

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Carandai

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0009020

IDADE: 52 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C78.7

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Oxaliplatina

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de Metástase Tumor Colorretal

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 46.016

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Necessidade de se avaliar, de forma mais minuciosa, a eficácia do uso do presente medicamento no tratamento da enfermidade que acomete a requerente.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 24/03/2024, 21/08/2023, 16/05/2024, trata-se de paciente de **59 anos, em tratamento pela Saúde Suplementar, Unimed Juiz de Fora, com tumor reto**. Histórico de nefrectomia renal esquerda e parcial a direita, surgimento de nova lesão. Apresenta **abdome congelado com risco de perda da função renal**. Submetido a **quimioterapia sistêmica 1 e 2ª linha, com resposta parcial, mantendo grande volume de doença hepática**. Solicitado **3ª linha de tratamento com terapia locorregional, utilizando quimioterapia intra-arterial com oxaliplatina 100mg/m², 2ampolas/sessões, de 15/15 dias, em até 8 sessões, realizando na primeira sessão embolização de colaterais, devido ao risco de progressão da doença em paciente jovem com excelente status/performance**.

O **câncer colorretal (CCR)** é uma nomenclatura que designa o **câncer que acomete o intestino grosso (o cólon e o reto), incluindo o cólon, a junção retossigmoide, o reto, o ânus e o canal anal, a despeito**

das diferenças nas características epidemiológicas e biológicas dos tumores, particularmente de ânus e canal anal. É um dos tumores mais comum do trato digestivo, e geralmente é mais frequente após a **sexta década de vida, ocorrendo em até 90% de todos os casos, em pacientes com idade superior a 50 anos.** Geralmente, **são derivados de pólipos adenomatosos, neoplasia benigna do trato gastrointestinal, que sofre malignização com o tempo, sob influência de fatores genéticos e ambientais.** Em sua gênese além dos fatores ambientais, condições hereditárias como polipose adenomatosa familiar, CCR hereditário sem polipose denominado síndrome de Lynch, síndrome do carcinoma colorretal hereditário, polipose juvenil familiar, síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers; e processos inflamatórios também estão envolvidos. Assim pacientes com doença inflamatória intestinal: doença de Crohn, e colite ulcerativa têm risco estimado aumentado de desenvolver CCR, do que a população geral sendo este maior na colite risco 40% a mais, após 25 anos de doença.

Até 85% dos CCR ainda são diagnosticados tardiamente, em estágios avançados da doença em pacientes sintomáticos. Medidas de rastreio para a identificação precoce do tumor poderiam diminuir este número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) **do Câncer de Cólon e Reto do Ministério da Saúde, Portaria SAS/MS nº 958, 26 de setembro de 2014, o diagnóstico do câncer de cólon é determinado pelo exame histopatológico de biópsia tumoral obtida por colonoscopia ou peça cirúrgica.** A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico. O exame radiológico contrastado do cólon, conhecido como enema opaco, deve ser reservado para quando existe contra-indicação ou não há acesso à colonoscopia. **Metástases intra-abdominais e pélvicas** devem ser **investigadas por** exame ultrassonográfico (US), tomografia computadorizada (TC) **ou** ressonância magnética (RNM), e **pulmonares por radiografia simples de tórax ou TC, a critério médico.** Na **suspeita de**

câncer retal pela história clínica é mandatória o exame proctológico, com retossigmoidoscopia visando a identificação do local da lesão e obtenção de biópsia para exame histopatológico. Para casos confirmados da doença, o US endorretal deve ser realizado, quando possível, para avaliação de infiltração e extensão do tumor de reto. A TC por emissão de pósitrons (PET-CT) é indicada para detecção de metástase, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.

O CCR tem relação com o gene RAS que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares, como proliferação celular, apoptose, migração e diferenciação. O principal proto-oncogene encontrado no CCR é a isoforma KRAS e a NRAS. Os métodos de teste de mutação do gene RAS, não são disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Baseiam-se principalmente em reação em cadeia da polimerase (PCR), análise de alta resolução da curva de desnaturação do DNA, sistema de mutação de amplificação refratária e análise de polimorfismo de fragmentos de restrição do DNA genômico e ajudam no direcionamento do tratamento.

