

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50072626920228130433

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

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C. R. S.

IDADE: 50 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento CETUXIMABE (ERBITUX) 985 mg a cada 14 dias

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C 20

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 100.649, CRM 60.378

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002786

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações sobre o medicamento CETUXIMABE (ERBITUX) 985 mg, para tratamento do autor, conforme relatório médico.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de, 29/12/2021 e 17/03/2022, trata-se de CRS, **50 anos, com história de polipose ademomatosa familiar e neoplasia de reto avançada, RAS selvagem em novembro de 2019.** Tratado inicialmente com radioterapia neoadjuvante, seguida de quimioterapia sistêmica em 1ª linha paliativa com FOLFOX, de fevereiro/2020 a março/2021. **Evoluiu com progressão hepática e pulmonar tratada com quimioterapia de 2ª linha IFL, de março a novembro/2021. Nova progressão hepática e pulmonar, iniciado quimioterapia de 3ª linha paliativa com Xeloda, de novembro/2021 a janeiro/2022. Progressão hepática e pulmonar sendo tentado exposição**

a **FLOX**, de janeiro a março/22 **sem sucesso**. Pesquisa de mutações KRAS e NRAS BRAF não detectadas em 2021. **Solicitado Cetuximabe**, 985mg, venoso a cada 14 dias, **pelo benefício em sobrevida global e livre de progressão da doença, no SUS sem substituto no SUS e sem possibilidade de realização através do sistema APAC** pelo seu alto custo.

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 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, Portaria SAS/MS no 958, 26 de setembro de 2014, o diagnóstico do**

câncer de cólon 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 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. 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%. Em 21% dos casos a doença é metastática (m) e a sobrevida cai para 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.

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. As mutações em RAS foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinadas estratégias de tratamento, sendo o status mutacional de RAS um fator crítico no uso de terapias alvo. Dessa forma, a atividade de anticorpos anti-EGFR, como o panitumumabe e cetuximabe, é restrita aos tumores com RAS selvagem, não sendo recomendado seu uso em RAS mutante. A Merck SA no Brasil, possui Programa Diagnóstico em

Oncologia para CCRm, denominado DETECTA, de cobertura nacional, para a realização de exames moleculares de detecção da mutação dos genes KRAS e NRAS, nos éxons 2, 3 e 4 (códon 12, 13, 59, 61, 117 e 146). Esses exames são realizados para definição das características moleculares do tumor e disponibilizados por quaisquer Laboratórios de Biologia Molecular. Pelo programa, **os laboratórios contratados pela Merck S.A. devem liberar o resultado dos exames em até 12 dias úteis, a partir do recebimento da amostra biológica, que esteja em perfeitas condições para o processamento laboratorial.** A empresa ressalta que o programa não possui interferência na autonomia dos profissionais de saúde e, tão pouco, não devem contemplar concessão de benefício ou vantagem por eventual indicação aos pacientes.

O SUS disponibiliza o tratamento cirúrgico, radio e quimioterápico 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.** 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), **porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses pacientes”.**

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (Epitelial Growth Factor Receptor - EGFR), bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular, atuando como antineoplásico. **Tem indicação segundo a Anvisa para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do EGFR;** em combinação com quimioterapia à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5- fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua; como agente único em pacientes com falha da terapia convencional de oxaliplatina e irinotecano, ou intolerantes ao irinotecano. indicado para o tratamento. Também é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em combinação com radioterapia para doença localmente avançada de pacientes que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia e em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática. **Os membros da CONITEC presentes em sua 61a reunião ordinária, no dia 09 de novembro de 2017, deliberaram, por**

