1996;14:2480-2485.

6. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

1. CVP

Ciclofosfamida: 400 mg/m² VO do D1 ao D5 (ou 800 mg/m² IV no D1).
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).
Prednisona: 100 mg/m² VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado para os intravenosos.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Raphael B, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. J clin Oncol 1991;9:770-776.

2. FC

Ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV no D1.
Fludarabina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 ou 28 dias.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm³ ou 2 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Keating M J, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fl udarabine regimens as initial therapy. Blood 1998;92:1165-1171.

3. Clorambucila

Clorambucila: 6 - 14 mg/dia VO como terapia de indução e então 0,7 mg/kg VO por 2 - 4 dias.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas

e vômitos dos agentes orais.

Dighiero G, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia French cooperative Group on chronic Lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1998;338:1506-1514.

4. Clorambucila + Rituximabe

Clorambucila: 8 mg/m²/dia VO do D1 ao D7 ciclos 1 ao 8.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no ciclo 3 e 500 mg/m² nos ciclos 4 ao 8.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Caso paciente apresente resposta, ou submetê-lo à manutenção com rituximabe 375 mg/m² a cada 2 meses por 2 anos observá-lo clinicamente.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

F. *R. Mauro, et al. A phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results of the induction phase. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 6629).*

5. Fludarabina

Fludarabina: 20 - 30 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semanas.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm³ ou 2 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Keating MJ, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimend as initial therapy. Blood 1988;92:1165-1171.

6. FP

Fludarabina: 30 mg/m² IV do D1 ao D5.
Prednisona: 30 mg/m² IV do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm³ ou 2 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.
Potencial Emetogênico: mínimo.

O'Brien S, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysisderived prognostic model for response to treatment. Blood 1993;82:1695-1700.

7. FR

Fludarabina: 25 - 30 mg/m² IV do D1 ao D5.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1, D3 e D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm³ ou 2 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Byrd JC, et al. Randomized phase 2 study of fl udarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B9712. Blood 2003;101:6-14.

8. FCR

Ciclo 1:
Fludarabina: 25 mg/m² IV do D2 ao D4.
Ciclofosfamida: 250 mg/m² IV do D2 ao D4.
Rituximabe: 375 mg/m² no D1.
Ciclo 2 - 6:
Fludarabina: 25 mg/m² IV do D1 ao D3.
Ciclofosfamida: 250 mg/m² IV do D1 ao D3.
Rituximabe: 500 mg/m² no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm³ ou 2 meses após término da terapia.

Keating M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fl udarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for CLL. J Clin Oncol 2005;22:4079-4088.

9. FCR-Lite

Ciclo 1:
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Rituximabe: 500 mg/m² IV no D14.
Fludarabina: 20 mg/m² IV em 30 minutos do D2 ao D4.
Ciclofosfamida: 150 mg/m² IV em 60 minutos do D2 ao D4.
Alopurinol: 300 mg/dia VO do D1 ao D10.
Ciclos 2 - 6:
Rituximabe: 500 mg/m² IV no D1 e no D14.
Fludarabina: 20 mg/m² IV em 30 minutos do D1 ao D3.
Ciclofosfamida: 150 mg/m² IV em 60 minutos do D1 ao D3.
Manutenção:
Rituximabe 500 mg/m² IV a cada 3 meses até recidiva.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.
Terapia de Suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm³ ou 2 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Fonn KA, et al. Chemoimmunotherapy with low dose fl udarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27:498-503.

10. Alentuzumabe

Alentuzumabe: 3 mg no D1, 10 mg no D2 e 30 mg no D3 IV em 2 horas.
Alentuzumabe: 30 mg IV 3x por semana até o total de 12 semanas (incluindo a semana com escalonamento).

Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm³ ou 2 meses após término da terapia.
Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Hillmen P, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as fi rst line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:5616-5623.

11. Rituximabe + Alentuzumabe

Ciclo 1:
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1 e 500 mg/m² IV no D8, D15 e D22.
Alentuzumabe: 30 mg/dia IV em infusão contínua do D2 ao D7.
Alentuzumabe: 30 mg/dia SC no D10, D12, D17, D19, D24 e D26.
Ciclo 2 - 3 (opcional):
Rituximabe: 500 mg/m² IV no D1, D8, D15 e D22.
Alentuzumabe: 30 mg/dia SC no D3, D5, D10, D12, D17, D19, D24 e D26.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, até 3 meses após término do tratamento.
Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Faderl S, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. Cancer 2010;116:2360-2365.

12. Bendamustina + Rituximabe

Ciclo 1:
Bendamustina: 70 mg/m² no D1 e D2.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Ciclos 2 - 6:
Bendamustina: 70 mg/m² no D1 e D2.
Rituximabe: 500 mg/m² IV no D1.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.
Terapia de Suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, até 3 meses após término do tratamento.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Firsten K, et al. Bendamustine in combination with rituximab for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II Trial of the German CLL Study Group. Blood 2008; 112:Abstract 330

13. Rituximabe + Corticoide em Dose Alta

Ciclos 1 - 3:
Metilprednisolona: 1000 mg/m²/dia IV em 90 minutos, do D1 ao D5.
Rituximabe: 375 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas.

Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia até 3 meses após término do tratamento.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Castro JE, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fl udarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2008; 22:2048-53

14. OFAR

Ciclos 1 - 6:
Oxaliplatina: 25 mg/m² IV do D1 ao D4.
Fludarabina: 30 mg/m² IV no D2 e D3.
Citarabina: 1000 mg/m² IV no D2 e D3.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D3 (Ciclo 1) e no D1 (Ciclos 2 - 6).
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina com colírio de dexametasona.
Terapia de Suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia até 3 meses após término do tratamento.
Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Tsimberidou AM, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fl udarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fl udarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2008;26:196-203.

15. CFAR

Ciclo 1:
Ciclofosfamida: 250 mg/m² IV do D3 ao D5.
Fludarabina: 25 mg/m² IV do D3 ao D5.
Alentuzumabe: 30 mg IV no D1, D3 e D5.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D2 (ciclo 1) e 500 mg/m² IV no D2 (ciclo 2 - 6).
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe e alentuzumabe.
Pré-medicação:
Rituximabe e alentuzumabe (30 minutos antes da infusão da droga).
Difenidramina: 50 mg IV.
Dipirona: 1000 mg IV.
Hidrocortisona: 100 mg IV.
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.
Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia até 3 meses após término do tratamento.
Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.
Alopurinol: 300 mg VO durante 1° ciclo de tratamento.

Badoux XC, et al. Chemoimmunotherapy with Cyclophosphomide, Fludarabine, Alemtuzumab and Rituximab (CFAR) Is Effective in Relapsed Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood 2009;114:Abs3431.

7. LINFOMA DE HODGKIN

1. ABVD

Doxorrubicina: 25 mg/m² IV no D1 e D15.
Bleomicina: 10 U/m² IV no D1 e D15.
Vimblastina: 6 mg/m² IV no D1 e D15.
Dacarbazina: 375 mg/m² IV no D1 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Canellos GP, et al. Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD. NEJM 1992;327:1478-84.

2. BEACOPP escalonado

Bleomicina: 10 mg/m² IV no D8.
Etoposídeo: 200 mg/m² IV do D1 ao D3.
Doxorrubicina: 35 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 1250 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D8 (dose máxima 2 mg).
Procarbazina: 100 mg/m² VO do D1 ao D7.
Prednisona: 40 mg/m² VO do D1 ao D14.
Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC, iniciando no D8 até a recuperação dos neutrófilos.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Diehl V, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease.N Engl J Med 2003 Jun 12;348(24):2386-95.

3. DHAP

Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4.
Cisplatina: 100 mg/m² IV em infusão contínua por 24 horas no D1.
Citarabina: 2000 mg/m² IV em 2 horas 12/12h no D2.
Filgrastim: 300 mcg SC do D4 ao D13.
Devem ser realizados 2 - 4 ciclos e, no caso de resposta, coleta de células progenitoras e posterior TMO.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina com colírio de dexametasona.

Josting A. et al.Time-intensifi ed dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease.Ann Oncol 2002;13:1628.

4. ICE

Ifosfamida: 5000 mg/m² IV no D2.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D3.
Carboplatina: AUC 5 IV no D2.
A ifosfamida deve ser associada a mesna na dose de 5000 mg/m².
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Filgrastim: 5 mcg/kg do D5 ao D12.
Potencial Emetogênico: moderado.

Abali H. et al. Comparison of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) Versus DHAP (Cytosine Arabinoside-Cisplatin-Dexamethasone) as Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma. Cancer investigation 2008;26 (4): 401-406.

5. Gencitabina

Gencitabina: 1250 mg/m² IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Santoro A, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin´s disease: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2000;18;2645-2619.

6. Gencitabina + Vinorelbina + Doxorrubicina Lipossomal Peguilada

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 15 mg/m² IV no D1 e D8 em 30 - 60 minutos.
Vinorelbina: 20 mg/m² IV no D1 e D8 em 10 minutos, sendo a 1° droga.
Gencitabina: 1000 mg/m² IV no D1 e D8 em 30 minutos, sendo a 2° droga.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Barlet N. L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Annals of Oncology 2007;18:1071–1079.

7. Brentuximabe Vedotina

Brentuximabe Vedotina: 1,8 mg/kg IV em 30 minutos.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no máximo 16 ciclos, progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: baixo.

Younes A, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363(19):1812-21.

8. IGEV

Ifosfamida: 2000 mg/m² IV do D1 ao D4.
Gencitabina: 800 mg/m² IV no D1 e D4.
Vinorelbina 20 mg/m² IV no D1.
Prednisolona: 100 mg IV do D1 ao D4.
Potencial Emetogênico: moderado.

Santoro A, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007;92(1):35-41.

8. LINFOMA NÃO-HODGKIN B INDOLENTE

1. Rituximabe (LNH Folicular)

Rituximabe: 375 mg/m² semanalmente por 4 semanas.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.

Colombat P et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single fi rst-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97(1):101-6.

2. R – CVP (linfomas CD20 positivo)

Ciclofosfamida: 750 mg/m² VO no D1.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).
Prednisona: 40 mg/m² VO do D1 ao D5.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Marcus R. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as fi rst-line treatment for advanced follicular lymphoma. BLOOD, 2005;105: 1417.

