

Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia. Relato de casos

Chemotherapy induced peripheral neuropathy. Case reports

Pedro Miguel Parreira da Silva¹, Vanessa Capelo Feijão², Maria Teresa Gonzalez Fontinhas³

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240059-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito adverso comum relatado por pacientes sob terapêutica antineoplásica e pode afetar o sucesso do tratamento, os resultados e a sua qualidade de vida. A NPIQ começa com alterações sensoriais progressivas simétricas das mãos e dos pés, em distribuição em meia e luva. Atualmente, não existe tratamento ou terapêutica preventiva para a NPIQ.

RELATO DOS CASOS: Este estudo representa a atividade da Unidade Multidisciplinar de Dor do Hospital Santa Maria em Lisboa entre 2018 e 2023, especificamente em pacientes oncológicos com NPIQ. No total, esta unidade observou 57 pacientes, 43,9% tinham câncer do cólon/reto, 28,1% hematológico, 21,1% de mama, 3,5% gástrico, 1,8% câncer do ovário e 1,8% pulmão. O fármaco quimioterápico mais utilizado foi a oxaliplatina (40,4%), seguida pela capecitabina (24,6%) e paclitaxel (22,8%). A combinação de fármacos quimioterápicos mais prescrita foi capecitabina com oxaliplatina (CAPOX) (22,8%). A unidade multidisciplinar, em conjunto com o departamento de oncologia, estabeleceu um novo procedimento, no qual os pacientes que recebem quimioterapia com um dos agentes conhecidos ligados à NPIQ usaram um par de luvas e meias gela-

das. 3 pacientes foram submetidos a este método de prevenção e nenhum dos pacientes referiu sintomas de NPIQ.

CONCLUSÃO: O presente estudo contribuiu para alertar para esta doença importante e limitante, e reunir evidências sobre medidas preventivas que reduzem a incidência de NPIQ.

Descritores: Doenças do sistema nervoso periférico, Dor, Qualidade de vida, Quimioterapia.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common side effect reported by patients receiving cancer treatment, and it can affect treatment success, patient outcomes, and quality of life. CIPN typically begins with symmetrical progressive sensory alterations of the hands and feet in a stocking-gloving distribution. Currently, there is no standard treatment or intervention for the prevention, mitigation, or management of CIPN.

CASES REPORT: This study represents the activity of the Pain Multidisciplinary Unit of Hospital Santa Maria in Lisbon from 2018 to 2023, specifically on oncologic patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In total, this unit observed 57 patients, 43.9% had colon/rectum cancer, 28.1% hematological, 21.1% breast, 3.5% gastric, 1.8% ovarian and 1.8% lung. The most frequent chemotherapeutic agent used was oxaliplatin (40.4%), followed by capecitabine (24.6%) and paclitaxel (22.8%). The most prescribed combination of chemotherapy agents was capecitabine with oxaliplatin, according to the CAPOX protocol. The multidisciplinary unit, in conjunction with the oncology department, has set a new procedure in which patients receiving chemotherapy with one of the known agents linked with CIPN wear a pair of frozen gloves and socks. Three patients have undergone this prevention method, none of the patients has reported symptoms of CIPN.

CONCLUSION: This study contributes to draw attention to this important and limiting condition, and it also contributes to gather evidence on preventive measures that reduce the incidence of CIPN.

Keywords: Chemotherapy, Pain, Peripheral nervous system diseases, Quality of life.

INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito adverso comum relatado por pacientes que estão recebendo

Pedro Miguel Parreira da Silva – <https://orcid.org/0000-0002-3049-8538>;
Vanessa Capelo Feijão – <https://orcid.org/0009-0007-8833-0694>;
Maria Teresa Gonzalez Fontinhas – <https://orcid.org/0000-0002-0078-7179>.

1. Unidade Local de Saúde Santa Maria, Unidade de Saúde Familiar do Parque, Lisboa, Portugal.
2. Unidade Local de Saúde Santa Maria, Unidade de Saúde Familiar Rodrigues Miguéis, Lisboa, Portugal.
3. Unidade Local de Saúde Santa Maria, Unidade Multidisciplinar da Dor, Lisboa, Portugal.

Apresentado em 02 de abril de 2024.

Aceito para publicação em 03 de setembro de 2024.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito colateral da quimioterapia, mais frequentemente com oxaliplatina, capecitabina e paclitaxel.
- O tratamento da NPIQ (ISRSs ou gabapentinóides) tem pouca validação científica e sua eficácia é limitada.
- Luvas e meias congeladas podem evitar a NPIQ.