unanimidade, por não recomendar o cetuximabe para o tratamento do CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. Foram discutidos dados sobre as evidências que avaliam taxa de resposta ao tratamento e ressecabilidade do CCRm restrito ao fígado que demonstraram escassa evidência de benefício do tratamento de pacientes com CCRm RAS selvagem, com cetuximabe em adição ao esquema quimioterápico tradicional. Trata-se de dados de eficácia e segurança provenientes de um ECR de fase II, unicêntrico e de baixa qualidade metodológica. **Apesar de haver correlação, o cetuximabe não se mostrou superior ao tratamento já disponível, mesmo em evidências adicionais. Estudo de fase II OPUS avaliou a adição de cetuximabe ao FOLFOX, evidenciando aumento na taxa de resposta (61% versus 37%; $p=0,011$), discreto aumento na sobrevida livre de progressão e sem ganho na sobrevida global. Estudo de fase III MRC Coin não demonstrou ganho de sobrevida global mas sim um discreto incremento na taxa de resposta (57% versus 64%; $p = 0,049$) com a adição do cetuximabe a oxaliplatina. Embora o estudo de fase III NORDIC VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX, o estudo fase III CALGB 80405 comparou FOLFOX/FOLFIRI com cetuximabe ou bevacizumabe, com sobrevida global semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses. O benefício da adição do cetuximabe ao FOLFIRI foi demonstrado no estudo de fase III, Crystal. Estudos da Cochrane mostram que a adição de EGFR como o cetuximabe à quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte melhora a sobrevida livre de progressão (evidência de moderada a alta qualidade), sobrevida global (evidência de alta qualidade) e taxa de resposta tumoral (evidência de moderada a alta qualidade) mas pode aumentar a toxicidade em pessoas com CCR metastático de tipo selvagem KRAS exon 2 tipo selvagem ou estendido RAS (evidência de qualidade moderada). A pesquisa mostrou que pessoas com mutações no KRAS não podem beneficiar destes medicamentos**

(mutante KRAS), mas **os que não têm mutações (tipo selvagem KRAS) beneficiam**. Também sugerem que **pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas**, ou seja, os pacientes não precisam ter nenhuma mutação em KRAS ou NRAS (conhecido como 'tipo selvagem estendido RAS'). **Também as pesquisas mostraram que o aumento da sobrevida livre de progressão de doença e global refletem aumento de meses das mesmas de 2,3 a 24,4 mese**, que significam ganho real em relação ao tratamento proposto pelo SUS de 6 a 9 meses.

É importante enfatizar que, **a contrário do afirmado pela médica assistente, essa droga, apesar do ter custo do tratamento ser superior as demais, pode ser usada no SUS, já que:**

- **o esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial;**
- **o valor de reembolso pelo SUS, será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRma dinâmica do tratamento oncológico;**
- **há situações onde o recurso transferido pelo sistema APAC é suficiente para cobrir o tratamento;**
- **pe lo procedimento APAC de tratamento com cetuximabe do CCR por pacientes no âmbito do SUS não está inviabilizado;**
- **as sim pode ser usada, dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, se assim o médico e o paciente definirem, dentro da dinâmica do**

tratamento oncológico.

Conclusão: trata-se de paciente de **50 anos**, com história de **polipose ademomatosa familiar e neoplasia de reto avançada, RAS selvagem** em novembro de 2019. Tratado inicialmente com **radioterapia neoadjuvante**, seguida de **quimioterapia sistêmica em 1ª linha paliativa** com **FOLFOX**, de 2020 a 2021. **Evoluiu com progressão** hepática e pulmonar **tratada com quimioterapia de 2ª linha IFL**, de março a novembro/2021. **Nova progressão hepática e pulmonar**, iniciado **quimioterapia de 3ª linha paliativa com Xeloda**, de novembro/2021 a janeiro/2022. **Progressão hepática e pulmonar sendo tentado exposição a FLOX**, de janeiro a março/22 **sem sucesso**. Mantendo pesquisa de mutações KRAS e NRAS BRAF não detectadas em 2021. **Solicitado Cetuximabe**, 985mg, venoso a cada 14 dias, **pelo benefício em sobrevida global e livre de progressão da doença, no SUS sem substituto no SUS e sem possibilidade de realização através do sistema APAC** pelo seu alto custo.

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 local mais comum de metástases a distância é o fígado, responsável por dois terços das mortes nesses pacientes. O prognóstico na doença avançada metastática de sobrevida é de 13,5%. O CCR tem relação com o gene RAS que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares. A presença dessa mutação ajuda a direcionar o o tratamento.