3. R – CHOP

Rituximabe: 375 mg/m² no D1.
Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).
Prednisona: 100 mg/m² VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Hiddemann W; et al.Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) signifi cantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.Blood. 2005;106(12):3725- 32. Epub 2005 Aug 25.

4. R-FND

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D0.
Fludarabina: 25 mg/m² IV do D1 ao D3.
Mitoxantrona: 10 mg/m² IV no D1.
Dexametasona: 20 mg VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe
Terapia de suporte
Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.

McLaughlin P; et al. Safety of fl udarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma.Semin Oncol. 2000;27(6 Suppl 12):37-41.

5. FCR

Fludarabina: 25 mg/m² IV do D1 ao D3.
Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV do D1 ao D3.
Repetir o ciclo a cada 21, dias por 4 ciclos.
Rituximabe: 375 mg/m² IV com início 2 semanas após o primeiro ciclo FC e então no D1 de cada ciclo seguinte.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Sacchi S, et al. Rituximab in Combination With Fludarabine and Cyclophosphamide in the Treatment of Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. Cancer 2007;110:121–8.

6. Bendamustina e Rituximabe

Bendamustina: 90 mg/m²/dia IV em 30 minutos no D1 e D2.
Rituximabe: 375 mg/m²/dia IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Rummel M J, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profi le in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma J Clin Oncol. 2005; 23(15):3383-3389.

7. Manutenção com Rituximabe

Início 8 semanas após o último tratamento de indução.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 8 semanas durante 2 anos.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.

Gilles Salles, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial Lancet 2010; 377: 42-51.

9. LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B

1. R-CEOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.
Etoposídeo: 50 mg/m² IV no D1 e 100 mg/m² VO no D2 e D3.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).
Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias..
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Moccia A A, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. Oral Session: Lymphoma: Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models - Non-Hodgkin Lymphoma: Therapy Monday, 2009;11:45 AM 208-210 (Ernest N. Morial Convention Center).

2. CHOP + Rituximabe

Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).
Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Coiffer B, et al. Rituximab plus CHOP in combination with CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma; an update of the GELA study. N Engl J Med 2002; 346:235-242.

3. R - CHOP com Doxorrubicina Lipossomal

(tratamento para pacientes idosos)
Rituximabe: 375 mg/m² no D1.
Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina Lipossomal: 30 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg/m² VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Zaja F, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006; 47(10):2174-80.

4. EPOCH + Rituximabe

Etoposídeo: 50 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.
Doxorrubicina: 10 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D4.
Vincristina: 0,4 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.
Prednisona: 60 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D15.
Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D5; começar após o término da infusão contínua.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Nadir	Ajuste de dose*
Nadir **neutrofílico** de, no mínimo, 0,5 x 10^9/L	Aumento de 20% para etoposídeo, doxorrubicina e ciclofosfamida sobre o último ciclo
Nadir **neutrofílico** < 0,5 x 10^9/L em 1-2 mensurações	Manter as doses do último ciclo
Nadir **neutrofílico** < 0,5 x 10^9/L em até 3 mensurações	Decréscimo de 20% para etoposídeo, doxorrubicina e ciclofosfamida sobre o último ciclo
ou	
Nadir **plaquetário** < 25 x 10^9/L em 1 mensuração	Decréscimo de 20% para etoposídeo, doxorrubicina e ciclofosfamida sobre o último ciclo

Obs.: rituximabe é administrado primeiro, seguido da infusão de etoposídeo, doxorrubicina e vincristina.
Sulfametoxazol: 800 mg + trimetoprima: 160 mg profilático 1 comprimido VO 2 vezes ao dia, 3 vezes por semana para reduzir o risco de infecção por *Pneumocysis carinii*.

Wilson W H, et al. Chemotherapy sensitization by rituximab: experimental and clinical evidence. Semin Oncol 2000; 27 (Suppl 12):30-36.
Wilson WH, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high effi cacy. Blood 2002;99:2685-2693.

5. R - ESHAP

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Etoposídeo: 40 mg/m² IV do D1 ao D4.
Metilprednisolona: 500 mg IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 25 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D4.
Citarabina: 2000 mg/m² IV no D5 após o término da infusão de cisplatina e etoposídeo.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia e continuada por 48 horas até o término da infusão da citarabina.

Velasquez W S, et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.
Avilés A, et al. ESHAP Versus Rituximab-ESHAP in Frail Patients With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2010;10(2):125-128.

6. R - DHAP

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1 antes da quimioterapia. Quando no 1° ciclo, administrar dose adicional no D-1.
Cisplatina: 100 mg/m² IV contínuo no D1.
Citarabina: 2000 mg/m² IV em 3 horas, repetida 12 horas depois no D2.
Dexametasona: 40 mg/dia do D1 ao D4.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Gisselbrecht C, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J Clin Oncol 2010;28:4184-4190.

7. ICE + Rituximabe (regime resgate)

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Ifosfamida: 5000 mg/m² IV contínua por 24 horas no D4.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D3 ao D5.
Carboplatina: AUC de 5, IV no D4.
Mesna: 5000 mg/m² IV na mesma bolsa de infusão de ifosfamida.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Filgrastim: 5 mcg/kg do D7 ao D14.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Kewalramani T, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. BLOOD 2004; 103-10.

8. R-GEMOX

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 100 minutos no D2.
Oxaliplatina: 100 mg/m² IV em 2 horas no D2 após a gencitabina.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

El Gnaoui T, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007; 18(8):1363-8.

10. LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

1. Bortezomibe + Rituximabe

Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV no D1, D4, D8 e D11.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: mínimo.

Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstro¨m macroglobulinaemia. British Journal of Haematology, 2010;151:346–353.

2. Rituximabe + Hyper CVAD

Ciclos 1,3, 5 e 7

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.

Ciclofosfaminda: 300 mg/m² IV por 3 horas do D1 ao D4 de 12/12h (total de 6 doses).

Mesna: 600 mg/m² IV em infusão contínua. Iniciar 1 hora pré-ciclofosfamida até 12 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Doxorrubicina: 16,6 mg/m²/dia IV em 24 horas contínuo do D5 ao D7 (iniciar 12 horas após última dose de ciclofosfamida).

Vincristina: 1,4 mg/m² (máximo de 2 mg) IV no D5 e D12.

Dexametasona: 40 mg IV ou VO do D2 ao D5 e do D12 ao D15.

Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC iniciar 24 horas após término da quimioterapia.

Ciclos 2, 4, 6 e 8

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.

Metotrexato: 200 mg/m² IV no D2 por 2 horas, Seguido de 800 mg/m² IV por 22 horas.

Citarabina: 3000 mg/m² IV por 2 horas a cada 12 horas no D3 e D4 (total 4 doses).

Potencial Emetogênico: moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Pré-metotrexato (MTX), alcalinizar a urina, pH maior que 7,5 e manter neste nível até este quimioterápico ser completamente depurado.

Resgate do MTX com folinato de cálcio: iniciar 12 horas após o término da infusão: folinato de cálcio 50 mg, seguido de 15 mg VO a cada 6h por 8 doses. Nível sérico de metotrexato deve ser checado 24 e 48 horas após o fim da infusão e doses do folinato de cálcio devem ser aumentadas para 100 mg IV a cada 3 horas se o nível sérico do MTX superar o valor de 1 µmol/L ou 0,1 µmol/L em 24 e 48 horas, respectivamente.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia e continuada por 48 horas até o término da infusão.

Romaguera J E, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. J Clin Oncol 23:7013-2005.

3. CHOP + Rituximabe

Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D15.

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Lenz G, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Signifi cantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term Outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005;23:1984.

4. FCM + Rituximabe

Fludarabina: 25 mg/m² IV por 30 minutos do D2 ao D4.
Ciclofosfamida: 200 mg/m² IV por 4 horas do D2 ao D4.
Mitoxantrona: 8 mg/m² IV por 30 minutos no D2.
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Sulfametoxazol: 800 mg + trimetoprima: 160 mg VO 2 vezes ao dia.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Forstpointner R, et al.The addition of rituximab to a combination of fl udarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) signifi cantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004;104:3064 – 71.

5. Protocolo Nordic Trial

5.1 Indução e Mobilização de Células Tronco:

Maxi-CHOP21 (x3) alternado com citarabina altas doses (x3), sendo os ciclos realizados num intervalo de 3 semanas + rituximabe.

5.1.1 Maxi-CHOP21

Ciclofosfamida: 1200 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 75 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 2 mg total IV no D1.
Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.

5.1.2 Citarabina Altas Doses

Citarabina: 3000 mg/m² IV em 3 horas, a cada 12 horas, no total de 4 doses.
Pacientes > 60 anos, administrar citarabina na dose de 2000 mg/m².

5.1.3 Rituximabe

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1 dos ciclos 2, 3, 4 e 5, também no D1 e D9 do ciclo 6 (*purging in* vivo), no total de 6 doses.

5.2 Consolidação:

Para o caso de atraso na unidade de transplante, é permitido administrar 1 ciclo extra com Maxi-CHOP21, citarabina altas doses, ou ambos.

5.3 Terapia Alta Dose:

Após uma coleta suficiente de células tronco de no mínimo 2 x 10^6 células CD34+/kg, iniciar BEAM ou BEAC 1 - 2 semanas depois. Em seguida, efetuar infusão das células tronco.

5.3.1 BEAM

Carmustina: 300 mg/m² IV no D1.

Etoposídeo: 100 mg/m² IV, 2 vezes ao dia, do D2 ao D5.
Citarabina: 400 mg/m² IV do D2 ao D5.
Melfalano: 140 mg/m² IV no D6.

5.3.2 BEAC
Carmustina: 300 mg/m² IV no D1.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV, 2 vezes ao dia, do D2 ao D5.
Citarabina: 400 mg/m² IV do D2 ao D5.
Ciclofosfamida: 1,5 g/m² IV do D2 ao D5.
Se nessa fase o tratamento for postergado por razões de logística, uma terapia adicional com 1 ou 2 ciclos de R-Maxi-CHOP ou R-citarabina é permitida.

