

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003823

IDADE: Não mencionada

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C18

PEDIDO DA AÇÃO: TRIFLURIDINA/ TIPIRACIL (LONSURF) 15 MG E
TRIFLURIDINA/ TIPIRACIL (LONSURF) 20 MG

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de neoplasia malina de cólon -
Estágio IV Metástase hepática

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37.040

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações técnicas prévias acerca dos medicamentos/procedimentos postulados, bem como de sua pertinência à patologia apontada, tratamento prescrito e competência administrativa para sua realização

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico, 10/05/2023, trata-se de MGVS, **idade não mencionada, com câncer de cólon estágio IV, com metástases hepática.** Submetido a cirurgia e QT paliativo FOLFOX e em segunda linha FOLFIRI. **Evoluiu com progressão da doença. Não recebeu Avastin ainda, sendo indicado, neste cenário, como terceira linha Lonsuf por 06 meses a ser reavaliado a cada 3 meses de ajuste da droga. Necessita urgente Avastin 5mg/kg, 300mg a cada 14 dias e trifluridina/tioiracil (Lonsurf), 35mg (01 comp de 15mg + 01 comp de 20mg) de 12/12 horas dias 1,2,3,4,5, e 8,9,10,11,12 e a cada 28 dias dado a progressão da doença, com potencial de agravamento da doença.**

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 nos de ânus e de 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.

Derivam na grande maioria dos casos **de pólipos adenomatosos, neoplasias benignas 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, seu diagnóstico é determinado por meio do exame histopatológico de biópsia tumoral obtida por colonoscopia ou por 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 clínica de câncer retal é mandatório 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.

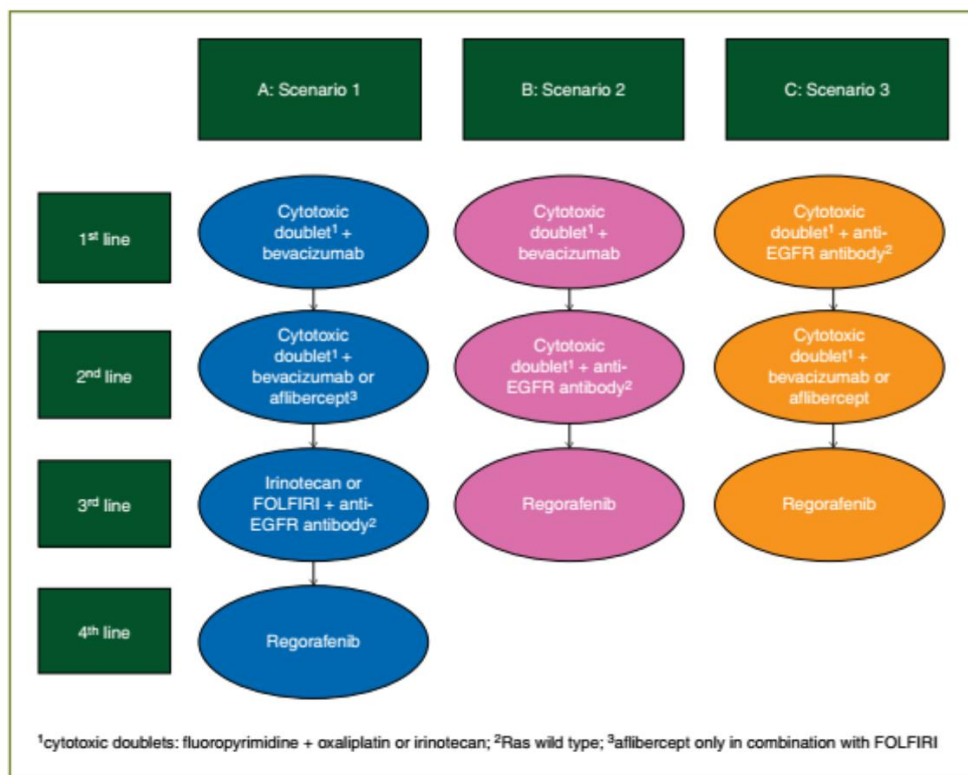
O CCR tem relação com o gene RAS que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares, como proliferação celular, apoptose, migração e diferenciação. O principal proto-oncogene encontrado no CCR é a isoforma KRAS e a NRAS. Os métodos de teste de mutação do gene RAS, 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. Assim considera-se que nos seus estágios iniciais, 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%, 44 a 83% dependendo do acometimento linfonodal, estágio III. Em 21% dos casos a doença é metastática (m), considerado estágio IVA ou IVB, a sobrevida cai para 8-