Editor associado responsável: Lia Rachel Chaves do Amaral Peloso

<https://orcid.org/0000-0001-9594-9371>

Correspondência para:

Pedro Miguel Parreira da Silva

E-mail: silva.p@live.com.pt



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

tratamento contra o câncer e pode levar à limitação da dose, afetar o sucesso do tratamento, os resultados do paciente e sua própria qualidade de vida¹⁻³, pois pode interferir nas decisões farmacológicas para continuar, modificar, atrasar ou interromper o tratamento¹. Além disso, a NPIQ pode aumentar os custos de saúde e o consumo/utilização de recursos³. Na maioria dos pacientes a recuperação é, geralmente, parcial, com déficits residuais⁴. O diagnóstico de NPIQ permanece como um diagnóstico de exclusão, baseado principalmente no histórico do paciente⁵.

A apresentação clínica da NPIQ geralmente começa com alterações sensoriais progressivas e simétricas das mãos e dos pés (em uma distribuição em forma de meia-lua), incluindo parestesia, hiperestesia, hipostesia, disestesia ou alodínia, incluindo formigamento, dormência, comprometimento de tarefas motoras finas e alterações na sensação de toque¹⁻³.

Atualmente, não há tratamento ou intervenção padrão para a prevenção, atenuação ou gerenciamento da NPIQ^{1,2}. O objetivo deste artigo foi estudar a população de pacientes com câncer do Hospital de Santa Maria encaminhados para a Unidade Multidisciplinar de Dor que apresentavam sinais e sintomas de NPIQ, com intuito de aumentar a conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce e possibilitar a minimização de lesões adicionais.

RELATO DOS CASOS

Este estudo representa a atividade da Unidade Multidisciplinar de Dor do Hospital Santa Maria em Lisboa de 2018 a 2023, especificamente em pacientes oncológicos com polineuropatia induzida por quimioterapia encaminhados à unidade (64 pacientes). Este estudo excluiu todos os doentes cujo diagnóstico de NPIQ não foi verificado e todos os doentes que não mantiveram o seguimento (pelo menos uma avaliação após a instituição de tratamento).

No total, a unidade observou 57 pacientes com sintomas compatíveis com dor neuropática ou sensações neuropáticas alteradas que se iniciaram após uma sessão de quimioterapia, dentro do período já mencionado (de acordo com o questionário DN4). Foram coletadas informações sobre o diagnóstico oncológico, a prescrição de quimioterapia, os sintomas neuropáticos e a prescrição de tratamentos. Todos os dados foram analisados com o SPSS Statistics 29. Considerando que a unidade está inserida em um Hospital Universitário, todos os dados dos pacientes foram dispensados de Termo de Consentimento Livre e Informado (TCLE), garantindo o anonimato dos dados.

RESULTADOS DA AMOSTRA GERAL

A idade média da amostra foi de 62,6 anos, com um desvio padrão de 11,7 anos. Quase dois terços da amostra eram mulheres (63,2%). O resumo de seu diagnóstico oncológico está apresentado na tabela 1. O agente quimioterápico mais frequentemente usado foi a oxaliplatina (40,4%), seguida da capecitabina (24,6%) e do paclitaxel (22,8%). A combinação de agentes quimioterápicos mais prescrita foi a capecitabina com oxaliplatina (CAPOX) (22,8%). O resumo dos agentes quimioterápicos usados está apresentado na tabela 2.

Tabela 1. Resumo do diagnóstico oncológico

	Frequência	%
Cólon/Reto	25	43,9
Hematológico	16	28,1
Mama	12	21,1
Gástrico	2	3,5
Ovariano	1	1,8
Pulmão	1	1,8

Tabela 2. Resumo dos agentes quimioterápicos usados

	Frequência	%
Doxorrubicina	4	7,0
Idarrubicina	2	3,5
Ciclofosfamida	4	7,0
Fosfamina	1	1,8
Paclitaxel	13	22,8
Docetaxel	3	5,3
Vincristina	4	7,0
Carboplatina	4	7,0
Oxaliplatina	23	40,4
Cisplatina	3	5,3
Citarabina	1	1,8
Capecitabina	14	24,6
Ácido fólico	9	15,8
5-Fluorouracil	10	17,5
Lenalidomida	6	10,5
Talidomida	2	3,5
Bortezomibe	1	1,8
Trióxido de arsênio	2	3,5

A maioria dos pacientes apresentou sintomas neuropáticos tanto nas mãos quanto nos pés (36 pacientes - 63,2%), seguidos por apenas nos pés (19 pacientes - 33,3%). Apenas 2 pacientes (3,5%) apresentaram sintomas neuropáticos exclusivamente nas mãos. O resumo do tratamento prescrito está apresentado na tabela 3.