5.4 Terapia Profilática para o caso de Relapso Molecular

5.4.1 Rituximabe
Rituximabe: 375 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas.
No acompanhamento, pacientes que se tornarem PCR-positivos na medula óssea ou sangue sem sinais clínicos de recaída podem ser submetidos à terapia com rituximabe para prevenir recaída clínica.
Potencial Emetogênico: alto (Maxi-CHOP, BEAM e BEAC), moderado (citarabina altas doses) e mínimo (rituximabe).
Potencial Anafilático: moderado para rituximabe.

Geisler CH, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008; 112(7): 2687-2693.

6. Lenalidomida + Rituximabe
Lenalidomida: 20 mg VO do D1 ao D21.
Rituximabe: 375 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

M. Wang, et al. A phase I/II study of lenalidomide (Len) in combination with rituximab (R) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) with early evidence of effi cacy. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007;25(18):8030.

11. LINFOMA DE BURKITT

1. Protocolo Magrath (Linfoma de Burkitt)
Ciclofosfamida: 1200 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 40 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1 (dose máxima 2 mg).
Prednisona: 40 mg/m² VO do D1 ao D5.
Metotrexato: 300 mg/m² IV no D10, por 60 minutos, então 60 mg/m² IV no D10 e D11, em 41 horas.
Resgate com folinato de cálcio: 15 mg/m² IV a cada 6 horas por 8 doses, começando 24 horas após metotrexato no D12.
Citarabina intratecal: 30 mg/m² IT no D7, ciclo 1 apenas 45 mg/m² IT no D7, e nos ciclos subsequentes.

Metotrexato intratecal: 12,5 mg IT no D10, todos os ciclos.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Megrath I, et al. As effective therapy for both undifferentiated lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. Blood 1984;63:1102-1111.

2. R CODOX-M / IVAC (alternar regimes A e B por 2 vezes, total 4 ciclos)

Regime A (CODOX-M)
Rituximabe: 375 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Ciclofosfamida: 800 mg/m² IV no D1 e 200 mg/m² IV do D2 ao D5.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 2 mg IV bôlus no D1 e D8.
Metotrexato: 3000 mg/m² IV em 24h no D8.
Folinato de cálcio: 192 mg/m² IV, começando 36 horas após o início da infusão do metotrexato, e 12 mg/m² IV a cada 6 horas até o metotrexato atingir nível sérico < 50 nM.
Potencial Emetogênico: moderado.

Regime B (IVAC)
Rituximabe: 375 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Ifosfamida: 1500 mg/m² IV do D1 ao D5.
Etoposídeo: 60 mg/m² IV do D1 ao D5.
Citarabina: 2000 mg/m² IV a cada 12 horas no D1 e D2 (total de 4 doses).
Metotrexato: 12 mg IT no D5.
Potencial Emetogênico: moderado.
Profilaxia do Sistema Nervoso Central
Citarabina: 70 mg IT no D1 e D3.
Metotrexato: 12 mg IT no D15.
Tratamento de Linfoma de Burkit com apresentação em SNC.
Durante os primeiros 2 ciclos:
Regime A: citarabina IT no D5 e metotrexato IT no D17.
Regime B: citarabina IT no D7 e D9.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia e continuada por 48 horas até o término da infusão.

Magrath I et al. Adults and Children With Small Non-Cleaved-Cell Lymphoma Have a Similar Excellent Outcome When Treated With the Same Chemotherapy Regimen. J Clin Oncol 1996;14:925.
Corazzelli G, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifi able' highly aggressive B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2012;156(2):234-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08947.x. Epub 2011 Nov 21

3. Rituximabe + Hyper CVAD

Ciclos 1,3, 5 e 7
Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV por 3 horas de 12/12h do D2 ao D4.
Doxorrubicina: 12,7 mg/m² IV em 24 horas contínuo do D5 ao D7, iniciada 12 horas após ultima dose de ciclofosfamida.
Vincristina: 1,4 mg/m² (máximo de 2 mg) IV 12 horas após a última dose de ciclofosfamida e repetida no D12 do ciclo.
Dexametasona: 40 mg IV ou VO do D2 ao D5 e do D12 ao D15.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Nota: 1 hora antes da admnistração de ciclofosfamida deve ser iniciado mesna 600 mg/m² IV por 24 horas do D2 ao D4 e completada 12 horas após a ultima dose de ciclofosfamida.

Profilaticamente deve-se utilizar filgrastim 5 mcg/kg SC, valaciclovir 500 mg VO, fluconazol 100 mg VO e levofloxacino 500 mg VO. Todos administrados diariamente por 10 dias, iniciando 24 a 36 horas após o fim da infusão de doxorrubicina.

Ciclos 2,4,6 e 8

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.

Metotrexato: 200 mg/m² IV no D2 por 2 horas, Seguido de 800 mg/m² IV por 22 horas.

Citarabina: 3000 mg/m² IV por 2 horas a cada 12 horas no D3 e D4.

Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Nota: antes do início do metotrexato, a urina deve ser alcalinizada para um pH maior que 6,8, sendo mantida neste nível até este quimioterápico ser completamente depurado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia. Deve ser iniciada no dia da infusão da citarabina e continuada por 7 dias.

Terapia de Resgate: folinato de cálcio 50 mg VO administrado como resgate do metotrexato 12 horas após a infusão deste, seguido de 15 mg VO a cada 6 horas por 8 doses.

Nível sérico de metotrexato deve ser checado 24 e 48 horas após o fim da infusão, e doses do folinato de cálcio devem ser aumentadas para 100 mg IV a cada 3 horas se o nível sérico do metotrexato superar o valor de 1µmol/l ou 0,1µmol/l em 24 e 48 horas, respectivamente.

Terapia de Suporte: profilaticamente deve-se utilizar filgrastim 5 mcg/kg SC, valaciclovir 500 mg VO, fluconazol 100 mg VO e levofloxacino 500 mg VO. Todos administrados diariamente por 10 dias, iniciando 24 a 36 horas após o fim da infusão de doxorrubicina.

Romaguera J E, et al. Update of the M. D.Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. Clin Lymphoma Myeloma 2007;8:S57.

12. LINFOMA PRIMÁRIO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL

1. Protocolo de Quimioterapia isolada para linfoma primário de SNC

Metotrexato: 1000 mg/m² IV no D1, D10 e D20.

Lomustina*: 40 mg/m² VO no D1.

Procarbazina*: 60 mg/m² VO do D1 ao D7.

Metilprednisolona: 120 mg/m² VO ou IV em dias alternados do D1 ao D20 e 60 mg/m² do D21 ao D45.

Metotrexato 15 mg e citarabina 40 mg IT no D1, D5, D10 e D15.

Cuidados:

Iniciar metotrexato após alcalinização de urina e pH urinária >7,5.

Resgate com folinato de cálcio 25 mg iniciar: 24 horas após o término da administração do metotrexato IV a cada 6 horas por 3 dias e 10 mg a cada 6 horas por 2 dias após o metotrexato IT ou conforme nível sérico de

metotrexato.
Dia 45 - reavaliação
Se a doença é estável ou progressiva, suspender protocolo.
Se a resposta é parcial ou completa, realizar mais 5 ciclos a cada 6 semanas.
Metotrexato: 1000 mg/m² IV no D1.
Lomustina*: 40 mg/m² VO no D1.
Procarbazina*: 60 mg/m² VO do D1 ao D7.
Metotrexato IT 15 mg e citarabina 40 mg no D1.
Resgate com folinato de cálcio: iniciar 24 horas após o término da infusão do metotrexato IV, folinato de cálcio 25 mg VO a cada 6 horas por 3 dias. Após o metotrexato IT iniciar folinato de cálcio 10 mg a cada 6 horas por 2 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
* A dose de procarbazina e lomustina pode ser alterada por temodal na dose de 100 mg/m² por 5 dias.
* JCO 2010; 28:4601 - 4608.

Hoang-Xuan et al. Chemotherapy alone as inicial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study of the european organization for research and treatmnet of câncer brain tumor group. J Clin Oncol, 2003;21:2726-2731.

2. Protocolo Abrey

Metotrexato: 3500 mg/m² IV acima de 2 horas a cada duas semanas por 5 doses.
Metotrexato Intratecal: 12 mg IT semanalmente a cada duas semanas após metotrexato IV.
Folinato de Cálcio: 10 mg IV a cada 6 horas por 12 doses, começando 24 horas após metotrexato IV 10 mg a cada 12 horas por 8 doses, começando 24 horas após metotrexato IT.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV a cada duas semanas, juntamente com metotrexato IV.
Procarbazina: 100 mg/m²/dia VO por 7 dias no 1°, 3° e 5° ciclo de metotrexato IV.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Obs.: Uma vez que a quimioterapia é finalizada, a radioterapia do cérebro é realizada na dose total de 45 cGy.

Abrey LE, et al.Treatment for primary CNS lymphoma; the next step. J Clin Oncol 2002;18:3144-3150.

13. LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO

1. CHOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,2 mg/m² IV no D1.
Prednisona: 40 mg/m²/dia VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.

Avilés A, et al. Results of a phase III clinical trial: CHOP versus CMED in peripheral T-cell lymphoma unspecifi ed. Med Oncol. 2008;25(3):360-4.

2. CMED

Ciclofosfamida: 2000 mg/m² IV no D1.
Metotrexato: 300 mg/m² IV no D1 seguido dentro de 24 horas por folinato de

cálcio (resgate): 15 mg IV a cada 6 horas no total de 12 doses.
Etoposídeo: 400 mg/m² IV no D1 e D2.
Dexametasona: 20 mg/m² VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Avilés A, et al. Results of a phase III clinical trial: CHOP versus CMED in peripheral T-cell lymphoma unspecifi ed. Med Oncol. 2008;25(3):360-4.