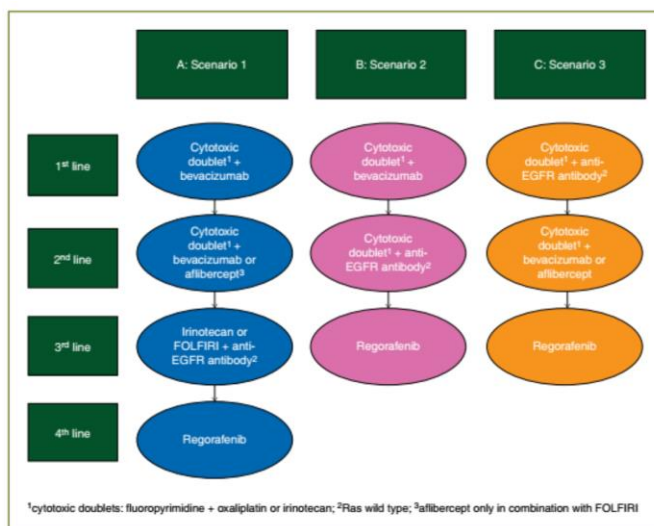
O CCR é classificado de acordo com a extensão da infiltração da parede intestinal e conforme a presença ou ausência de disseminação para os linfonodos ou órgãos distantes, como fígado e pulmões. A classificação TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC), é o sistema de estadiamento mais comum aceito para estadiar cancer. O estadiamento é ferramenta potente para direcionar o tratamento e avaliar o prognóstico dos pacientes. Considera-se que no estágio inicial, sem comprometimento de outros órgãos, o CCR apresenta bom prognóstico, com sobrevida em 5 anos de 65,1% segundo o National Cancer Institute. Na doença localizada com tumor confinado ao sítio primário (39% dos casos), a sobrevida relativa estimada é de 91%, e de 44 a 83% dependendo do acometimento linfonodal, estágio III. Em 21% dos casos a doença é metastática (m), estágio IVA ou IVB, a sobrevida cai para 8-13,5%. O local mais comum

de metástases é o fígado, que representa o único sítio de metástase em 20-35% dos casos, já que a principal drenagem local se faz pela circulação porto-hepática. Estima-se que as metástases hepáticas afetem anualmente quase metade dos 1,4 milhões de pacientes com CCR no mundo, respondem por uma **sobrevida média sem tratamento de 5 a 12 meses e morte de dois terços dos pacientes**.

O tratamento padrão na doença localizada de cólon ou reto é a **ressecção cirúrgica (via aberta ou laparoscópica) do tumor primário e linfonodos regionais**. Para a fase inicial é recomendada a cirurgia, com retirada da parte afetada do intestino e nódulos linfáticos próximos à região. Posteriormente, a **radioterapia associada ou não à quimioterapia é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral**. Em caso de **metástases, as chances de cura se tornam reduzidas**. De acordo com a, European Society for Medical Oncology (ESMO), **o tratamento sistemático do CCR metastático pode ser realizado com: agentes citotóxicos (fluoropirimidinas, oxaliplatina, leucovorin, irinotecano); agentes biológicos do tipo: anti-VEGF (bevacizumabe, aflibercepte), anti-EGFR (cetuximabe, panitumumabe) e inibidores multiquinases (regorafenibe)**.

O uso destas medicações está condicionado às características individuais do cuidado ao paciente, sendo de grande importância o conceito de cuidado contínuo na escolha da estratégia de um regime ou a sequência nas diferentes linhas. Tem sido demonstrado que quando um número maior de pacientes é exposto a todos os agentes citotóxicos disponíveis, a sobrevida é mais longa, e é provável que este conceito também possa ser extrapolado para os agentes biológicos. Portanto, diferentes cenários podem ser desenvolvidos e o uso de citotóxicos concomitante a agentes biológicos tem sido instituído já como opção de 1ª linha. **A escolha de um dos cenários dependerá da caracterização molecular do tumor, do objetivo do tratamento, da toxicidade dos agentes, do conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR também têm uma elevada atividade em linhas mais tardias e das expectativas do paciente. As mutações em**

RAS foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinadas estratégias de tratamento, sendo o status mutacional de RAS fator crítico no uso de agentes biológicos. O quadro abaixo elucida as opções de tratamento por cenário.