13,5%. O local mais comum de metástases é o fígado, que chega a representar 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 a cada ano quase metade dos 1,4 milhões de pacientes com CCR em todo mundo, sendo responsável por dois terços das mortes nesses pacientes, com sobrevida média sem tratamento de 5 a 12 meses.

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado é a ressecção cirúrgica (via aberta ou laparoscópica) do tumor primário e linfonodo regionais, assim como para o câncer de reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário. 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. A terapia alvo tem sido usadas nesses pacientes com metástases, com base na presença de mutações do gene RAS, já que aproximadamente 44% dos CCRm apresentam essas mutações. De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica do inglês European Society for Medical Oncology (ESMO), o tratamento sistemático do CCR metastático pode ser realizado com: agentes citotóxicos (oxaliplatina, fluoropirimidinas, leucovorin, irinotecano); agentes biológicos: anti-VEGF (aflibercepte, bevacizumabe,), anti-EGFR (panitumumabe, cetuximabe,) e inibidores multiquinases (regorafenibe). O uso destas medicações é condicionado às características individuais do cuidado dedicado 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 dos pacientes é exposto a todos os agentes citotóxicos disponíveis, a sobrevida é mais longa, e é provável que este conceito também possa ser extrapolado aos agentes biológicos. Portanto, diferentes cenários podem ser desenvolvidos e o uso de citotóxicos concomitante a agentes

biológicos tem sido instituído como opção de primeira 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. Por exemplo, as mutações em RAS foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinados tratamento, assim o status mutacional de RAS é fator crítico no uso de terapias alvo. O quadro abaixo elucida as opções de



tratamento para cada cenário.

A **neoangiogênese** representa um importante processo de desenvolvimento tumoral e das metástases, especialmente mediado pela via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). **Terapias anti-VEGF** têm sido exploradas há mais de uma década em **pacientes com CCRm**, sendo o **bevacizumabe** um dos principais medicamentos desenvolvidos e utilizados nesse cenário. **Está aprovado pela ANVISA com essa indicação.** É administrado por infusão intravenosa, a cada 2 ou 3 semanas, geralmente junto com a quimioterapia. Quando **combinado com quimioterapia, pode aumentar a sobrevida de pacientes com doença avançada.** Seus **efeitos colaterais frequentes** incluem hipertensão arterial, cansaço, dores de cabeça, hemorragia, leucopenia, feridas na boca, perda de apetite e diarreia. Os **efeitos colaterais raros, mas possivelmente importantes, incluem formação de coágulos sanguíneos, hemorragia, perfuração do cólon, problemas cardíacos e cicatrização lenta.** Se acontecer a perfuração do cólon, pode levar a uma infecção importante, que pode necessitar de uma cirurgia corretiva. Outro efeito colateral raro, mas importante, é uma reação alérgica durante a infusão, o que pode causar problemas respiratórios e pressão arterial baixa. O **bevacizumabe, no tratamento do CCRm tem seu impacto conhecido apenas na primeira e segunda linhas de tratamento, não sendo o uso ligado a expectativa de cura, apenas de sobrevida livre de progressão de doença.**

O **Trifluridina/Cloridrato de Tipiracila, LONSURF®** também conhecida como TAS-102, está **disponível como uma combinação oral**