3. HyperCVAD

Ciclos 1, 3, 5 e 7
Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3.
Mesna: 600 mg/m²/dia IV infusão contínua do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.
Doxorrubicina: 25 mg/m²/dia IV contínuo no D4 e D5.
Vincristina: 1,4 mg/m² (máximo 2 mg/dia) IV no D4 e no D11.
Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4 e do D11 ao D14.
Ciclos 2, 4, 6 e 8
Metotrexato: 200 mg/m² IV no D1 por 2 horas, seguido de 800 mg/m² IV por 22 horas.
Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas, 24 horas após o metotrexato.
Citarabina: 3000 mg/m² IV por 2 horas a cada 12 horas no D2 e D3.
Administrar ciclos a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia. Deve ser iniciada no dia da infusão da citarabina e continuada por 7 dias.
Escalón MP, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer. 2005;103(10):2091-8.

4. mIVAC

Ifosfamida: 1500 mg/m² IV em 60 minutos do D1 ao D5.
Mesna: 300 mg/m² IV bôlus nas 0h, 4h e 8h depois da ifosfamida.
Citarabina: 2000 mg/m² IV 2 vezes ao dia, em 60 minutos no D1 a D2.
Etoposídeo: 60 mg/m² IV em 60 minutos do D1 ao D5.
Repetir a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Pereira J, et al. Modifi ed Magrath IVAC regimen as second-line therapy for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: The experience of a single center in Brazil. Leukemia Research, 2006;30:681–685.

5. CHOEP

Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 2 mg IV no D1.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D3.
Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Pfreundschuh M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the

treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood, 2004;104(3):626-633.

14. LINFOMA DE CÉLULAS T/NK

1. Asparaginase + Metotrexato + Dexametasona (AspaMetDex)

L-asparaginase*: 6000 UI/m² IM** no D2, D4, D6 e D8.
Metotrexato: 3 g/m² no D1.
Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Recomendações: para pacientes com idade acima de 70 anos, considerar redução de dose para metotrexato e dexametasona em 2 g/m² e 20 mg por 4 dias, respectivamente.
* Para o caso de hipersensibilidade à asparaginase de *E. coli,* administrar erwinia asparaginase 20.000 UI/m², mesmo esquema.
** Exceto quando contraindicado.

Jaccard A, et al. Effi cacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood, february 2011;117(6):1834-1839.

2. SMILE

Dexametasona: 40 mg IV do D2 ao D4.
Metotrexato: 2 g/m² IV em 6 horas no D1.
Ifosfamida: 1,5 g/m² IV do D2 ao D4.
Mesna: 300 mg/m² IV simultânea à Ifosfamida e 4 e 8 horas depois L-asparaginase: 6000 UI/m² IV no D8, D10, D12, D14, D16, D18 e D20.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D2 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Iniciar folinato de cálcio 30 horas após o início do metotrexato.
Potencial Emetogênico: moderado.

Yamaguchi M, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Cancer Sci. 2008;99(5):1016.

15. LEUCEMIA-LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

1. CHOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,2 mg/m² IV no D1.
Prednisona: 40 mg/m²/dia VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas guideline. Version 01.2012. Page 108.

2. EPOCH

Etoposídeo: 50 mg/m²/dia IV contínuo 96 horas do D1 ao D4.
Vincristina: 0,4 mg/m²/dia IV contínuo 96 horas do D1 ao D4.
Doxorrubicina: 10 mg/m²/dia IV contínuo 96 horas do D1 ao D4.
Prednisona: 60 mg/m²/dia VO do D1 ao D5.
Ciclofosfamida: 750 mg/m² em 30 minutos no D5.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas guideline. Version 01.2012. Page 108

3. HyperCVAD alternado com MTX + Citarabina Altas Doses

Ciclos 1, 3, 5 e 7:
Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3.
Mesna: 600 mg/m² IV infusão contínua do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.
Vincristina: 2 mg IV nos D4 e D11.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D4.
Dexametasona: 40 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D11 ao D14.
Ciclos 2, 4, 6 e 8:
Metotrexato: 200 mg/m² IV em 2 horas, seguido de 800 mg/m² IV em 24 horas no D1.
Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas por 8 doses, começando 24 horas após o término da infusão de metotrexato.
Citarabina: 3000 mg/m² IV em 2 horas a cada 12 horas por 4 doses no D2 e D3.
Metilpredisolona: 50 mg IV 2 vezes ao dia no D1 e D3.
Profilaxia de conjuntivite por citarabina.
Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas guideline. Version 01.2012. Page 108.

4. IFN + Zidovudina

Zidovudina: 200 mg VO 5 vezes ao dia (a cada 4 horas enquanto paciente estiver acordado, totalizando 1000 mg/dia).
Alfa interferona: 5 MUI/dia SC. Dose pode ser escalonada para 10 MUI uma semana depois se a resposta do paciente for aceitável.
Potencial Emetogênico: baixo a moderado.

Gill PS, et al. Treatment of adult t-cell leukemia-lymphoma with a combination of Interferon alfa and zidovudine. N Engl J Med 1995; 332:1744-1748

16. MIELOMA MÚLTIPLO

1. Talidomida + Dexametasona (Thal/Dex)

Talidomida: 50 mg/dia VO do D1 ao D15 e 100 mg/dia do D16 ao D28 no ciclo 1.
Talidomida: 200 mg/dia VO a partir do ciclo 2.
Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao

D20 (ciclo 1 - 4).
Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D5, a partir do ciclo 5.
Repetir o ciclo a cada de 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Rajkumar SV, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol 2008;26:2171-2177.

2. Bortezomibe + Dexametasona (Vel/Dex)

Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV bôlus no D1, D4, D8 e D11.
Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4 nos ciclos 1, 2, 3 e 4.
Dexametasona 40 mg/dia VO do D1 ao D4 e do D9 ao D12 nos ciclos 1 e 2.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Harousseau J L, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. J Clin Oncol, 2010;28:4621-4629.

3. Bortezomibe + Doxorrubicina + Dexametasona (PAD)

Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV bôlus no D1, D4, D8 e D11.
Doxorrubicina: 9 mg/m² IV em 60 minutos do D1 ao D4.
Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4 para todos os ciclos; do D8 ao D11 e do D15 ao D18 somente para o ciclo 1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Oakervee HR et al. Bortezomib (Velcade™) in the Treatment of Multiple Myeloma. BR J Haematol. 2005;129:755-62

4. Lenalidomida + Dexametasona

Lenalidomida: 25 mg/dia VO do D1 ao D21.
Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao D20 (ciclos 1 - 4) e somente do D1 ao D4 para os ciclos subsequentes.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Harousseau J L, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma Haematologica, 2010;95(10):1738-1744.

5. MP

Melfalano: 4 mg/m² VO do D1 ao D7.
Prednisona: 40 mg/m² VO do D1 ao D7.
Repetir o ciclo a cada 4 semanas no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Palumbo A, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet 2006;367:825–31.

6. MPT

Melfalano: 4 mg/m² VO do D1 ao D7.

Prednisona: 40 mg/m² VO do D1 ao D7.
Talidomida: 100 mg/dia VO do D1 ao D28.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.
Manutenção: talidomida 100 mg VO/dia
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Palumbo, A et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. Lancet 2006; 367: 825-3.

7. VMP

Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV no D1, D4, D8, D11, D22, D25, D29 e D32 (ciclos 1 - 4) e no D1, D8, D22 e D29 (ciclos 5 - 9).
Melfalano: 9 mg/m² VO do D1 ao D4.
Prednisona: 60 mg/m² VO do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas no total de 9 ciclos.
ou
Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV no D1, D8, D15 e D22 durante ciclos 1 a 9.
Melfalano: 9 mg/m² VO do D1 ao D4.
Prednisona: 60 mg/m² VO do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 5 semanas no total de 9 ciclos.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

San Miguel, JF et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. N Engl J Med 2008; 359:906-917.
Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by Maintenance with Bortezomib-Thalidomide Compared with Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: a Randomized Controlled Trial. J Clin OPncol 2010;28:5101-5109.

8. VMPT

Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV no D1, D8, D15 e D22.
Melfalano: 9 mg/m² VO do D1 ao D4.
Prednisona: 60 mg/m² VO do D1 ao D4.
Talidomida: 50 mg VO do D1 ao D35.
Repetir o ciclo a cada 5 semanas no total de 9 ciclos.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

A. P. Palumbo, et al. A phase III study of VMPT versus VMP in newly diagnosed elderly myeloma patients. J Clin Oncol 2009;27:15 (suppl; abstr 8515).

9. CVD

Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV em bôlus no D1, D4, D8 e D11.
Dexametasona: 40 mg/dia VO no D1 e D2, D4 e D5, D8 e D9, D11 e D12.
Ciclofosfamida: 500 mg/dia VO nos D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total máximo de 9 ciclos.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Davies, FE et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). Haematologica 2007;92:1149-1150.

10. Cybord

1ª cohort
Bortezomibe: 1,3 mg/m² IV em bôlus no D1, D4, D8 e D11.

Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao D20.
Ciclofosfamida: 300 mg/m²/dia VO nos D1, D8, D15 e D22.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
2ª cohort
Bortezomibe: 1,5 mg/m² IV em bôlus no D1, D8, D15 e D22.
Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao D20 para os ciclos 1 e 2 e semanalmente nos ciclos 3 e 4.
Ciclofosfamida: 300 mg/m²/dia VO nos D1, D8, D15 e D22.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Reeder et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. Leukemia (2009) 23, 1337–1341
Craig B. Reeder, et al.Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. Blood, Apr 2010; 115: 3416 – 3417

17. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

1. Rituximabe

Rituximabe: 375 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas consecutivas.
Repetir o ciclo depois de três meses do término do primeiro se o paciente não apresentar evidência de progressão da doença.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.

Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20(9):2327.

2. Bortezomibe + Rituximabe

Bortezomibe: 1,6 mg/m² IV semanalmente no D1, D8, D15.
Rituximabe: 375 mg/m² IV semanalmente no ciclo 1 e 4.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.

Ghobria I M,I et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. American Journal of Hematology. 2010;85:670–674.

3. Bendamustina + Rituximabe

Rituximabe: 375 mg/m²/dia IV no D1.
Bendamustina: 90 mg/m²/dia IV em 30 minutos no D1 e D2.
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: moderado.

Rummel M J, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profi le in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clinl Oncol2005;23(15):3383-3389.