Tabela 3. Resumo do tratamento prescrito

	Frequência	%
Duloxetina	25	43,9
Pregabalina	22	38,6
Gabapentina	25	43,9
Tapentadol	6	10,5
Tramadol	1	1,8
Buprenorfina	3	5,3
Amitriptilina	4	7,0
Adesivos de capsaicina	33	57,9
Adesivos de lidocaína	2	3,5
Acupuntura	4	7

RESULTADOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO NEOPLÁSICO EM RELAÇÃO AOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS ADMINISTRADOS E AOS SINTOMAS DESENVOLVIDOS

Câncer de cólon/retal

Os agentes quimioterápicos mais frequentemente administrados foram os agentes de platina (88%; oxaliplatina - 84%/cisplatina - 4%), seguidos por ácido folínico e 5-fluorouracil (36% cada). Residualmente, 8% desses pacientes receberam paclitaxel. Em concordância com a amostra geral, 72% apresentaram sintomas neuropáticos nas mãos e nos pés.

Câncer hematológico

Os agentes quimioterápicos mais frequentemente administrados foram os agentes imunomodulatórios (lenalidomida - 37,5%/talidomida - 12,5%), seguidos por alcaloides vinca (vincristina 25%), antraciclina (doxorubicina 12,5%/idarubicina 12,5%), agentes alquilantes (ciclofosfamida 12,5%/ifosfamida 6,3%) e agentes derivados da platina (carboplatina 6,3%/cisplatina 6,3%). Residualmente, 6,3% desses pacientes receberam citarabina. 56,3% apresentava sintomas neuropáticos nas mãos e pés, 43,8% apresentava sintomas nos pés.

Câncer de mama

Os agentes quimioterápicos mais frequentemente administrados foram os taxanos (91,7%; paclitaxel - 75%/docetaxel - 16,7%), seguidos por doxorubicina, ciclofosfamida e carboplatina (16,7% cada). Em concordância com a amostra geral, 66,7% apresentaram sintomas neuropáticos nas mãos e nos pés.

Câncer gástrico

Apenas 2 pacientes da amostra foram diagnosticados com câncer gástrico. Um deles foi tratado com uma combinação de paclitaxel, oxaliplatina e capecitabina, apresentando sintomas neuropáticos em ambas as mãos e pés. O outro foi tratado com docetaxel, oxaliplatina e 5-fluorouracil, apresentando sintomas neuropáticos somente nos pés.

Câncer de pulmão

O único paciente da amostra com câncer de pulmão foi tratado com cisplatina e apresentou sintomas neuropáticos nos pés.

Câncer de ovário

Apenas uma paciente com câncer de ovário integrou a amostra e foi tratada com paclitaxel e carboplatina, apresentando sintomas nos pés.

Prevenção com crioterapia

Além de tratar os pacientes com NPIQ, a unidade multidisciplinar havia estabelecido com o departamento de oncologia um novo procedimento desde 2023, no qual os pacientes que recebiam quimioterapia com um dos agentes conhecidos ligados à NPIQ tinham de usar um par de luvas e meias congeladas. Essa crioterapia começa 15 minutos antes da infusão do agente quimioterápico, permanece durante a infusão, com troca de luvas e meias para manter as extremidades frias, e é retirada 15 minutos após o término da infusão. Até o momento, 3 pacientes (além dos 57 pacientes dessa amostra) foram submetidos a esse método de prevenção, um com câncer de

mama, um com linfoma e um com câncer de cólon, com idades variando de 35 anos a 55 anos. Os agentes quimioterápicos utilizados foram paclitaxel, adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, capecitabina e oxaliplatina. Nenhum dos pacientes referiu sintomas de NPIQ.

DISCUSSÃO

A NPIQ é uma condição que resulta de lesões ao sistema nervoso periférico e aos neurônios dos gânglios da raiz dorsal secundários à administração de um agente quimioterápico^{1,5}. A interrupção do transporte mediado por microtúbulos axoplasmáticos, a degeneração axonal distal e lesão direto aos corpos celulares dos nervos sensoriais dos gânglios da raiz dorsal (GRD) são alguns dos achados patológicos encontrados em indivíduos com NPIQ.

O GRD e os axônios periféricos não possuem uma barreira neurovascular eficiente, o que permite a fácil difusão de agentes quimioterápicos no interstício ao redor do GRD e ao longo dos filamentos do axônio. Além disso, as fenestrações capilares no suprimento vascular do GRD e dos axônios contribuem para a difusão fácil de agentes quimioterápicos para as células nervosas¹.