formulada em um único comprimido com os dois componentes em uma proporção molar fixa de 1:0,5. A trifluridina é um antimetabolito que pode ser incorporado ao DNA após a trifosforilação através da timidilato sintase. Tipiracil é um inibidor da enzima timidina fosforilase, que media o catabolismo hepático de primeira passagem da trifluridina. A administração oral combinada dos dois componentes permite que níveis terapêuticos sistêmicos de trifluridina sejam obtidos, evitando o catabolismo hepático de primeira passagem do antimetabolito. **A trifluridina/tipiracil na terapia de terceira linha do CCRm foi associada a uma sobrevida global (SG) de cerca de 6,8 meses contra 4,6 meses com o placebo. As respostas objetivas foram raras (1,6%, todas as respostas parciais), mas cerca de 40% dos pacientes obtiveram estabilidade da doença por pelo menos 6 semanas.** Além disso, a formulação combinada mostrou toxicidade aceitável e a administração oral tem vantagens práticas no cenário de doença avançada em estágio posterior. Para se basear nos resultados de eficácia da trifluridina/tipiracil, uma combinação com o agente antiangiogênico bevacizumabe, que também é combinada com sucesso com outras espinhas de quimioterapia no tratamento do CCRm em linhas anteriores de terapia, foi estudada em ensaios de fase 2 e mais recentemente em um ensaio de fase 3. **O estudo randomizado de fase 3 SUNLIGHT relatou recentemente um benefício de sobrevida geral com a combinação de trifluridina/tipiracil e bevacizumabe sobre trifluridina/tipiracil isoladamente no ambiente de tratamento metastático de terceira linha, com sobrevida global em favor do tratamento combinado, com medianas de 10,8 versus 7,5 meses, assim como da sobrevida livre de progressão, e com taxa de controle de doença (69,5% versus 41,9%).** Entretanto estas O TAS-102 é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CCRm que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, ser for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-

EGFR. Apresenta como eventos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia, fadiga, náuseas, elevação de transaminases, elevação de fosfatase alcalina, hiponatremia, diarreia, dor abdominal e redução do apetite. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido, publicou uma recomendação que o uso TAS-102 está indicado no tratamento do CCRm previamente tratado com as terapias disponíveis incluindo esquemas quimioterápicos com fluoropirimidina-oxiplatina ou irinotecano, agentes anti-VGEF ou agentes EGFR, ou naqueles nas quais essas terapias não são adequadas, mas somente no caso da companhia que provem a medicação forneça desconto acordado. Já a agência do Canadá (CADTH) atualizou suas recomendações e não recomendou o reembolso da medicação, mesmo nas condições previamente citadas nas recomendações do NICE, com a justificativa que, quando comparado ao placebo e melhor terapia paliativa de suporte, o uso da medicação em questão apresentou resultados inconsistentes nos estudos, melhora muito modesta de SG cerca de 2 meses e na SLPDc cerca de 1 mês, com toxicidade moderada e incertezas quando aos impactos na qualidade de vida dos pacientes. Já seu uso associado ao bevacizumabe melhora a SG para em mais 5 meses em relação ao placebo. No Brasil a combinação de TAS-102 com bevacizumabe foi aprovada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com CCRm previamente tratados, ou não candidatos a tratamento, com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, uma terapia biológica anti-VEGF e, se RAS selvagem, uma terapia anti-EGFR.

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 fluoropirimidina (5-fluorouracila 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 para o CCR com recidivadas, 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, associado à quimioterapia paliativa sistêmica baseada em 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. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses pacientes. **O TAS-102 mas não está incorporada ao SUS.**

É importante destacar que **pacientes com doenças crônicas com possibilidade de avanço 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 em estágio IV, é importante segundo a OMS, ofertar cuidados paliativos, 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 e 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. Além disto no SUS as Unidades/Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia são hospitais credenciados, públicos ou filantrópicos, com recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral ao paciente portador de câncer, o que inclui o fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento desses pacientes.** Assim, cabe a este centro/unidade habilitado à prestar assistência oncológica pelo SUS, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos, a responsabilidade pelo fornecimento do melhor tratamento ao paciente podendo optar pela medicação adequada, sendo responsável pelo fornecimento do medicamento antineoplásico. **Conclusão:** trata-se de paciente idade não mencionada, com câncer de cólon estágio IV, com metástases hepática. Submetido a cirurgia e QT paliativo FOLFOX e em segunda linha FOLFIRI. Evoluiu com progressão da doença. Não recebeu Avastin ainda, sendo indicado, neste cenário, como terceira linha Lonsurf por 06 meses a ser reavaliado a cada 3 meses de ajuste da droga. **Necessita urgente Avastin 5mg/kg, 300mg a cada 14 dias e trifluridina/tioiracil (Lonsurf), 35mg (01 comp de 15mg + 01 comp de 20mg) de 12/12 horas dias 1,2,3,4,5, e 8,9,10,11,12 e a cada 28 dias dado a progressão da doença, com potencial de agravamento da doença**

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, objetivo do tratamento, toxicidade dos agentes, conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR também têm uma elevada atividade em linhas mais tardias e as expectativas do paciente.