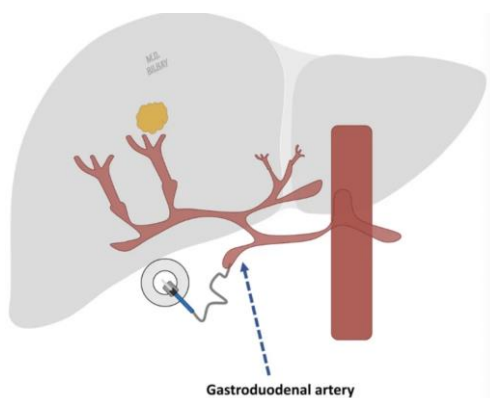


O SUS disponibiliza cirurgia, radio e quimioterapia baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano – FOLFIRI). A DDT descreve a utilização da quimioterapia adjuvante nos estágios III e no estágio II do CCR, a critério médico, com a utilização dos esquemas terapêuticos baseados em 5-FU ou capecitabina – para casos em estágio II, associada ou não a oxaliplatina para casos em estágio III, e relata que não se encontra definido o papel da quimioterapia com terapia alvo usando bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do CCR. As opções terapêuticas disponíveis no CCR recidivado, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica são: radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática; quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica; ressecção cirúrgica para lesões hepáticas ou pulmonares. A quimioterapia pré-operatória está indicada para doentes com câncer de reto

no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina. **Não há definição quanto ao papel da quimioterapia com oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe previamente à cirurgia. A utilização do cetuximabe, em associação à quimioterapia paliativa sistêmica com fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, é apontado na DDT para pacientes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, para permitir a ressecção cirúrgica, porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos.** Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo **cetuximabe** ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos). Ainda, segundo o PCDT de Câncer de cólon, o uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Em novembro de 2023, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) incorporou ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde a combinação de Encorafenibe e cetuximabe para o tratamento do CCR. selvagem com doença limitada ao fígado em 1ª linha de tratamento. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses paciente.

Assim a **ressecção cirúrgica e a quimioterapia sistêmica, permanecem as opções de tratamento de 1ª linha para as metástases hepáticas do CCR irressecáveis ou predominantemente hepáticas e/ou não responderem à quimioterapia sistêmica.** Análises retrospectivas e meta-análises destacaram que **indivíduos com CCRm para fígado podem apresentar uma taxa de sobrevida global em 5 anos de até 71% após a ressecção**Ao longo dos anos, diversos tratamentos locorregionais, vasculares e guiados por imagem, oferecidos por radiologistas

intervencionistas, surgiram para casos em que as terapias convencionais falham ou ocorre recorrência de metástases. Entre eles a **ablação térmica**, a infusão arterial hepática quimioterápica (**HAIC**) e a quimioembolização transarterial convencional (**cTACE**). A **ablação térmica** para tratamento de metástase hepática irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico do câncer de cólon e reto **já foi incorporada ao SUS, mas não na saúde Suplementar**. A HAIC, pode ser empregada no tratamento de metástases hepáticas irresssecáveis com finalidade de conversão para cirurgia radical e contenção da disseminação em casos avançados. Tem a vantagem de aumentar a exposição intra-hepática ao antineoplásico com toxicidade sistêmica reduzida, mas seu papel exato é controverso pela ausência de benefícios consistentes nas taxas de sobrevida. Esta modalidade terapêutica **só deve ser oferecida em um programa multidisciplinar com participação de especialistas em cirurgia hepatobiliar, oncologia clínica e radiologia intervencionista**. A floxuridina, é o agente mais utilizado devido às suas propriedades farmacocinéticas vantajosas (alta taxa de extração hepática, meia-vida curta), limitando eficazmente a toxicidade sistêmica. A oxaliplatina e o irinotecano são agentes seguros e eficazes para administração através da artéria hepática. Infelizmente, devido à heterogeneidade dos estudos que investigam o uso da HAIC em metástases hepáticas de CCRm, ainda faltam evidências definitivas que sustentem resultados positivos sustentados para os pacientes.