O SUS disponibiliza tratamento cirúrgico, radio e quimioterápico baseado no uso de 5-fluorouracil e leucovorin infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano – FOLFIRI).

O cetuximabe, anticorpo monoclonal antagonista competitivo ao domínio extracelular EGFR. Indicado pela Anvisa para o tratamento de pacientes com CCRm RAS não mutado e com expressão do receptor

do EGFR. O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do EGFR bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular, atuando como antineoplásico. **Tem indicação segundo a Anvisa para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do EGFR;** em combinação com quimioterapia à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5- fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua; como **agente único em pacientes com falha da terapia** convencional de oxaliplatina e irinotecano, ou intolerantes ao irinotecano. **Os membros da CONITEC em novembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o cetuximabe para o tratamento do CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha.** Revisão da Cochrane mostra que o uso do cetuximabe associado a quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte melhora a sobrevida livre de progressão (evidência de moderada a alta qualidade), **sobrevida global** (evidência de alta qualidade) e **taxa de resposta tumoral** (evidência de moderada a alta qualidade), porém **pode aumentar a toxicidade em pessoas com CCRm de tipo selvagem KRAS exon 2 tipo selvagem ou estendido RAS.** A pesquisa mostrou que **pessoas que não têm mutações (tipo selvagem KRAS e NRAS) beneficiam deste tratamento.** Pesquisas também **demonstraram que o aumento da sobrevida livre de progressão de doença e global refletem aumento de meses das mesmas de 2,3 a 24,4 meses, que significam ganho real em relação ao tratamento proposto pelo SUS de 6 a 9 meses.** Assim a **CONITEC deliberou por não recomendar o cetuximabe no tratamento do CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha, já que estudos demonstram ausência de clareza de seu significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida.**

É importante enfatizar que, **o paciente em tela desde o diagnóstico apresenta sobrevida de 3 anos, com recidivas recorrentes a 4**

tratamentos de quimioterapia e que ao contrário do afirmado pela médica assistente, o cetuximabe, apesar de não fazer parte do SUS, e do custo do tratamento com a mesma ser superior as demais, pode ser usada no SUS, já que:

- o esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial;
- o valor de reembolso pelo SUS, será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRma dinâmica do tratamento oncológico;
- há situações onde o recurso transferido pelo sistema APAC é suficiente para cobrir o tratamento;
- o procedimento APAC de tratamento com cetuximabe do CCR por pacientes no âmbito do SUS não está inviabilizado;
- assim pode ser usada, dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, se assim o médico e o paciente definirem, dentro da dinâmica do tratamento oncológico.

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.CD00704.pub2/media/>

[CDSR/C D007047/CD007047.pdf](#).

2- Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 988/2018 – NJUD/SE/GAB/SE/MS. Doença: Câncer de colon e reto. Medicamento: cetuximabe + Irinotecano. Brasília, 23/03/2018. 4p. Disponível em: https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=3498763&infra_hash=d4a1d30f83348af897359ea022a1d465.

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. Carvalho, AC. Avaliação farmacoeconômica dos programas de quimioterapia antineoplásica para pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). Tese (doutorado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, 2016. 89p. Disponível em: file:///C:/Users/f0206128/Downloads/Carvalho_AdrianaCamargode_D.pdf.

5. 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).

6. Metastatic colorectal cancer: treatment with panitumumab Rev. Assoc Med Bras. 2018;64(7):568-74. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v64n7/1806-9282-ramb-64-07-0568.pdf>.

7. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. **Int J**

Colorectal Dis. 2011;26(7):823-33. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00384-011-1149-0>.

8. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. **Int J Color Dis.** 2017;32(8):1179–90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424871>.

9. Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, et al. Different toxicity of Cetuximab and Panitumumab in metastatic colorectal Cancer treatment: a systematic review and Meta-analysis. **Oncology.** 2018;94(4):191–9. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/486338>.

10. 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>.

V - DATA:

02/05/2022 NATJUS - TJMG