A neoangiogênese é um importante processo de desenvolvimento tumoral e das metástases, especialmente mediado pela via de sinalização do VEGF. Terapias anti-VEGF têm sido exploradas há mais de uma década em pacientes com CCRm, sendo o bevacizumabe um dos principais medicamentos desenvolvidos e utilizados nesse cenário. Está aprovado pela ANVISA com essa indicação, mas não incorporado ao SUS. É administrado por infusão intravenosa, a cada 2 ou 3 semanas, junto com a quimioterapia. Combinado com quimioterapia, pode aumentar a sobrevida de pacientes com doença avançada. No tratamento do CCRm tem seu impacto conhecido apenas na primeira e segunda linhas de tratamento, ligado alteração de SLPD e não de cura.

O Trifluridina/Cloridrato de Tipiracila, LONSURF® também conhecida como TAS-102, está disponível como uma combinação oral formulada em um único comprimido com os dois componentes em uma proporção molar fixa de 1:0,5. A trifluridina é um antimetabolito que pode ser incorporado ao DNA após a trifosforilação através da timidilato sintase. Tipiracil é um inibidor da enzima timidina fosforilase, que media o catabolismo hepático de primeira passagem da trifluridina. A trifluridina/tipiracil na terapia de terceira linha do CCRm foi associada a uma SG de cerca de 6,8 meses contra 4,6 meses com o placebo. As respostas objetivas foram raras (1,6%, todas as respostas parciais), mas cerca de 40% dos pacientes obtiveram estabilidade da doença por pelo menos 6 semanas. Além disso, a formulação combinada mostrou

toxicidade aceitável e a administração oral tem vantagens práticas no cenário de doença avançada em estágio posterior. Para se basear nos resultados de eficácia da trifluridina/tipiracil, uma combinação com o agente antiangiogênico bevacizumabe, que também é combinada com sucesso com outras espinhas de quimioterapia no tratamento do CCRm em linhas anteriores de terapia, foi estudada em ensaios de fase 2 e mais recentemente em um ensaio de fase 3. **O estudo randomizado de fase 3 SUNLIGHT relatou recentemente um benefício de sobrevida geral com a combinação de TAS-102 e bevacizumabe sobre TAS-102 isoladamente no ambiente de tratamento metastático de terceira linha, com SG em favor do tratamento combinado, com medianas de 10,8 versus 7,5 meses, assim como da SLPD, e com taxa de controle de doença (69,5% versus 41,9%).** Entretanto estas O TAS-102 é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CCRm que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de oxaliplatina, fluoropirimidina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, ser for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR. Apresenta como eventos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia, fadiga, náuseas, elevação de transaminases, elevação de fosfatase alcalina, hiponatremia, diarreia, dor abdominal e redução do apetite. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido, publicou uma recomendação que o uso TAS-102 está indicado no tratamento do CCRm previamente tratado com as terapias disponíveis incluindo esquemas quimioterápicos com fluoropirimidina-oxiplatina ou irinotecano, agentes anti-VGEF ou agentes EGFR, ou naqueles nas quais essas terapias não são adequadas, mas somente no caso da companhia que provem a medicação forneça desconto acordado. Já a agência do Canadá (CADTH) atualizou suas recomendações e não recomendou o reembolso da medicação, mesmo nas condições previamente citadas nas recomendações do NICE, com a justificativa que, quando comparado ao placebo e melhor terapia

paliativa de suporte, o uso da medicação em questão apresentou resultados inconsistentes nos estudos, melhora muito modesta de SG cerca de 2 meses e na SLPDc cerca de 1 mês, com toxicidade moderada e incertezas quando aos impactos na qualidade de vida dos pacientes. No Brasil a combinação de TAS-102 com bevacizumabe foi aprovada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com CCRm previamente tratados, ou não candidatos a tratamento, com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, uma terapia biológica anti-VEGF e, se RAS selvagem, uma terapia anti-EGFR.