Seis mecanismos de lesão do nervo periférico foram descritos em relação à neuropatia periférica, incluindo desregulação metabólica, modificação covalente, lesão a organelas (lesão à mitocôndria e ao retículo endoplasmático), sinalização inflamatória intracelular (ligada ao dano à organela e à morte apoptótica da célula neuronal), defeitos no transporte axonal (por meio de interações de despolarização dos microtúbulos) e canalopatias (interferência na polimerização dos microtúbulos e subsequente desregulação dos canais de cálcio)⁵.

A axonopatia distal é a apresentação clínica mais comum da NPIQ e é caracterizada por sintomas progressivos distais simetricamente distribuídos de dormência, formigamento, queimação, diminuição ou alteração da sensação ou aumento da sensibilidade, que podem ser dolorosos em uma distribuição de luva/meia semanas a meses após a administração de um agente quimioterápico. A perda simultânea de reflexos tendinosos profundos nas extremidades afetadas com déficits sensoriais é um importante sinal diagnóstico associado a um dano neurosensorial maior^{1,4}.

Quando graves, esses sintomas geralmente causam comprometimento funcional de atividades importantes da vida diária, como a incapacidade de andar, abotoar roupas, dirigir, digitar ou escrever¹. Essa condição geralmente progride com tratamentos adicionais de quimioterapia e pode se tornar persistente entre os ciclos de tratamento ou com o passar do tempo. Dos pacientes submetidos à quimioterapia, de 50% a 60% desenvolverão NPIQ^{4,5}. O desenvolvimento desse tipo de toxicidade pode resultar em atrasos no tratamento, modificações de dose ou interrupção do tratamento, o que pode afetar negativamente o resultado dos pacientes¹.

A NPIQ deve ser diferenciada das manifestações neurosensoriais distais simétricas que associadas à neuropatia sensorial paraneoplásica ou à neuropatia diabética⁴. Uma avaliação clínica inicial e contínua (antes de cada ciclo) da função física é um aspecto fundamental, mas frequentemente negligenciado, pois nenhum biomarcador se mostrou útil para diagnosticar e monitorar a NPIQ⁴. Há vários agentes quimioterápicos associados ao desenvolvimento da NPIQ.

Tabela 4. Resumo dos agentes de quimioterapia associados à NPIQ⁵

	Incidência	Malignidade	Manifestações
Alcaloides da vinca	Todos os graus: até 96%. Grave: até 37%.	Malignidades hematológicas, linfáticas e ginecológicas, bem como tumores sólidos.	A vincristina está associada à maior incidência de neurotoxicidade. Ela se manifesta nas extremidades inferiores distais e progride proximalmente, com diminuição das sensações de toque, vibração e temperatura, bem como parestesia e diminuição dos reflexos tendinosos profundos.
Platina	30% a 40%.		Acúmulo no gânglio da raiz dorsal. O risco está relacionado à dose cumulativa mais alta, e um fenômeno de “coasting” pode ser observado, pois os efeitos tendem a piorar nos meses após a interrupção do tratamento.
Bortezomibe e talidomida	Bortezomibe: 37%-64%. Talidomida: 23%-70%.	Hematológico.	A talidomida é caracterizada por parestesia proeminente nas mãos e nos pés, com dormência e disfunção motora leve. O bortezomibe apresenta parestesia distal e dormência, especialmente nos membros inferiores, com dor aguda ou em queimação nos pés.
Epotilonas	15%-64%	Mama e próstata.	Sintomas predominantemente sensoriais e cumulativos.
Trióxidos de arsênico	2%-42%	Leucemia promielocítica aguda.	Leves e reversíveis, mas polineuropatia sensorial e motora foi observada cronicamente.
Taxanos	30% como monoterapia, 70% quando combinado com platina.	Câncer de ovário e de mama.	Principalmente uma neuropatia sensorial, com casos graves incluindo déficits motores. Dose mais baixa e em combinação com carboplatina para tratamento de câncer de ovário reduziu a incidência para 6%.

A tabela 4 resume a lista de agentes quimioterápicos conhecidos pela associação à NPIQ^{2,5}.

As abordagens de tratamento se concentram na redução ou no alívio da dor neuropática, sendo de extrema importância o controle precoce da dor

A duloxetina é a primeira linha de tratamento, com a melhor validação científica. A venlafaxina também demonstrou ser eficaz em um pequeno estudo randomizado⁴.

Pregabalina, gabapentina ou antidepressivos tricíclicos podem ter o potencial de controlar os sintomas, sendo uma opção razoável se a duloxetina falhar ou se houver contra-indicações⁴.