É importante destacar que **pacientes com doença crônicas com possibilidade de avanço, como neste caso, todas as opções terapêuticas devem ser ofertadas ao paciente**, conforme o estágio na mesma. **Nos casos de doença não responsiva a tratamento que possibilite a cura, como no CCR avançado**, segundo a OMS, é importante **ofertar cuidados paliativos**. Recomenda-se o **envolvimento precoce de especialista em cuidados paliativos no cuidado de pacientes considerados para terapia antineoplásica, particularmente no tratamento paliativo**. A integração precoce dos cuidados paliativos **está associada à diminuição do tempo de hospitalização, utilização racional de recursos médicos e diminuição dos custos diretos para o sistema de saúde**. Tais **cuidados estão centrados no paciente e sua família, visando uma modificação de abordagem terapêutica que promova a qualidade de vida do pacientes e de seus familiares, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, com a identificação precoce e tratamento da dor, de problemas de natureza física, psicossocial e espiritual**. O SUS disponibiliza tais cuidados **por meio do Programa Melhor em Casa e a Saúde Suplementar por meio de serviços de atenção domiciliar**.

Conclusão: trata-se de 59 anos, em tratamento pela Saúde Suplementar, Unimed Juiz de Fora, com tumor reto. Histórico de nefrectomia renal esquerda e parcial a direita, surgimento de nova lesão. Apresenta abdome congelado e risco de perda da função renal. Submetido a quimioterapia sistêmica 1 e 2ª linha, com resposta parcial, mantendo grande volume de doença hepática. Solicitado 3ª linha de tratamento com terapia locorregional utilizando quimioterapia intra-arterial com oxaliplatina 100mg/m², 2ampolas/sessões, de 15/15 dias, em até 8 sessões, srealizando na primeira sessão embolização de colaterais, devido ao risco de progressão da doença em paciente jovem com excelente status/performance.

O CCR é um dos tumores mais comum do trato digestivo, sendo diagnosticado tardiamente, quando já há disseminação da doença, em

85% dos pacientes. O fígado local mais comum de metástases dos pacientes. O prognóstico na doença avançada é a cirurgia do tumor primário e linfonodo regionais. A radioterapia associada ou não à quimioterapia é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral e a quimioterapia indicada na doença avançada. O uso de quimioterápicos está condicionado à caracterização molecular do tumor não apresentada no caso, objetivo do tratamento, toxicidade dos agentes, conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR têm elevada atividade em linhas mais tardias e as expectativas do paciente.

No estágio metastático, os pacientes têm prognóstico bastante reservado e o tratamento é paliativo, assim não visa a cura, a doença é grave com sobrevida variável a depender do seu comportamento, do próprio paciente e do tratamento instituído. Pode apresentar inclusive comportamento agressivo e fatal. Segundo o PCDT de Câncer de cólon, o uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. A ANS incorporou ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde a combinação de encorafenibe e cetuximabe para o tratamento do CCR selvagem com doença limitada ao fígado em 1ª linha de tratamento. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses paciente.