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 fluoropirimidina (5-fluorouracila 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 para o CCR com recidivadas, 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, associado à quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, é

apontado na DDT para pacientes com metástases hepáticas irrissecáveis 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. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses pacientes. O PCDT não aborda o uso de TAS-102.

Deve ser enfatizado, que na fase avançada da doença, como descrito neste caso, os pacientes têm prognóstico bastante reservado e os tratamentos devem procurar aumento em sua qualidade de vida, conforme definido pela OMS. O uso da terapia em questão, conforme a ANVISA só está aprovada para no CCRm previamente tratados, ou não candidatos a tratamento, com quimioterapia à base de oxaliplatina, fluoropirimidina, e irinotecano, uma terapia biológica anti-VEGF e, se RAS selvagem, uma terapia anti-EGFR, o que não foi o caso deste paciente. Também no caso em tela, não está explicitado a expressão tumoral do paciente.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1- 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
2. 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.

3. 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%C3%82NCER_COLORRETAL_META%C3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores\(1\)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%C3%82NCER_COLORRETAL_META%C3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores(1)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf).

4. 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.

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

6. 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.

7. 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).

8. 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/>

9. 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>.

11. 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>.

12. 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, Mikkelsen 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>.

13. 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

15. Fogace RN, Leite LAS, Nebuloni DR, Barian GM, Capareli F, Rocha LSS, Hoff PMG, Rivelli TG, Riechelmann RP. Uso de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático previamente tratados com bevacizumabe ou aflibercepte: experiência clínica uni-institucional. **Braz J Oncol.** 2017; 13(46):1-10. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/brazilianjournalofoncology.com.br/pdf/v13n46a03.pdf>,

16. Elez E, Pericay C, Valladares-Ayerbes M, Bando I, Safont MJ, Gallego J, Grávalos C, Arrivi A, Carrato A, Conde V, Ortiz MJ, López C, Alonso B, Mena IR, Díaz-Rubio E, Tabernero J, Aranda E. A phase 2 study of panitumumab with irinotecan as salvage therapy in chemorefractory KRAS exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer patients. **BJC.** 2019;121:378–.83. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41416-019-0537-z.pdf>.

17. Lin Z, Wang Yang Y, Huang Y, Liang J. Lu F, Lao X. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. **Mol Clin Oncol.** 2015;3(4):959-67. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2015.572>.

18- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA and Benson AB III: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200: 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; 25:1539–44. Disponível em:

<https://pdfs.semanticscholar.org/7d66/db10695c406aaeba4f430732c0734bee7217.pdf>.

19. Prager GW, Taieb J, Fakhri M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Pouchot PG, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. **N Engl J Med.** 2023;4:388(18):1657-67. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2214963?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=omessage:<PSN7O.iCc.1721958554.JP2cGyWf8Mk.BRdA@PSN7O.iCc.807f6c94-idc.po.dinpro.com.br>ri:rid:crossref.org&rmessage:<PSN7O.iCc.1721958554.JP2cGyWf8Mk.BRdA@PSN7O.iCc.807f6c94-idc.po.dinpro.com.br>fr_dat=cr_pub 0pubmed.

20. Voutsadakis IA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Trifluridine/Tipiracil plus Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Real-World Series. **Curr Oncol.** 2023;24;30(6):522 7-39. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10297708/>.

21. Shitara K, Falcone A, Fakhri MG, George B, Sundar R, Ranjan S, Van Cutsem E. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review. **Oncologist.** 2024;3;29(5):e601-e615. Disponível em:

20. Bula da medicação Avastin®. Bevacizumabe Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 03/05/2019. 23p. Disponível em: <https://www.dialogo-roche.com/content/dam/brasil/bulas/a/avastin/Avastin-Bula-Paciente.pdf>.

22- Bula da medicação LONSURF®. Trifluridina + cloridrato de tipiracila. Taiho Pharmaceuticals Co., Ltd. 20p. Disponível em: <https://www.novamedicamentos.com.br/media/catalog/product/l/o/lonsurf.pdf>

V - DATA: 01/08/2024 NATJUS - TJMG