Opioides também podem ser usados para tratar a dor neuropática, mas não há dados convincentes que sugiram que um opioide seja melhor do que outro. De todo modo, não há dados que comprovem o benefício de anti-inflamatórios não esteroides e glicocorticoides no contexto da NPIQ⁴.

Adesivos contendo capsaicina (8%) podem ser considerados e são uma alternativa ao fármaco oral. O mentol também demonstrou alívio substancial da dor com toxicidade mínima e deve ser considerado, pois o custo é baixo e não foram relatados eventos adversos⁴.

O baclofeno tópico/amitriptilina/cetamina mostrou uma melhora sintomática não significativa⁴.

O exercício físico e o treinamento funcional reduzem os sintomas da NPIQ. O treinamento para melhorar a coordenação, a função sensorio-motora e a função motora fina devem começar com o início da manifestação de NPIQ, mas pode ser iniciado mais cedo⁴.

A acupuntura não apresentou evidências suficientes para apoiar ou refutar seu uso⁴.

Não há medidas preventivas com fortes evidências científicas. No entanto, a crioterapia com meias ou luvas congeladas apresentou alguns resultados promissores em pequenos estudos. Em um grande estudo randomizado de fase III, não foi encontrada nenhuma

diferença no NPIQ, mas alguns sintomas de neuropatia foram reduzidos^{3,4}.

As infusões de cálcio/magnésio (Ca/Mg) foram estudadas para o tratamento da forma aguda de neuropatia periférica induzida por oxaliplatina¹. Os resultados indicaram que os pacientes tratados com Ca/Mg atingiram uma dose cumulativa de oxaliplatina mais alta, tiveram menos interrupções de tratamento por neurotoxicidade, apresentaram menor incidência de NPIQ induzida por oxaliplatina, menor incidência de disestesia laringofaríngea, menos neurotoxicidade de grau 3 e maior probabilidade de duração do tratamento superior a 9 meses em comparação com a população de pacientes não tratados¹. Em outros estudos, os dados limitados não são convincentemente positivos a favor da neuroproteção com Ca/Mg e os resultados gerais de eficácia são promissores, mas não conclusivos⁶. No caso da suplementação vitamínica, as vitaminas B e E têm o mais amplo apoio na literatura⁷. Todas as vitaminas do grupo B funcionam como coenzimas em várias vias metabólicas intermediárias, incluindo a síntese de neurotransmissores e a síntese da membrana neuronal. Sabe-se que a deficiência de vitaminas do grupo B, especialmente a B12, causa neuropatias, geralmente acompanhadas de parestesia, dormência e ataxia⁷.

A vitamina E é frequentemente considerada como uma opção de tratamento para várias neuropatias, como a neuropatia diabética⁷. Embora os resultados envolvendo a vitamina E como agente neuroprotetor sejam encorajadores, questões metodológicas, o pequeno tamanho dos estudos, o uso de vários regimes quimioterápicos, a falta de cegamento e a falta de medidas de resultados primários tornam os dados menos convincentes⁶.

Muitos relatórios iniciais sugerem um possível efeito protetor do exercício e do treinamento funcional na NPIQ. Portanto, exercícios médicos para melhorar a força muscular e as funções sensorio-motoras podem ser oferecidos a pacientes com risco de desenvolver NPIQ.

CONCLUSÃO

Este estudo contribuiu para chamar a atenção para essa condição importante e limitante, seja no tratamento ou na qualidade de vida dos pacientes, além de contribuir para reunir evidências sobre medidas preventivas que reduzam a incidência de NPIQ.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Pedro Miguel Parreira da Silva

Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original

Vanessa Capelo Feijão

Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original

Maria Teresa Gonzalez Fontinhas

Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Validação

REFERÊNCIAS

1. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Semin Oncol.* 2006;33(1):15-49.
2. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol.* 2017;81(6):772-81.
3. Bailey AG, Brown JN, Hammond JM. Cryotherapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(1):156-64.
4. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, Le Rhun E, Preusser M, Scotté F, Taphoorn MJB, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EONS Education Working Group. Electronic address: eons.secretariat@cancernurse.eu; EANO Guideline Committee. Electronic address: office@eano.eu. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1306-19.
5. Jones MR, Urits I, Wolf J, Corrigan D, Colburn L, Peterson E, Williamson A, Viswanath O. Drug-induced peripheral neuropathy: a narrative review. *Curr Clin Pharmacol.* 2020;15(1):38-48.
6. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 31;2014(3):CD005228.
7. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider BP, Lavoie Smith EM, Smith ML, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325-48.