4. Dexametasona + Ciclofosfamida + Rituximabe

Dexametasona: 20 mg IV seguido de:

Rituximabe: 375 mg/m² IV no D1.
Ciclofosfamida: 100 mg/m² VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D5 (total de 1000 mg/m²).
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 meses.
Potencial Emetogênico: baixo.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Dimopoulos MA, et al Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007;25:3344-3349.

5. RF

Rituximabe: 375 mg/m² IV semanalmente nas semanas 1 a 4, 17, 18, 30 e 31 (total de 8 infusões).
Fludarabina: 25 mg/m²/dia IV por 5 dias nas semanas 5, 9, 13, 19, 23 e 27.
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado.

Treon SP, et al. Long-term outcomes to fl udarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009;113(16):3673.

18. LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS

1. Cladribina

Tratamento padrão:
Cladribina: 0,1 mg/kg/dia IV infusão contínua por 7 dias (ciclo único).
Opções do uso de cladribina:
a. 0,14 mg/kg/dia IV, infundir em 2 horas por 5 dias.
b. 0,14 mg/kg IV, infundir em 2 horas 1x/semana.
c. 0,14 mg/kg SC, uma vez por semana.
Avaliar associação de rituximabe 375 mg/m², IV na HCL variante
Potencial Emetogênico: mínimo.
Potencial Anafilático: moderado com rituximabe.

Saven A, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998;92:1918-26.
Lauria F, et al. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. Haematologica. 1999;84(1):22–25.
Golomb H M, et al. Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years. J Clin Oncol. 2008;26(16):2607–2609.
Robak T, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: fi nal report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood. 2007;109(9):3672–3675.
Juliusson G, Lilieet al. Purine analogues: rationale for development, mechanisms of action, and pharmacokinetics in hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2006;20(5):1087–1097.
Zinzani PL, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica. 2004;89(3):309–313.
Zenhausern R, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma. 2009:1–11.

2. Pentostatina

Pentostatina: 4 mg/m² IV bôlus no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Se paciente alcançar resposta completa antes de 6 meses, administrar 2 doses adicionais de pentostatina com 14 dias de intervalo. Se paciente com resposta parcial, tratar por mais 6 meses ou até resposta completa ou progressão.
Potencial Emetogênico: baixo.

Flinn IW, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. Blood. 2000;96(9):2981.

IX. OUTROS TUMORES

1. CÂNCER DE ORIGEM INDETERMINADA

1.1 Adenocarcinoma

1. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV em 20 - 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Briasoulis, E, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Helenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101-3107.

2. Paclitaxel + Carboplatina + Etoposídeo

Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Carboplatina: AUC de 6, IV em 20 - 30 minutos no D1.
Etoposídeo: 50 mg alternando com 100 mg VO do D1 ao D10.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Potencial Anafilático: alto.

Greco FA, et al. One-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol. 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-101-S19-105.

3. Etoposídeo + Cisplatina (EP)

Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D5.
Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto com cisplatina e baixo com etoposídeo.

Hainsworth JD, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol. 1992;10(6):912.

4. PEB

Cisplatina: 20 mg/m² IV do D1 ao D5.
Etoposídeo: 100 mg/m² IV do D1 ao D5.
Bleomicina: 30 UI IV no D1, D8 e D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto. Mínimo quando bleomicina.

Hainsworth JD, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol. 1992;10(6):912.

5. Docetaxel + Carboplatina
Docetaxel: 65 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Carboplatina: AUC 6, IV em 20 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: baixo.

Greco F, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Annals of Oncology 2000;11:211-215.

6. Docetaxel + Cisplatina
Docetaxel: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Greco F, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Annals of Oncology 2000;11:211-215.

7. Gencitabina + Cisplatina
Gencitabina: 1250 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8.
Cisplatina: 100 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Culine S, et al. Cisplatin in Combination With Either Gemcitabine or Irinotecan in Carcinomas of Unknown Primary Site: Results of a Randomized Phase II Study-Trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01) J Clin Oncol 2003;21:3479-3482.

8. Gencitabina + Docetaxel
Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8.
Docetaxel: 75 mg/m² IV em 1 hora no D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: baixo.

Poussel D, et al. Gemcitabine and Docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-126.

9. Cisplatina + Irinotecano
Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Irinotecano: 150 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Culine S, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01).J Clin Oncol. 2003;21(18):3479.

1.2 Carcinoma de células escamosas

10. Paclitaxel + Cisplatina + Fluoruracila
Paclitaxel: 175 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Cisplatina: 100 mg/m² IV em 2 horas no D2.
Fluoruracila: 500 mg/m²/dia IV contínuo do D2 ao D6.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: alto.
Hitt R, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluoruracila to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluoruracila Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer J Clin Oncol 2005;23:8636-8645.

11. Docetaxel + Cisplatina + Fluoruracila
Docetaxel: 75 mg/m² IV em 60 minutos no D1.
Cisplatina: 75 mg/m² IV no D1.
Fluoruracila: 750 mg/m²/dia infusão contínua do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.
Pointreau Y, et al; Randomized Trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5FU with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009;101(7):498-506.

12. GCP (não contemplado no NCCN)
Gencitabina: 1000 mg/m² IV em 30 minutos no D1 e D8.
Carboplatina: AUC de 5, IV em 20 - 30 minutos no D1.
Paclitaxel: 200 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Recomendações:
Deve ser seguido de paclitaxel 70 mg/m² IV a cada semana por 6 semanas com 2 semanas de descanso.
Repetir para um total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.
Greco FA, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma unknown primary site a Minie Pearl Cancer Research network study. J clin Oncol 2002:20:1651 - 1656.

2. SARCOMA DE PARTES MOLES

1. Doxorrubicina + Ifosfamida + Mesna (esquema para neoadjuvância)
Doxorrubicina: 75 mg/m²/ciclo IV em bôlus divididos entre o D1 ao D3.
Ifosfamida: 6 - 9 g/m²/ciclo IV, divididos entre D1 a D3, administrado em 3 horas.
Mesna (dose não referenciada no estudo).
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: baixo.
S. R. Grobmyer,et al. SingerDepartments of Surgery, Medicine and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; 4Department of Medicine, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA. Annals of Oncology 2004:15;166-1672.

2. Doxorrubicina + Ifosfamida + Mesna (esquema para adjuvância)
Doxorrubicina: 30 mg/m²/dia IV em bôlus no D1 e D2.
Ifosfamida: 3,75 g/m²/dia IV, no D1 e D2, em 4 horas.
Mesna: 750 mg/m² IV imediatamente antes, 4 horas e 8 horas após administração da ifosfamida.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: baixo.

Recomendações: hiperidratar com solução fisiológica IV na velocidade de 300 mL/h, iniciando 3 horas antes de cada ciclo, durante três dias de tratamento, associada à hidratação IV na velocidade de 100 mL/h após infusão da ifosfamida, durante 3 dias. Administração da QT em ambiente hospitalar.

Antman K, et al. An Intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine With or Without Ifosfamide and Mesnain Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas Journal of Clinical Oncology. 1993;11(7):1276-1285.

3. Mesna + Doxorrubicina + Ifosfamida + Dacarbazina

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV contínua do D1 ao D4.
Dacarbazina: 1 g/m² IV contínua do D1 ao D4.
Ifosfamida: 6 g/m² IV, do D1 ao D3 associada à mesna.
Mesna: 10.000 mg/m² do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.
ou
Doxorrubicina: 20 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D3.
Dacarbazina: 300 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D3.
Ifosfamida: 2500 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D3.
Mesna: 2500 mg/m²/dia IV contínua do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Antman K, et al. An Intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine With or Without Ifosfamide and Mesnain Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas Journal of Clinical Oncology. 1993;11(7):1276-1285.
Elias A, et al. Response to Mesna, Doxorubicin, Ifosfamide, and Dacarbazine in 108 Patients with Metastatic or Unresectable Sacroma and No Prior Chemotherapy. J Clin Oncol 1989;7:1208-1216.

4. Gencitabina

Gencitabina: 1200 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol. 2007;25(19):2755-63.

5. Gencitabina + Docetaxel

Gencitabina: 900 mg/m² IV por 90 minutos no D1 e D8.
Docetaxel: 100 mg/m² IV por 60 minutos no D8.
Utilizar estimuladores de colônia: filgrastim 5 mcg/kg SC diariamente por 7 a 10 dias, a ser iniciado no D9 de cada ciclo.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol. 2007;25(19):2755-63.

6. Gencitabina + Vinorelbina

Gencitabina: 800 mg/m² IV em 90 minutos no D1 e D8.

Vinorelbina: 25 mg/m² IV no D1 e D8.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.

Dileo P, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. Cancer. 2007;109(9):1863-9.

7. Ifosfamida + Epirrubicina

Ifosfamida: 1,8 g/m²/dia em 500 mL de SF, IV em 1 hora, do D1 ao D5 (dose total por ciclo de 9 g/m²).
Mesna: IV em bôlus na dose equivalente a 20% da dose de ifosfamida, a ser administrada antes, 4 horas e 8 horas após infusão de ifosfamida.
Epirrubicina: 60 mg/m²/dia IV em bôlus no D1 e D2 (dose máxima por ciclo de 120 mg/m²).
Administrar filgastrim 300 mg/dia, SC, do D8 ao D15.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 5 ciclos.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: baixo.

Frustaci S, et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. J Clin Oncol. 2001;19(5):1238-1247.

8. Doxorrubicina + Dacarbazina

Doxorrubicina: 60 mg/m² IV contínua do D1 ao D4.
Dacarbazina: 1 g/m² IV contínua do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 21 dias para um total de 4 ciclos, com novo ciclo apenas em caso de leucócitos superiores a 3.000/µL e plaquetas acima de 100 mil/µL.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Antman K, etal. An Intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine With or Without Ifosfamide and Mesnain Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas Journal of Clinical Oncology. 1993;11(7):1276-1285.