Assim a ressecção cirúrgica e a quimioterapia sistêmica, permanecem as opções de tratamento de 1ª linha para as metástases hepáticas do CCR irressecáveis ou predominantemente hepáticas e/ou não responderem à quimioterapia sistêmica. Análises retrospectivas e meta-análises destacaram que indivíduos com CCRm para fígado podem apresentar uma taxa de sobrevida global em 5 anos de até 71% após a ressecção. Ao longo dos anos, diversos tratamentos locorregionais, vasculares e guiados por imagem, oferecidos por radiologistas

intervencionistas, surgiram para casos em que as terapias convencionais falham ou ocorre recorrência de metástases. Entre eles a ablação térmica, HAIC e TACE. A ablação térmica para tratamento de metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico do câncer de cólon e reto já foi incorporada ao SUS. A HAIC, pode ser empregada no tratamento de metástases hepáticas irressecáveis com finalidade de conversão para cirurgia radical e contenção da disseminação. Tem a vantagem de aumentar a exposição intra-hepática ao antineoplásico com toxicidade sistêmica reduzida, mas seu papel exato é controverso pela ausência de benefícios consistentes nas taxas de sobrevida. Esta modalidade terapêutica só deve ser oferecida em um programa multidisciplinar com participação de especialistas em cirurgia hepatobiliar, oncologia clínica e radiologia intervencionista. A floxuridina, é o agente mais utilizado devido às suas propriedades farmacocinéticas vantajosas (alta taxa de extração hepática, meia-vida curta), limitando eficazmente a toxicidade sistêmica. A oxaliplatina e o irinotecano são agentes seguros e eficazes para administração através da artéria hepática. Infelizmente, devido à heterogeneidade das populações de pacientes nos estudos que investigam o uso da HAIC em metástases hepáticas de CCRm, ainda faltam evidências definitivas que sustentem resultados positivos sustentados para os pacientes.

Assim a despeito da oxaliplatina ser uma droga disponível no SUS e na Saúde Suplementar para a quimioterapia sistêmica o este procedimento HAIC não está incorporado ainda sistematicamente no tratamento das metástases hepáticas nas diretrizes do tratamento do CCRm, não estando esta droga disponível para este tipo de terapia tanto no SUS, quanto na Saude Suplementar.

É importante destacar que pacientes com doença crônicas com possibilidade de avanço, como neste caso, todas as opções terapêuticas devem ser ofertadas ao paciente, conforme o estagio na mesma. Nos casos de doença não responsiva a tratamento que

possibilite a cura, como no CCR avançado, segundo a OMS, é importante **ofertar cuidados paliativos**. Recomenda-se o **envolvimento precoce de especialista em cuidados paliativos no cuidado de pacientes considerados para terapia antineoplásica, particularmente no tratamento paliativo**. A integração precoce dos cuidados paliativos **está associada à diminuição do tempo de hospitalização, utilização racional de recursos médicos e diminuição dos custos diretos para o sistema de saúde**. Tais **cuidados** estão **centrados no paciente e sua família, visando uma modificação de abordagem terapêutica que promova a qualidade de vida do pacientes e de seus familiares, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, com a identificação precoce e tratamento da dor, de problemas de natureza física, psicossocial e espiritual**. O SUS disponibiliza tais cuidados **por meio do Programa Melhor em Casa e a Saúde Suplementar por meio de serviços de atenção domiciliar**.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1- Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017, Issue 6. Art. No.: CD007047. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007047.pub2/media/CDSR/C D007047/CD007047.pdf>.
- 2- Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 958, de 26 de Setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no 324 Janeiro/2018. 68p. Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença

limitada ao fígado em primeira linha. Brasília, Janeiro de 2018. 68p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf.

4. Silvinato A, Pedreira IS, dos Reis JCB, Marcondes JGZ, Bernardo WM. Associação Médica Brasileira. Diretrizes AMB 2016. Câncer colorretal metastático: tratamento com Panitumumabe. São Paulo, 2016. 48p. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%3%82NCER_COLORRETAL_META%3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores\(1\)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%3%82NCER_COLORRETAL_META%3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores(1)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf).

5. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Síntese de Evidências SE 14/2016. Regorafenibe no tratamento do câncer de cólon metastático. Belo Horizonte, 2016. 19p. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434949.pdf.

6. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretriz da SBOC de 2020 para Câncer avançado colorretal. Disponível em https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes_SBOC_2020_-_C%C3%B3lon_avan%C3%A7ado.pdf.

7. Vogl TJ, Lahrso M. The Role of Conventional TACE (cTACE) and DEBIRI-TACE in Colorectal Cancer Liver Metastases. **Cancers (Basel)**. 2022;14(6):1503- Disponível em: https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/articles/PMC8946099/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt&_x_tr_pto=tc.

8. Aljubran A, Elshenawy MA, Kandil M, Zahir MN, Shaheen A, Gad A, Alshaer O, Alzahrani A, Eldali A, Bazarbashi S. Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study patients. **Clinical Medicine Insights: Oncology**. 2019;131-6. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354297/pdf/10.1177_1179554918825447.pdf.

9. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Miner L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino

T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D, DrMed for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**. 2013;381(9863):303-12. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61900-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61900-X/fulltext).

10. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW, CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol**. 2015;16(6):619-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981818/>.

11. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, Barone C, Ychou M, Peeters M, Brenner B, Hofheinz RD, Maiello E, André T, Spallanzani A, Garcia-Carbonero R, Arriaga YE, Verma U, Grothey A, Kappeler C, Miriyala A, Kalmus J, Falcone A, Zaniboni A. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. **Oncologist**. 2019;24(2):185- 92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369948/pdf/onco12692.pdf>.

12. Ducreux M, Ptersen LN, Öhler L, Bergamo F, Metges JP, Groot JW, Wang JY, Paredes BG, Dochy E, Fiala-Buskies S, Cervantes A, O'Connor JM, Falcone A on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. **Eur J Cancer**. 2019;123:146-54. Disponível em: <https://www.ejancer.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2819%2930737-3>.

13. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ,

Regenbogen SE, Blanco AM, Bray T, Cooper G, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, Grady W, Hall MJ, Halverson AL, Hamilton SR, Hampel H, Klapman JB, Larson DW, Lazenby AJ, Llor X, Lynch PM, Mikkelson J, Ness RM, Slavin TP, Sugandha S, Weiss JM, Dwyer MA, Ogba N. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. **Natl Compr Canc Netw.** 2018;16(8):939-49. Disponível em:

<https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/8/article-p939.xml?ArticleBodyColorStyles=full%20.html>.

14. Karaođlan BB, Öz DK, Araz MS, Akyol C, Utkan G. Advancements in the Management of Synchronous Colorectal Liver Metastases: A comprehensive review of surgical, systemic, and local treatment modalities. **Curr Oncol Rep.** 2024;26:791–803. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38776011/>.

15. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M, Ciombor KK, Cremolini C, Davis A, Deming DA, Fakhri MG, Gholami S, Hong TS, Jaiyesimi I, Klute K, Lieu C, Sanoff H, Strickler JH, White S, Willis JA, Eng C. Tratamento do Câncer Colorretal Metastático: Diretrizes da ASCO. **J Clin Oncol.** 2023;41(3):678-700. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36252154/>.

16. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, de Baere T, Osterlund P, Yoshina T, Martinelli E. on behalf of ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up **Annals of Oncology** 2022; 4:10-32. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext).

17. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saude Suplementar - ANS. ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE. UAT 236. Ciclo 2019/2020. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_236_regorafenibe_ca_colorretal.pdf.

18. Ministério da Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico. No

2/2022. Medicamentos para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Brasília, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_cancercolorretalmetastatico_final_022022.pdf.

19. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT. Relatório de Recomendação versão preliminar. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Adenocarcinoma de cólon e reto. Brasília, Junho de 2024. 51p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt-do-adenocarcinoma-de-colon-e-reto>.

20. Agência Nacional de Saude Suplementar. Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Ciclo 2019/2020. UAT nº 132. Radioembolização hepática metástases de câncer colorretal. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/procedimentos/re_132_radio_embolizacao_hepatica_metastases_de_cancer.pdf.

21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Portaria SECTICS-MS no 6, de março de 2024 Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ablação térmica para o tratamento da metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico do câncer de cólon e reto. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-6-de-5-de-marco-de-2024/view>.

V - DATA:

06/04/2026 NATJUS - TJMG