9. CYVADIC - Ciclofosfamida + Vincristina + Doxorrubicina + Dacarbazina

Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,4 mg/m² IV no D1.
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Dacarbazina: 400 mg/m² do D1 ao D3.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
ou
Ciclofosfamida: 500 mg/m² IV no D1.
Vincristina: 1,5 mg/m² IV no D1 (máximo 2 mg).
Doxorrubicina: 50 mg/m² IV no D1.
Dacarbazina: 750 mg/m² IV em 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Bramwell V, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1994;12(6):1137-49.
Santoro A, et al. Doxorubicin Versus CYVADIC Versus Doxorubicin Plus Ifosfamide in First-Line Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 1995;13:1537-1545

10. VAC/IE-Vincristina + Doxorrubicina + Ciclofosfamida

alternados com Ifosfamida e Etoposídeo

Ciclo A:

Vincristina: 2 mg/m² IV no D1 (dose máxima de 2 mg).

Doxorrubicina: 75 mg/m² IV, em infusão rápida no D1.

Ciclofosfamida: 1200 mg/m² no D1, seguida de mesna (dose não especificada).

A dose cumulativa máxima de doxorrubicina é de 375 mg/m². Uma vez atingida, deve-se substituir a doxorrubicina por dactinomicina 1,25 mg/m² IV no D1 iniciada no ciclo 11.

Ciclo B:

Ifosfamida: 1,8 g/m²/dia, IV do D1 ao D5 (concomitantemente à mesna).

Etoposídeo: 100 mg/m²/dia IV do D1 ao D5.

Alternar os ciclos A e B a cada 3 semanas, por um total de 17 ciclos. Duração estimada da QT: 49 semanas.

Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: baixo.

Grier H E, et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. N Engl J Med 2003;348;694.

11. Ifosfamida + Etoposídeo

Etoposídeo: 100 mg/m²/dia, IV do D1 ao D5 em 2 horas, seguido imediatamente pela ifosfamida.

Ifosfamida: 1,8 g/m²/dia, IV do D1 ao D5 em 2 horas (administrada concomitantemente à mesna).

Mesna: 60% da dose da ifosfamida.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 5 ciclos.

Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: baixo.

Miser JS, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide-a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 2004;22(14):2873-6.

12. VAC - Vincristina + Dactinomicina + Ciclofosfamida

Duração de 1 ano:

Vincristina: 1,5 mg/m² (máximo de 2 mg) IV nas semanas 0 - 8, 12 - 20, 24 - 32, 36 - 44.

Dactinomicina: 0,045 mg/kg (máximo de 2,5 mg) IV no D1 a cada 21 dias nas semanas de 0 - 45.

Ciclofosfamida: 1.200 mg/m² IV no D1 concomitantemente à mesna a cada 21 dias nas semanas 0 - 42.

Obs.: omitir dose de dactomicina na semana 6 para paciente começando radioterapia na semana 3; na semana 15 e 18 para pacientes começando radioterapia na semana 12; na semana 30 e 33 para paciente começando radioterapia na semana 28.

Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: baixo.

Raney RB, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2011;29(10):1312-8.

13. Doxorrubicina Lipossomal

Doxorrubicina lipossomal: 50 mg/m² IV em 1 hora a cada 28 dias.

Potencial Emetogênico: baixo.

Potencial Anafilático: baixo.

I.Judson et al. Randomised Phase II Trial of pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissuea sarcoma. European Journal of Cancer 2001;37:870-877

14. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO 1 vez ao dia, podendo aumentar a dose para 2 vezes ao dia, contínuo.

Potencial Emetogênico: baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Jaap Verweij, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 2004;364:1127–134.

15. Sunitinibe

Sunitinibe: 50 mg por dia VO durante 4 semanas a cada 6 semanas.

Potencial Emetogênico: baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

George D Demetri, et al. Effi cacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1329–38

16. Pazopanibe

Pazopanibe: 800 mg/dia VO.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Graaf V D,et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA10002)

2.1. Leiomiosarcoma

17. Trabectedina

Trabectedina: 1,5 mg/m² IV infusão contínua (via acesso venoso central).

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Trabectedina: 0,58 mg/m² IV em 3 horas (via acesso venoso central), semanalmente durante 3 semanas.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Potencial Emetogênico: moderado.

Demetri GD, et al. Effi cacy and Safety of Trabectedin in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules. J Clin Oncol 2009;27:4188.

Sessa C, et al. Trabectedin for Women With Ovarian Carcinoma After Treatment With Platinum and Taxanes Fails. J Clin Oncol 2005;23:1867-1874.

2.2. Sarcoma de Kaposi

18. Daunorrubicina Lipossomal

Daunorrubicina Lipossomal: 40 mg/m² IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

Potencial Emetogênico: baixo.

Potencial Anafilático: baixo.

Gill PS, et al. Randomizes phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS- related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1996;14:2353-2364.

19. Doxorrubicina Lipossomal Peguilada

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 20 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: baixo.
Northfelt DW, et al. Effi cacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS relates Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:653-659.

20. Paclitaxel

Paclitaxel: 100 mg/m² IV em 3 horas no D1.
Repetir o ciclo a cada 14 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Potencial Anafilático: baixo.
Gill PS, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. Cancer 2002;95:147-154.

2.3 Tumor Desmoide

21. Tamoxifeno + Sulindaco

Tamoxifeno: 120 mg/dia VO diariamente.
Sulindaco: 300 mg/dia VO diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Hansmann A, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. Cancer. 2004;100(3):612-20.

22. Doxorrubicina + Dacarbazina (DTIC)

Doxorrubicina: 20 mg/m² IV.
Dacarbazina: 150 mg/m² IV do D1 ao D4.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Gega M, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. J Clin Oncol. 2006;24(1):102-5.

23. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Mace J, et al. Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. Cancer. 2002;95(11):2373.

24. Doxorrubicina Lipossomal

Doxorrubicina Lipossomal: 50 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: baixo.
Constantinidou A,et al. Treatment of aggressive fibromatosis with pegylated liposomal doxorubicin: The Royal Marsden Hospital experience. J Clin Oncol 2009;27:15s(suppl; abstr 10519).

25. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg/dia VO, diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Gounder MM, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res. 2011;17(12):4082.

2.4. Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST)

26. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg/dia VO até a progressão da doença.
Aumentar a dose para 600 mg/dia se não obtiver resposta.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer; phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-1317.

27. Sunitibe

Sunitibe: 50 mg/dia VO por 4 semanas.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Demetri GD, et al. Improved survival and sustained clinical benefi t with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase II trial. Proc GI ASCO 2006, abstract 8.

3. TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

1. Denosumabe

Denosumabe: 120 mg SC no D1.
Obs.: dose carregada nos D8 e D15 do primeiro mês.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Thomas D, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2010;11(3):275.

4. CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS BEM DIFERENCIADOS (CARCINOIDE)

1. Fluoruracila + Estreptozocina + Doxorrubicina

Fluoruracila: 400 mg/m² IV em bôlus do D1 ao D5.
Estreptozocina: 400 mg/m² IV em bôlus do D1 ao D5.
Doxorrubicina: 40 mg/m² IV em bôlus no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Kouvaraki M A, et al. Fluoruracila, Doxorubicin, and Streptozocin in the Treatment of Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas. J Clin Oncol 2004;22:4762-4771.

2. Fluoruracila + Estreptozocina

Fluoruracila: 400 mg/m²/dia IV bôlus do D1 ao D5.
Estreptozocina: 500 mg/m²/dia IV em 30 - 60 minutos do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Moertel CG, et al. Strptozocin-doxorubicin, spreptozocin-fl uoruracila, or chlorozotocin the treatment of advanced islet-ceel cardioma. N Engl I Med 1992;326:519-526.

3. Fluoruracila + Doxorrubicina

Fluoruracila: 400 mg/m² por dia, IV em bôlus do D1 ao D5.
Doxorrubicina: 40 mg/m² (25 mg/m² se icterícia) IV em bôlus no D1.
Repetir esquema a cada 5 semanas.
Recomendação: o primeiro ciclo teve dose reduzida em 50% se 5 - HIAA na urina de 24 horas era 150 mg para prevenir crise carcinoide.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: baixo.

Sun W, et al. Phase II/III Study of Doxorubicin With Fluoruracila Compared With Streptozocin With Fluoruracila or Dacarbazine in the Treatment of Advanced Carcinoid Tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol 2005;23:4897-4904.

4. Dacarbazina (DTIC)

Dacarbazina: 250 mg/m² por dia IV em bôlus do D1 ao D5.
Repetir o esquema a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.
Recomendação: o primeiro ciclo teve dose reduzida em 50% se 5 - HIAA na urina de 24 horas era 150 mg para prevenir crise carcinoide.

Sun W, et al. Phase II/III Study of Doxorubicin With Fluoruracila Compared With Streptozocin With Fluoruracila or Dacarbazine in the Treatment of Advanced Carcinoid Tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol 2005;23:4897-4904.

5. Doxorrubicina + Estreptozocina

Doxorrubicina: 50 mg/m² IV 15 - 60 minutos no D1 e D22.
Estreptozocina: 500 mg/m²/dia IV em 30 - 60 minutos do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 6 semanas.
Potencial Emetogênico: alto.
Potencial Anafilático: baixo.

Moertel CG, et al. Streptozocin-doxorubicin, spreptozocin-fl uoruracila, or chlorozotocin the treatment of advanced islet-ceel cardioma. N Engl I Med 1992;326:519-526.

6. Cisplatina + Etoposídeo

Cisplatina: 45 mg/m²/dia IV contínuo no D2 e D3.
Etoposídeo: 130 mg/m²/dia IV contínuo do D1 ao D3.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto e baixo quando etoposídeo.
Potencial Anafilático: baixo.

Moertel CG, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer 1991;68:227-232.

7. Octreotida

Acetato de octreotida: 150 - 250 mcg SC a cada 8 horas.
Continuar até a progressão da doença.

Saltz L, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. Cancer 1993;72:24-8.

8. Octreotida Intramuscular (Sandostatin LAR Depot)

Acetato de octreotida (Sandostatin LAR Depot): 20 mg, IM 1 vez por mês.
Potencial Emetogênico: baixo.

Potencial Anafilático: baixo.

Recomendação: pacientes com síndrome carcinoide e que iniciarão acetato de octreotida deverão receber por 2 semanas, antes do início do tratamento, octreotida SC 8/8 horas 0,3 a 0,9 mg/dia e manter o tratamento por mais 2 semanas na dose previamente estabelecida (controle dos sintomas).

Rubin J, et al. Octreotide Acetate Long-Acting Formulation Versus Open-Label Subcutaneous Octreotide Acetate in Malignant Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol 1999;17:600-606.

Rinke A, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009

9. Bevacizumabe + Octreotida + PEG Interferon

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes no D1.

Acetato de octreotida (Sandostatin LAR depot): dose usada previamente (máximo de 30 mg) IM.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, por 18 semanas.

Após 18 semanas ou após progressão, acrescentar:

Alfapeginterferona 2b: 0,5 mcg/kg SC semanal.

Potencial Emetogênico: moderado.

Potencial Anafilático: baixo.

Yao J C, et al. Targeting Vascular Endothelial Growth Factor in Advanced Carcinoid Tumor: A Random Assignment Phase II Study of Depot Octreotide With Bevacizumab and Pegylated Interferon Alfa-2b J Clin Oncol 2008;26:1316-1323.

10. Everolimo (RAD 001) + Octreotida

Acetato de octreotida (Sandostatin LAR depot): 30 mg IM.

Everolimo (RAD001): 10 mg/dia VO.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Potencial Emetogênico: baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Yao J C, et al. Effi cacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low- to Intermediate-Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol 2008;26:4311-4318.

11. Sunitinibe

Sunitinibe: 50 mg VO diariamente durante 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kulke MH, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2008;26(20):3403-10.

5. MELANOMA MALIGNO

Terapia Adjuvante

1. Alfainterferona 2b em altas doses

Indução:

Alfainterona 2b: 20 MUI/m²/dia IV em 20 minutos, 5 vezes por semana, durante 4 semanas.

Consolidação/Manutenção:
Alfainterona 2b: 10 MUI/m²/dia SC, 3 vezes por semana durante 48 semanas.
Potencial Emetogênico: moderado.
Recomendação: pré-medicar com paracetamol.

Kirkwood JM, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14:7-17.
Kirkwood JM, et al. High-dose Interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol 2001;19:2370-80.
Kirkwood JM, et al. A pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High – Dose Interferon for Melanoma. Clin Cancer Res 2004;10:1670-1677.

2. Interferon Peguilado

Interferon: 6 mcg/kg/semana SC por 8 semanas, seguido de dose de manutenção 3 mcg/kg/semana SC.
Realizar o tratamento por um total de 5 anos.
Potencial Emetogênico: mínimo.

A. M. Eggermont,et al. EORTC 18991 phase III trial: Long-term adjuvant pegylated interferon- 2b (PEG-IFN) versus observation in resected stage III melanoma: Long-term results at 7.6-years follow-up. J Clin Oncol 2011:29;15(Suppl).

Doença Metastática

3. Dacarbazina (DTIC)*

Dacarbazina: 250 mg/m²/dia IV em 30 - 60 minutos do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 21 ou 28 dias.
ou
Dacarbazina: 1000 mg/m²/dia IV em 30 minutos no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
* A literatura descreve diversos regimes de tratamento com dacarbazina administrada como monoterapia em diferentes doses/periodicidade.

Middleton MR, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18:158–66.
Avril, MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004;22:1118-25.
Chapman PB, et al. Phase III multicentric randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999;17:2745-51.
Eigentler, TK et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. Lancet Oncol 2003;4:748-59.

4. Interleucina-2 (IL-2) em altas doses

Interleucina - 2:720.000 UI/kg IV em 15 minutos a cada 8 horas - máximo 12 a 15doses por ciclo (do D1 ao D4 ou do D1 ao D5).
A primeira dose do segundo curso de IL - 2 deve ser administrada 14 dias após a primeira dose do primeiro curso (ex: do D1 ao D5 e do D15 ao D19 se optado por dose máxima de 15 doses).
Repetir o ciclo a cada 6 a 12 semanas.
Potencial Emetogênico: alto.
Recomendações especiais: a toxicidade da IL - 2 resulta principalmente de uma síndrome de extravasamento capilar difuso.
Pré-tratamento:
- Excluir disfunção cardíaca, pulmonar ou renal importante através do histórico clínico.
- Não usar corticoide como parte do esquema antiemético durante a terapia

ou mesmo uso recente de corticoides (sistêmico, tópico ou inalatório). Caso positivo, atrasar o início do tratamento em 1 a 2 semanas.
- Níveis de creatinina sérica ≤1.6 mg/dL e bilirrubina sérica ≤ 2 mg/dL
- Realizar ECG e avaliar isquemia coronariana em pacientes com idade superior a 50 anos e com história familiar de coronariopatia.
- Realizar espirometria se tabagismo importante ou acometimento pulmonar importante pela neoplasia (FEV1 and FVC >65% do predito).
- Cessar o tabagismo duas semanas antes.
- Suspender medicações anti-hipertensivas.
- Iniciar acetaminofeno e protetores gástricos cerca de 8 - 12 horas antes da infusão.
- Hidratação de manutenção com fluidos endovenosos (preferencialmente cristaloides) num fluxo de 50 - 100 mL/h antes da infusão.

Durante o tratamento:

A cada 4h - sinais vitais (incluindo oximetria) e balanço hídrico.
A cada 8h - *status* mental
Diariamente - peso, hemograma, eletrólitos, função renal e hepática, TP/TTPA, creatino-kinase.
A cada ciclo - função tireoidiana, ECG e Rx de tórax

Após o tratamento:

- Manter controle de balanço hídrico rigoroso até a alta.
- Manter monitorização dos parâmetros laboratoriais até sua normalização.
- Cessar precocemente os fluidos intravenosos de manutenção, geralmente após 8 horas da infusão da IL - 2.
- Manter acetaminofeno por 16 - 24 horas após término.
- Iniciar diuréticos quando houver estabilização dos níveis pressóricos. Manter débito urinário em torno de 200 mL/h.

Informações adicionais sobre o manejo da terapia com IL - 2, como assistência às intercorrências, encontram-se disponíveis em artigo de 2001 do *Journal of Immunotherapy*.

Smith, FO et al. Treatment of metastatic melanoma using Interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. Clin Cancer Res 2008;14:5610-18.
Atkins, MB et al. High-Dose recombinant Interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol 1999; 17: 2105-16.
Schwartzentruber D J, et al. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. J Immunother 2001; 24:287-93.

5. Temozolomida

Temozolomida: 200 mg/m²/dia VO do D1 ao D5.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Middleton MR, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18:158-166.

6. Fotemustina

Indução: 100 mg/m² IV em 60 minutos, no D1, D8 e D15, com intervalo de 5 semanas.
Manutenção: 100 mg/m² IV em 60 minutos, no D1 a cada 3 semanas.
Potencial Emetogênico: mínimo.

Avril, MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004;22:1118-1125.

7. Ipilimumabe

Ipilimumabe: 3 mg/kg IV em 90 minutos.
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Hodi FS, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Enlg J Med 2010;363(8):711-723.

8. Vemurafenibe

Vemurafenibe: 960 mg VO 2 vezes ao dia.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Chapman P B, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-16.

9. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO diariamente.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Guo J, et al. Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring c-Kit Mutation or Amplification. J Clin Oncol, 2011;29:2904-2909.

10. Temozolomida + Talidomida

Temozolomida: 75 mg/m²/dia VO durante 6 semanas.
Talidomida: 200 mg/dia VO durante 6 semanas.
Repetir o ciclo a cada 8 semanas.
Potencial Emetogênico: verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Recomendações: considerar escalonamento de dose para 400 mg/dia para pacientes com idade menor que 70 anos. Pacientes com idade maior/igual a 70 anos, iniciar com dose menor de 100 mg/dia com dose escalonada para 250 mg/dia.

Hwu,WJ, et al. Phase II Study of Temozolomide Plus Thalidomide for the Treatment of Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2003;21:3351-3356.

11. Dacarbazina (DTIC) + Carmustina (BCNU) + Cisplatina (Regime Dartmouth)

Dacarbazina: 220 mg/m²/dia IV, em 30 - 60 minutos do D1 ao D3 a cada 21 dias.
Cisplatina: 25 mg/m²/dia IV, em 30 - 45 minutos do D1 ao D3 a cada 21 dias.
Carmustina: 150 mg/m² IV, em 2 - 3 horas no D1 a cada 42 dias.
Potencial Emetogênico: alto.
Recomendações: administrar doses de dacarbazina e cisplatina no mínimo 1 hora antes da infusão da carmustina.

Chapman PB, et al. Phase III multicentric randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999;17:2745-51.

12. Regime Dartmouth + Tamoxifeno

Dacarbazina: 220 mg/m²/dia IV, em 30 - 60 minutos, do D1 ao D3 a cada 21 dias.
Cisplatina: 25 mg/m²/dia IV, em 30 - 45 minutos, do D1 ao D3 a cada 21 dias.
Carmustina: 150 mg/m² IV, em 2 - 3 horas, no D1 a cada 42 dias.
Tamoxifeno: 20 mg VO, diariamente
Potencial Emetogênico: alto.
Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.
Recomendações: administrar doses de dacarbazina e cisplatina no mínimo 1 h antes da infusão da carmustina.

Creagen ET, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. J Clin Oncol 1999;17:1884-1890.

13. Ipilimumabe + Dacarbazina (DTIC)

Ipilimumabe: 10 mg/kg IV em 90 minutos nas semanas 1, 4, 7 e 10.
Dacarbazina: 850 mg/m² IV em 30 - 60 minutos nas semanas 1, 4, 7 e 10.
repetir a cada 21 dias, no total de 22 semanas.
Potencial Emetogênico: alto.

Robert C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2011;364:2517-26.

14. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 100 mg/m² em 60 minutos.
Carboplatina: AUC 2, em 30 minutos, nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias.
ou
Paclitaxel: 175 - 200 mg/m² em 3 horas.
Carboplatina: AUC 5, em 60 minutos no D1 a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: moderado.
Potencial Anafilático: alto.

Rao, RD et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-Line therapy for patients with metastatic melanoma. Cancer 2006;106:375-82.

15. Cisplatina + Vimblastina + Dacarbazina

Cisplatina: 20 mg/m² IV em 30 minutos do D1 ao D4.
Vimblastina: 1,2 mg/m² IV do D1 ao D4.
Dacarbazina: 800 mg/m² IV em 1 hora no D1.
Repetir o ciclo a cada 21 dias.
Potencial Emetogênico: alto.

Creagan ET,et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. J Clin Oncol. 1999;17(6):1884-90.

Bioquimioterapia

16. Cisplatina + Vimblastina + Dacarbazina + IL-2 + IFN 2b

Cisplatina: 20 mg/m²/dia IV, em 30 minutos, do D1 ao D4.
Vimblastina: 1,2 mg/m²/dia IV na forma de bôlus, do D1 ao D4.
Dacarbazina: 800 mg/m²/dia IV, em 1 hora, no D1 (administrar 1 hora após vimblastina).
IL-2: 9 MUI/m² IV, em 24 horas, infusão contínua do D1 ao D4 (total de 96 horas).
Alfainterferona 2b: 5 MUI/m² SC do D1 ao D5, no D8, D10 e D12.
Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC do D7 ao D16.
Repetir ciclo a cada 21 dias, com o máximo de 4 ciclos.
Potencial Emetogênico: alto.
Recomendações: ver em item de IL-2 em altas doses.

Atkins,MB, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2008; 26:5748-5754.

MEDICAMENTOS

ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

ABIRATERONA

Categoria Terapêutica: inibidor da biossíntese androgênica.
Apresentação Comercial: Zytiga® 250mg/comprimido.
Indicações: tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CRPC), previamente submetidos à quimioterapia contendo docetaxel.
Fator de Risco na Gravidez: a presença de abiraterona ou seus metabólitos é desconhecida no sêmen, entretanto o paciente deve ser orientado a usar preservativo quando na relação sexual com mulheres grávidas ou outro método contraceptivo quando com mulheres ainda em idade reprodutiva. A conduta deve ser adotada durante e após uma semana de tratamento.
Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendado.
Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.
Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.
Pré-medicação:
Considerar coadministração com corticosteroides devido ao risco de insuficiência adrenocortical e hipertensão, hipocalemia e retenção de fluidos (excesso de mineralocorticoide).
Preparo/Administração:
Administrar comprimidos de abiraterona com o estômago vazio. Não se deve consumir alimentos por até 2 horas antes e 1 hora após a administração de abiraterona. Os comprimidos devem ser engolidos íntegros com água.
Estabilidade: armazenar em TA.
Reações Adversas:
>10%
Neuromusculares e esqueléticas: inchaço e desconforto das juntas, desconforto muscular (espasmos, dor, rigidez);
Cardiovasculares: edema, rubor;
Gastrointestinal: diarreia;
Geniturinárias: infecção do trato urinário;
Respiratórias: tosse.
1% a 10%
Cardiovasculares: hipertensão, arritmia, dor e desconforto torácico, falência cardíaca;
Gastrointestinais: dispepsia;
Respiratórias: infecção do trato respiratório superior;
Renais: noctúria, frequência urinária.
<1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)
Insuficiência adrenal.
Interações Medicamentosas:
Abiraterona é inibidor da CYP2D6. A coadministração de substratos da CYP2D6 de estreito índice terapêutico deve ser evitada (p. ex. tioridazina). Evitar uso concomitante ao dextrometorfano (substrato da CYP2D6) devido ao aumento da concentração e efeito de seu ativo.
Caso as alternativas de tratamento não possam ser consideradas, utilizar com cautela e considerar uma redução de dose dos substratos administrados concomitantemente à abiraterona.
A abiraterona é metabolizada pela CYP3A4. Terapia com inibidores fortes da CYP3A4 (p.ex. cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir e voriconazol) e indutores fortes da CYP3A4 (p.ex. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina,

rifapentina e fenobarbital) não foram avaliados, mas devem ser evitados ou administrados com cautela.

Ajuste de Dose em Toxicidade:

Cardíaca:

Tratar com cautela paciente cuja condição médica predisponha à hipertensão, hipocalemia ou retenção fluida (p. ex. falência cardíaca, infarto recente do miocárdio ou arritmia ventricular).

Não foi estudada a segurança de abiraterona em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda <50% ou NYHA Classe III ou IV de falência cardíaca (critério de exclusão nos ensaios clínicos; ver monitorização).

Adrenocortical:

Ter cautela quando em pacientes recebendo abiraterona combinada à prednisona, seguido de interrupção de esteroides diários e/ou concomitante infecção ou estresse (ver monitorização).

Doses elevadas de corticosteroides podem ser indicadas antes, durante e após situações de estresse.

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

A exposição sistêmica à abiraterona não aumentou quando em pacientes com estágio final de doença renal (ERSD) submetidos ao esquema de hemodiálise estável. Nenhum ajuste de dose recomendado pelo fabricante.

Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Para pacientes com comprometimento hepático moderado *(Child-Pugh Class B)*, reduzir a dose recomendada para 250 mg uma vez ao dia, onde AUC é equivalente ao de pacientes de função hepática normal recebendo 1000 mg uma vez ao dia (ver monitorização).

Para o caso de pacientes com comprometimento hepático moderado com ALT e/ou AST cinco vezes maiores que LSN (limite superior ao normal) ou bilirrubina total três vezes maior que LSN, descontinuar tratamento permanentemente.

Pacientes com comprometimento hepático severo *(Child-Pugh Class C)*, a terapia com abiraterona deve ser evitada devido à falta de estudos nessa população e nenhum ajuste de dose pode ser previsto.

Pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade durante o tratamento com abiraterona (ALT e/ou AST cinco vezes maiores que LSN ou bilirrubina total três vezes maior que LSN), interromper o tratamento e reiniciá-lo com dose reduzida para 750 mg uma vez ao dia caso testes de função hepática normalizem ou AST e ALT ≤ 2,5 vezes a LSN e bilirrubina total ≤ 1,5 vezes a LSN (ver monitorização).

Caso hepatotoxicidade recorra na dose de 750 mg uma vez ao dia, o tratamento pode ser reiniciado na dose de 500 mg uma vez ao dia caso testes de função hepática normalizem ou AST e ALT ≤2,5 vezes a LSN e bilirrubina total ≤ 1,5 vezes a LSN.

Caso hepatotixicadade recorra na dose de 500 mg uma vez ao dia, o tratamento com abiraterona deve ser descontinuado.

Monitorização:

Pacientes com comprometimento hepático moderado monitorizar ALT, AST e bilirrubina antes do início do tratamento, semanalmente no primeiro mês, a cada duas semanas nos dois meses subsequentes de tratamento e mensalmente nos meses seguintes.

Pacientes que retomaram tratamento por conta de toxicidade, monitorizar transaminases séricas e bilirrubina no mínimo a cada duas semanas por três meses e mensalmente em diante.

Pacientes cuja condição médica predisponha à hipertensão, hipocalemia ou retenção fluida (p.ex. falência cardíaca, infarto recente do miocárdio ou arritmia ventricular), monitorar pressão arterial, hipocalemia e retenção de fluidos no mínimo mensalmente. Controlar hipertensão e corrigir hipocalemia antes e durante tratamento com abiraterona.

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

AFLIBERCEPT

Categoria Terapêutica: agente oftalmológico.

Apresentação Comercial: Zaltrap 25 mg/mL e Eylea 40 mg/mL.

Indicações: tratamento de câncer de colo retal metastático e pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição (Zaltrap): retirar a dose calculada e diluir em SG 5% ou SF numa concentração final de aflibercept de 0,6 a 8 mg/mL.

Estabilidade: usar a solução diluída no prazo de 4 horas, se armazenada sob refrigeração. Se apresentar partículas, turvação ou descoloração, o frasco não deve ser utilizado.

Tempo de infusão: administrar IV em 1 hora.

Nota: não administrar em bôlus e concomitante com outros medicamentos.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%:

Cardiovasculares: hipertensão, angina;

Endócrinos: perda de peso;

Gastrointestinais: diminuição do apetite, dor abdominal, diarreia, estomatite;

Hematológicas: leucopenia, hemorragia, trombocitopenia e neutropenia;

Hepáticas: aumento dos níveis de ALT e AST;

Neurológicas: dificuldade para falar, dor de cabeça;

Oftalmológicas: conjuntivite hemorrágica;

Renais: proteínuria, aumento da creatina sérica;

Respiratórias: epistaxe;

SNC: fadiga;

Miscelânea: doenças infecciosas.

1 a 10%

Hematológicas: trombose arterial, neutropenia febril (grau 3 - 4), hemorragia (grau 3 - 4), neutropenia (grau 3 - 4), microanginopatia trombótica, tromboembolismo venoso;

Renais: proteínuria (grau 3 - 4);

Oftalmológicos: catarata, dor nos olhos, aumento da pressão intraocular, deslocamento do vítreo, flocos vítreos, hiperemia conjuntival, erosão córnea, diminuição da lacrimação, sensação de corpo estranho nos olhos, visão embaçada, edema palpebral, edema na córnea;

Respiratório: tromboembolismo pulmonar.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Oftalmológicas: deslocamento da retina, endoftalmite, rompimento da retina;

Cardiovasculares: hipertensão (grau 4);

Dermatológicas: cicatrização de feridas prejudicada;

Gastrointestinais: fístula (grau 3), hemorragia, perfuração;

Neurológicas: acidente vascular encefálico, hemorragia intracranial, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, ataque isquêmico transitório;

Imunológicas: reação de hipersensibilidade;

Renais: Síndrome nefrótica;

Respiratórias: hemorragia.

Interações Medicamentosas:

Não há interações significativas conhecidas envolvendo aumento e redução no efeito.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Proteinúria: 2 g/24 horas, interromper o tratamento até proteinúria < 2 g/24 horas; se a proteinúria for recorrente, interromper o tratamento até proteinúria < 2 g/24 horas e reiniciar com dose permanente de 2 mg/kg. Descontinuar se ocorrer síndrome nefrótica ou microangiopatia trombótica.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Com base nos estudos realizados, nenhum ajuste de dose é indicado.

Monitorização:

Câncer de colo retal: pressão arterial, níveis de proteína na degeneração macular e elevação da pressão intraocular.

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito