



Brasília, DF | Junho de 2024

Relatório de Recomendação

PROCOLOS & DIRETRIZES

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Adenocarcinoma de cólon e reto**

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

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

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apresentação

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Adenocarcinoma de cólon e reto é oriunda da alteração de formato e da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de cólon e reto, sendo uma demanda que atende ao parágrafo único do artigo 26 do Decreto nº 7.508/2011, que dispõe sobre a competência do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A atualização faz-se necessária devido às mudanças nos parâmetros de cuidado dos pacientes com a doença no Brasil, incluindo o diagnóstico, novos tratamentos e o acompanhamento.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 130ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de junho de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO ADENOCARCINOMA DE CÓLON E RETO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto, também conhecido como câncer colorretal, abrange os tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte ¹.

No câncer colorretal, o tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, correspondendo a cerca de 95% dos casos. Outros tipos histológicos são o carcinoma mucinoso e o adenoescamoso. Ainda, a caracterização molecular e análises transcriptômicas permitem a classificação em quatro subtipos moleculares ². Cerca de 75% dos casos de câncer de cólon e reto origina-se a partir de pólipos adenomatosos, pela "via adenoma-carcinoma", com tempo de evolução que pode levar mais de 20 anos. Aproximadamente 15% dos casos são oriundos de pólipos serrilhados, pela chamada "via serrilhada". Embora a maioria dos pólipos adenomatosos ou serrilhados não evolua para câncer, ambos estão associados a um risco aumentado de câncer de cólon ou reto, principalmente os pólipos avançados, ou seja, com 10 ou mais milímetros de diâmetro, com componente viloso e displasia de alto grau ³.

Estima-se que em 2022 tenham ocorrido 20.520 casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres, no Brasil. Esses dados correspondem a uma estimativa de risco de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres ⁴, sendo que o sexo masculino apresenta taxas médias de sobrevida mais baixas do que o sexo feminino ².

O câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais incidente nas Regiões Sudeste (28,62 casos/100 mil habitantes) e Centro-Oeste (15,40 casos/100 mil habitantes). Na Região Sul (25,11 casos/100 mil habitantes), é terceiro tumor mais frequente. Nas Regiões Nordeste (8,91 casos/100 mil habitantes) e Norte (5,27 casos/100 mil habitantes), ocupa a quarta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (26,18 casos/100 mil habitantes) e Sul (23,65 casos/100 mil habitantes). Enquanto nas regiões Centro-Oeste (15,24 casos/100 mil habitantes), Nordeste (10,79 casos/100 mil habitantes) e Norte (6,48 casos/100 mil habitantes) é o terceiro mais incidente ⁴. Cabe ressaltar que todas essas análises de incidência estão desconsiderando os cânceres de pele não melanoma. O Brasil demonstra crescimento tanto de incidência quanto de mortalidade do câncer de cólon e reto nos últimos 10 anos ⁵.

A maioria dos casos de câncer de cólon e reto é esporádica, ou seja, ocorre em pessoas que não apresentam história familiar e que pode não ter relação com fatores de risco. Contudo, alguns grupos possuem maior risco de desenvolvimento desta neoplasia: indivíduos com predisposição hereditária para câncer de cólon e reto, incluindo síndromes de câncer familiar, como polipose adenomatosa familiar e síndrome de Lynch; portadores de doenças inflamatórias do intestino (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa) e indivíduos com pólipos intestinais adenomatosos ou serrilhados avançados ^{3,6}.

Outros fatores de risco importantes para o desenvolvimento do câncer colorretal na população são: obesidade, sobrepeso e sedentarismo; consumo de bebidas alcoólicas com mais de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

30 gramas de etanol ingeridos por dia; tabagismo; dieta com o consumo excessivo de carnes vermelhas e carnes processadas, além de baixa ingestão de frutas, legumes e verduras ^{3,6}. A cada porção de 50 gramas de carne processada consumida diariamente, o risco de câncer de cólon e reto aumenta em 18% ³. A recomendação para a prevenção do câncer de cólon e reto é evitar totalmente o consumo de carnes processadas e limitar o consumo de carne vermelha a até 500 gramas de carne cozida por semana ⁷.

Para reduzir a incidência do câncer colorretal, é fundamental promover a conscientização da população sobre a importância da adoção de hábitos saudáveis, por meio de ações de saúde e políticas intersetoriais. Essas medidas visam não apenas a promover a saúde, mas também reduzir a exposição aos fatores de risco modificáveis associados a essa doença.

Outra importante estratégia de controle do câncer de cólon e reto é a detecção precoce a partir de sintomas iniciais, uma vez que o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este PCDT visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do câncer de cólon e reto, com o objetivo de orientar, com base em evidências científicas de segurança, efetividade e reprodutibilidade, as condutas e os protocolos assistenciais mais adequados.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde ⁸, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C18 Neoplasia maligna do cólon
- C18.0 Neoplasia maligna do ceco - válvula ileocecal
- C18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme)
- C18.2 Neoplasia maligna do cólon ascendente
- C18.3 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) hepática(o)
- C18.4 Neoplasia maligna do cólon transverso
- C18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica(o)
- C18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente
- C18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide – exclui junção retossigmoide
- C18.8 Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva
- C18.9 Neoplasia maligna do cólon, não especificado
- C19 Neoplasia maligna da junção retossigmoide
- C20 Neoplasia maligna do reto

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1. Detecção precoce, rastreamento e prevenção secundária

A detecção precoce é dividida em duas grandes estratégias: o diagnóstico precoce e o rastreamento. Diagnóstico precoce refere-se às estratégias para facilitar a investigação diagnóstica e posterior tratamento dos casos confirmados para os indivíduos com sinais e sintomas suspeitos.

Os sinais e sintomas suspeitos de câncer de cólon e reto são relativamente inespecíficos e incluem: mudanças de hábitos intestinais, perda inexplicável de peso, anemia por deficiência de ferro, fezes escuras ou com sangue visível, massa abdominal e dor abdominal persistente ³.

O rastreamento para o câncer de cólon e reto refere-se aos exames de rotina em avaliação de indivíduos clinicamente assintomáticos, porém, já com manifestação oculta de sangramento, que pode ser o sinal indicativo da presença de um pólipó, permitindo a sua remoção antes da sua transformação (prevenção secundária) ou ainda, a detecção de um tumor maligno em uma fase muito inicial. A abordagem sobre o rastreamento será abordada em documentos técnicos específicos ³ ou outros que venham a ser publicados ⁹.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4.2. Diagnóstico

O diagnóstico de câncer de cólon e reto é confirmado por meio do estudo anatomopatológico de amostra do tumor primário ou do segmento do intestino ou ainda, de lesão de metástase relacionada. Essas amostras são obtidas por via endoscópica (colonoscopia/retossigmoidoscopia) ou biópsia guiada por agulha ou, em casos em que há cirurgia de urgência, da amostra de tecido do material cirúrgico.

Em casos confirmados de câncer de cólon e reto, recomenda-se a realização de tomografias com contraste de tórax, abdome superior e pelve para estadiamento. Estes exames devem ser feitos, sempre que possível, antes da realização de intervenções cirúrgicas, pois podem alterar a decisão de tratamento, principalmente em pacientes assintomáticos, quanto ao tumor primário e com doença metastática. Em pacientes que não podem realizar infusão de contraste iodado ou cuja tomografia com contraste de abdome apresenta achados duvidosos quanto a presenças de lesões metastáticas, recomenda-se a realização de ressonância magnética de abdome superior, uma vez que apresenta sensibilidade superior aos demais métodos ^{10,11}.

O PET-CT pode ser empregado para a detecção de metástase exclusivamente hepática e potencialmente ressecável de câncer colorretal ¹². A realização de PET-CT oncológico para estadiamento não é recomendada, visto que não apresenta superioridade em relação aos demais métodos quanto a desfechos que podem proporcionar mudanças de conduta clínica ¹³.

Em pacientes com adenocarcinoma de reto, sugere-se a realização de ressonância magnética de reto para avaliação de localização da lesão, comprometimento linfonodal mesorretal e invasão e comprometimento de fásia mesorretal ^{14,15}.

Pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de cólon e reto devem realizar exames laboratoriais: hemograma completo, função bioquímica, função renal, enzimas hepáticas e canaliculares, bilirrubinas totais e frações e antígeno carcinoembrionário (CEA). O CEA com valor aumentado (maior que 5 mcg/L) no pré-operatório denota pacientes que tem pior prognóstico, exceto os que, após a cirurgia, tem normalização dos seus valores. O CEA também pode ser utilizado como monitorização de eficácia de quimioterapia nos casos com doença metastática ^{16,17}. Os demais exames têm a função de avaliar o status de saúde e funções orgânicas gerais do paciente.

Recomenda-se a realização de teste imunohistoquímico da amostra de tecido tumoral para avaliação da proficiência de enzimas de reparo em todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon e reto ¹⁸. Caso o perfil do tumor seja instável, recomenda-se avaliação quanto a presença da síndrome de Lynch.

4.3. Estadiamento

Compreender o estadiamento patológico juntamente aos valores prognósticos é essencial para a tomada de decisão terapêutica. O estadiamento mais utilizado é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tamanho e extensão do tumor primário) (Quadro 1), N (acometimento linfonodal) (Quadro 2) e M (metástase a distância) (

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 3), chamada simplificada de classificação TNM (Quadro 4) ¹⁹. Também é utilizado o sistema TNM da *American Joint Committee for Cancer (AJCC)* ²⁰, cuja 8ª edição expandiu a classificação e estadiamento para além dos sítios anatómicos e incluiu outros fatores prognósticos, como o grau histológico e o perfil imunohistoquímico.

Quadro 1. Profundidade de invasão – Tumor primário T.

| Categoria T | Definição |
|--------------------|--|
| TX | Não é possível avaliar o tumor primário |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| Tis | Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso |
| T1 | Tumor invade a submucosa |
| T2 | Tumor invade a muscular própria |
| T3 | Tumor invade através da muscular própria os tecidos pericólicos |
| T4 | Tumor invade e/ou perfura o peritônio visceral ou órgãos/estruturas vizinhas |
| T4a | Tumor perfura peritônio visceral |
| T4b | Tumor invade diretamente órgãos/estruturas vizinhas |

Fonte: Adaptado da União Internacional Contra o Câncer (UICC), 8ª ed.

Quadro 2. Linfonodos regionais – N.

| Categoria N | Definição |
|--------------------|---|
| NX | Não é possível avaliar os linfonodos regionais |
| N0 | Não há metástases linfonodais |
| N1 | 1 a 3 linfonodos acometidos (tumor em linfonodo > 0,2 mm) ou depósito tumoral descontínuo com linfonodos negativos |
| N1a | 1 linfonodo acometido |
| N1b | 2 ou 3 linfonodos acometidos |
| N1c | Linfonodos negativos, mas depósitos tumorais presentes na subserosa, mesentério ou tecido pericólico/perirretal/mesorretal não peritonealizados |
| N2 | 4 ou mais linfonodos acometidos |
| N2a | 4-6 linfonodos acometidos |
| N2b | 7 ou mais linfonodos acometidos |

Fonte: Adaptado da União Internacional Contra o Câncer (UICC), 8ª ed.

Quadro 3. Presença de metástases - M.

| Categoria M | Definição |
|--------------------|---|
| M0 | Sem metástases à distância |
| M1 | Metástases em órgãos distantes ou peritônio |
| M1a | Metástases em 1 órgão e sem metástases peritoneais |
| M1b | Metástases em 2 ou mais órgãos e sem metástases peritoneais |
| M1c | Metástase em peritônio, com ou sem outros órgãos acometidos |

Fonte: Adaptado da União Internacional Contra o Câncer (UICC), 8ª ed.

Quadro 4. Estadiamento com base no sistema TNM.

| T | N | M | Estadiamento |
|------------|----------|----------|---------------------|
| Tis | N0 | M0 | 0 |
| T1, T2 | N0 | M0 | I |
| T3, T4 | N0 | M0 | II |
| T3 | N0 | M0 | IIA |
| T4a | N0 | M0 | IIB |
| T4b | N0 | M0 | IIC |
| Qualquer T | N1, N2 | M0 | III |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

| T | N | M | Estadiamento |
|------------|------------|-----|--------------|
| T1-T2 | N1/N1c | M0 | IIIA |
| T1 | N2a | M0 | IIIA |
| T3-T4a | N1/N1c | M0 | IIIB |
| T2-T3 | N2a | M0 | IIIB |
| T1-T2 | N2b | M0 | IIIB |
| T4a | N2a | M0 | IIIC |
| T3-T4a | N2b | M0 | IIIC |
| T4b | N1-N2 | M0 | IIIC |
| Qualquer T | Qualquer N | M1 | IV |
| Qualquer T | Qualquer N | M1a | IVA |
| Qualquer T | Qualquer N | M1b | IVB |
| Qualquer T | Qualquer N | M1c | IVC |

Fonte: Adaptado da União Internacional Contra o Câncer (UICC), 8ª ed.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com qualquer idade e suspeita ou diagnóstico de adenocarcinoma de cólon e reto, que compreende neoplasia maligna do cólon ascendente, descendente, transverso e sigmoide, além de neoplasia maligna do ceco, do apêndice, das flexuras hepática e esplênica, da junção retossigmoide e do reto.

Nota: Não serão incluídos pacientes com carcinoma epidermoide do reto, GIST, tumor neuroendócrino, linfomas, sarcomas e outras histologias raras e o carcinoma de canal anal.

6. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento ou procedimento preconizado neste Protocolo deverão ser excluídos do uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado.

7. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não medicamentoso do câncer de cólon e reto inclui as seguintes abordagens: tratamento cirúrgico, radioterapia e métodos ablativos térmicos.

7.1. Tratamento cirúrgico

7.1.1. Adenocarcinoma de cólon

O tratamento cirúrgico é a única opção terapêutica capaz de oferecer cura no adenocarcinoma de cólon. A evolução das técnicas cirúrgicas, anestésicas e do cuidado perioperatório reduziram sensivelmente a morbidade e aceleraram o tempo de recuperação²¹.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Na cirurgia do adenocarcinoma de cólon, é fundamental garantir margens satisfatórias (aproximadamente 5 cm) na ressecção colônica, juntamente com uma linfadenectomia adequada. Esta última envolve a ligadura dos vasos nutridores do segmento colônico correspondente, sendo essencial uma amostragem linfonodal mínima de 12 linfonodos.

Técnicas minimamente invasivas devem ser empregadas sempre que possível, visto que demonstram possibilitar um menor tempo de internação, menor uso de analgésicos e menor perda sanguínea quando realizada por via laparoscópica, além de resultados de sobrevida global e sobrevida livre de doença semelhantes ao da cirurgia convencional²²⁻²⁴. Pacientes com adenocarcinoma de cólon em estádios 0 ou I que apresentem critérios favoráveis, tais como invasão até 1.000 micras da submucosa; ausência de invasão angiolinfática; histologia bem diferenciadas; ausência de tumor budding; margens livres, são elegíveis à realização da ressecção endoscópica.

Tumores com invasão de órgãos adjacentes (T4b) requerem ressecção em bloco da estrutura acometida por contiguidade a fim de garantir margens livres de ressecção²⁵. A presença de doença metastática não é uma contraindicação para realização de cirurgia radical com intenção curativa. A indicação de cirurgia nesse cenário dependerá da extensão e do sítio da metástase, além da ressecabilidade da doença metastática²¹. Na presença de doença metastática irresssecável, a ressecção do tumor primário de forma paliativa é indicada para controle de sintomas (sangramento, obstrução ou perfuração).

Paciente com doença peritoneal pode se beneficiar com a citorredução cirúrgica em casos com índice de carcinomatose baixo (ICP <10)²⁶.

O objetivo da citorredução é remover o máximo possível de lesões tumorais, visto que quanto menor o volume tumoral residual após a cirurgia, melhores são os resultados. Para acessar a distribuição da doença na superfície peritoneal, a cavidade abdominal é dividida em 13 regiões, onde cada região recebe uma pontuação de 0-3 (índice de tamanho tumoral), a depender do volume de implantes tumorais encontrados em cada uma delas e, ao final, obtêm-se o Índice de Câncer Peritoneal (ICP). As regiões no abdome são divididas em: central, hipocôndrio direito, epigástrico, hipocôndrio esquerdo, flanco esquerdo, fossa ilíaca esquerda, pelve, fossa ilíaca direita, flanco direito, jejuno proximal, jejuno distal, íleo proximal, íleo distal. O índice de tamanho tumoral é classificado como LS (do inglês *lesion size score*) 0, quando não há lesão, LS 1, quando existe nódulos até 0,5 cm, LS 2 quando existe nódulos entre 0,5 e 5,0 cm e LS 3 na presença de nódulos maiores que 5,0 cm ou confluentes. Desta forma o índice de carcinomatose pode variar de 0-39 e é utilizado, principalmente, para quantificar o volume de doença peritoneal e estimar a possibilidade de citorredução nos pacientes com neoplasias disseminadas no peritônio²⁷.

7.1.2. Adenocarcinoma de reto

De forma simplificada, o reto é a parte final do intestino grosso localizada acima da linha pectínea e se estende por aproximadamente 15 cm até o ponto onde termina a tênia, integrando a musculatura longitudinal dessa região. Na prática clínica, o reto é frequentemente dividido em três segmentos para facilitar a análise: o segmento inferior ou distal (até 5 cm da margem anal), o segmento médio (de 5 a 10 cm da margem anal) e o segmento superior ou proximal (de 10 a 15 cm da margem anal). Os tumores retais também são classificados com base em sua localização em relação à dobra peritoneal, podendo ser intraperitoneais, se localizados no reto alto, ou extraperitoneais, se encontrados no reto médio e baixo. A mensuração exata da distância entre a extremidade inferior do tumor e a margem anal é crucial, especialmente em tumores do reto inferior, pois impacta diretamente na decisão de realizar a amputação retal e a colostomia definitiva²⁸.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A técnica cirúrgica preconizada no câncer de reto é a excisão total do mesorreto (TME), que tem como fundamento a dissecação fina seguindo o plano embriológico avascular entre a fáscia mesorretal e a fáscia endopélvica, ressecando todo o estajo mesorretal de forma íntegra e sem violação do compartimento mesorretal. A TME se constitui como base fundamental do tratamento cirúrgico do câncer de reto extraperitoneal (localizado abaixo da reflexão peritoneal) ²⁹. Para os tumores do reto intraperitoneal, recomenda-se que a excisão mesorretal seja parcial, ou seja, uma ressecção do mesorreto englobando 5 cm distais ao tumor, pois não há necessidade de ressecção de todo estajo mesorretal até o nível do diafragma pélvico, como é feito na TME.

A disseminação da TME como técnica padrão-ouro no tratamento de câncer de reto extraperitoneal confirmou a importância da ressecção adequada do estajo mesorretal sem violação da fáscia mesorretal. A qualidade da TME produzida pelo cirurgião e o comprometimento da margem radial são fatores prognósticos decisivos relacionados à recidiva local. A violação do estajo mesorretal durante a cirurgia propicia chance significativamente maior de recidiva local ³⁰. A avaliação da qualidade da ressecção do espécime cirúrgico (protocolo de Quirke ³¹) pelo patologista serve como auditoria da qualidade da técnica cirúrgica empregada e que tem correlação direta com recidiva local ³².

Em relação à linfadenectomia a ser empregada, a TME realizada de forma adequada engloba todos os linfonodos mesorretais sob risco de metástase, sendo uma base fundamental do tratamento cirúrgico. A linfadenectomia da artéria mesentérica inferior e suas ramificações (artérias retais) é parte importante da técnica cirúrgica no câncer de reto pois engloba os linfonodos craniais que seguem os vasos retais e artéria mesentérica inferior, devendo ser realizada de forma rotineira. Quanto à linfadenectomia lateral, não há um consenso na literatura sobre utilizá-la ou não como parte da rotina cirúrgica ²¹.

A preservação nervosa representa um passo fundamental no tratamento cirúrgico de câncer de reto, pois as sequelas produzidas pela lesão do plexo autonômico pélvico são responsáveis por sequelas na esfera urinária e sexual. Desta forma, o esforço em preservar a anatomia nervosa pélvica durante a cirurgia do reto é fundamental para reduzir sequelas relacionadas ao procedimento ²¹.

A excisão local é indicada como tratamento de câncer de reto apenas em situações em que o paciente não tenha condição clínica para ser submetido ao tratamento radical (TME), pois foram observadas taxa de recidiva em torno de 18% e 37% para tumores T1 e T2 tratados com excisão local isoladamente ²¹.

A cirurgia minimamente invasiva no câncer de reto permite uma recuperação pós-operatória mais rápida (menor tempo de internação, retorno mais precoce à dieta, menor uso de analgésicos e menos complicações relacionadas à parede abdominal), além de resultados oncológicos semelhantes quando comparada à cirurgia convencional ^{33,34}.

7.2. Radioterapia

Para pacientes com adenocarcinoma de cólon, a radioterapia não é recomendada rotineiramente no tratamento adjuvante. Há limitada evidência sugerindo que pacientes selecionados poderiam ser beneficiados pela irradiação do leito tumoral em situações clínicas específicas (lesão T4, presença de perfuração ou obstrução intestinal e doença residual pós-operatória) ^{35,36}.

Para pacientes com câncer de reto em estágio inicial (T1-T2, N0, M0), a radioterapia neoadjuvante não é recomendada, bem como, para tumores de reto alto.. Para câncer de reto T3-T4

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

e/ou N1-3 localmente avançado, localizado no reto baixo ou médio, independentemente do local e do estágio, o tratamento curativo consiste em radioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia ³⁷

A radioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante do câncer de reto é preferível à radioterapia adjuvante devido à melhor adesão, menor toxicidade e maior eficácia em termos de controle local ^{37,38}

Quanto à indicação da radioterapia adjuvante para pacientes com câncer de reto no estágio I (pT1,pT2, pN0, pM0), esta deve considerar a extensão da neoplasia e o grau de diferenciação histológica do tumor:

- Tumor com margem comprometida ³⁹.
- Invasão linfovascular
- Grau III
- Invasão da submucosa até a o 1/3 inferior

Além disso, a radioterapia adjuvante deve ser considerada em casos com alto risco de recorrência local, estágio patológico II e III, se a radioterapia pré-operatória não tiver sido administrada, também para tumores com margem circunferencial inferior a 1 mm e nos casos onde a avaliação linfonodal foi inadequada ou não realizada (pNx).

O mais comumente utilizado para a terapia neoadjuvante é a quimiorradioterapia de “curso longo” usando doses convencionais de 1,8 a 2 Gy por fração durante 5 a 6 semanas para uma dose total de 45 a 50,4 Gy concomitante ao uso de 5-fluoruracila (5FU) em infusão contínua ou capecitabina oral ^{37,40-42}. Em pacientes idosos ou que não toleram a cirurgia, pode-se usar a radioterapia definitiva, com doses maiores, como 54 Gy.

Para pacientes com câncer de reto recebendo radioterapia neoadjuvante de curta duração, recomenda-se a aplicação de 25 Gy em 5 frações de 5 Gy ao longo de uma semana com ou sem quimioterapia concomitante ^{37,41}.

A adição de quimioterapia concomitante à radiação fornece radiosensibilização, aumenta a taxa de reposta patológica completa (RPC), mas também pode aumentar a toxicidade, a depender do esquema quimioterápico utilizado ⁴⁰.

7.3. Métodos ablativos térmicos

Os métodos ablativos térmicos utilizam calor ou frio para destruir as células cancerígenas no fígado.

A ablação por radiofrequência e por micro-ondas envolve a colocação de um ou mais eletrodos no tumor ⁴³ usando orientação de imagem, como ultrassonografia (com ou sem contraste) ou tomografia computadorizada (com ou sem contraste). Uma corrente alternada de alta frequência é aplicada, causando a necrose de coagulação e, conseqüentemente, a destruição do tecido ao redor dos eletrodos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A seleção do paciente que realizará o procedimento deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar, sendo utilizada uma abordagem percutânea ou intraoperatória, com o paciente sob sedação venosa e anestesia geral ⁴⁴.

Para metástases hepáticas colorretais ressecáveis, a ablação por radiofrequência pode ser utilizada conjuntamente à ressecção cirúrgica, sendo aplicada em lesões de difícil ressecção ou que comprometeriam a remoção de uma grande área de parênquima hepático ⁴⁵.

A ablação por micro-ondas é um método ablativo que utiliza ondas eletromagnéticas que criam altas temperaturas para destruir rapidamente os tumores de até 3 cm de diâmetro. A ablação por micro-ondas é uma tecnologia mais recente que a radiofrequência no tratamento de tumores hepáticos. Ela tem a vantagem de causar ablações maiores, mais homogêneas, mais esféricas e mais previsíveis que a radiofrequência. Além disso, é uma tecnologia mais rápida e menos susceptível à perda de eficácia quando aplicada perto de grandes vasos sanguíneos. Para pacientes com metástases irressecáveis, a evidência sugerindo eficácia e segurança de ablação por micro-ondas permanece escassa ⁴⁶, no entanto, esta modalidade de ablação tem se mostrado uma opção para uso conjunto à ressecção hepática ^{47,48}.

A evidência recente mostra que a eficácia dos métodos ablativos para o tratamento de tumores hepáticos aumentou de forma expressiva. A sobrevida livre de progressão local melhorou significativamente, passando de 38%, em 2013, para 69% em 2017 e, em 2021, chegando a 86%. O aumento desta eficácia tem sido atribuído à seleção adequada dos pacientes, controle adequado da área de ablação, além da incorporação de novas tecnologias, com substituição progressiva da radiofrequência pelas micro-ondas ⁴⁹.

Após avaliação pela Conitec, a ablação térmica para o tratamento de metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico do câncer de cólon e reto foi incorporada ao SUS, conforme Portaria SECTICS/MS nº 06/2024.

Ressalta-se que, conforme as evidências clínicas atualmente disponíveis para a ablação por radiofrequência, são elegíveis a realizar o procedimento de ablação térmica os pacientes entre 18 e 80 anos com câncer de cólon ou reto, status de desempenho da Organização Mundial da Saúde menor ou igual a 1 e medula óssea, função hepática e renal adequadas e:

- metástase hepática não ressecáveis (nenhuma possibilidade de ressecção completa de todas as lesões tumorais) sem doença extra-hepática detectável, conforme avaliação em tomografia computadorizada abdomino-pélvica ou ressonância magnética e tomografia computadorizada de tórax, com mais de 10 metástases hepáticas, com diâmetro máximo de 4 cm e em que o envolvimento metastático do fígado era de até 50% e o tratamento completo de todas as lesões hepáticas era considerado possível; ou
- metástase hepática ressecável, mas com alto risco cirúrgico.

Destaca-se que não são elegíveis à realização do procedimento de ablação térmica pacientes com tumor primário, qualquer outra doença maligna nos últimos 10 anos (exceto carcinoma do colo do útero *in situ* ou câncer de pele não melanoma), neuropatia sensorial superior a grau 1, doença cardiovascular clinicamente significativa, hipertensão não controlada, distúrbios hemorrágicos ou coagulopatia e infecção ativa.

Ressalta-se que, devido à ausência de evidências clínicas acerca da ablação térmica por microondas, serão considerados os mesmos critérios de elegibilidade da ablação por radiofrequência.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

8. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual que demonstra impacto na história natural da doença, nas tecnologias com indicação relacionada ao adenocarcinoma de cólon e reto aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com o objetivo principal de reduzir a mortalidade da doença e nas recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

O uso da terapia antineoplásica deverá fazer parte de um plano terapêutico global para pacientes clinicamente aptos ao tratamento, segundo suas finalidades⁵⁰.

A infusão de quimioterapia infusional para o tratamento de adenocarcinoma de cólon e reto, utilizando uma bomba elastomérica, oferece benefícios significativos aos pacientes. Este método permite uma administração contínua e controlada do medicamento, mantendo níveis terapêuticos adequados por um período prolongado. Além disso, a utilização da bomba elastomérica reduz a necessidade de múltiplas visitas hospitalares para infusões, proporcionando maior comodidade e qualidade de vida aos pacientes. Essa abordagem contínua e personalizada pode contribuir para uma melhor resposta ao tratamento e potencialmente melhorar os resultados a longo prazo no combate ao câncer colorretal.

No adenocarcinoma de cólon e reto, a quimioterapia pode ser considerada nos seguintes pacientes:

- Quimioterapia prévia (neoadjuvante) – realizada antes do procedimento cirúrgico em pacientes com adenocarcinoma de reto no estágio II ou III, associada ou não à radioterapia;
- Quimioterapia adjuvante: realizada após procedimento cirúrgico em pacientes com adenocarcinoma de cólon ou reto (com adenocarcinoma no estágio III e, excepcionalmente, no estágio II);
- Quimioterapia paliativa – realizada em pacientes com câncer cólon ou reto recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, desde que apresente capacidade funcional Zubrod 0, 1 ou 2 e expectativa de vida maior que seis meses. Também contempla a quimioterapia de conversão, nos casos de metástases hepáticas potencialmente ressecáveis.

8.1. Quimioterapia neoadjuvante (prévia)

A quimioterapia neoadjuvante é indicada para a redução de tumores de reto avançados (geralmente estádios II ou III) ao diagnóstico, com a finalidade de tornar a doença ressecável ou de melhorar o prognóstico do paciente. Esse tratamento deve ser reservado aos seguintes pacientes ²¹:

- Boa capacidade funcional (Zubrod 0 ou 1);
- Expectativa de vida superior a 12 meses;
- Possibilidade de realização do procedimento cirúrgico (caso indicado) em no máximo três a quatro semanas após o término da quimioterapia ou oito a 12 semanas após o término da radioterapia;
- Garantia de acesso à radioterapia (caso indicada) dentro de três a quatro semanas;
- Garantia de disponibilização de quimioterapia adjuvante, se indicada.

A duração do tratamento em geral é de três a seis meses, determinada pelo plano terapêutico, toxicidade e resposta objetiva à quimioterapia, podendo ser empregado concomitante ou não à radioterapia ⁵¹⁻⁵³.

A quimiorradioterapia neoadjuvante, comparada à radioterapia isolada, melhora o controle local, aumenta o tempo para falha do tratamento e aumenta a sobrevida específica por câncer.

A neoadjuvância clássica consiste em radioterapia ou quimiorradioterapia seguida de cirurgia, com quimioterapia sistêmica pós-operatória (adjuvante). Já a neoadjuvância total é uma nova estratégia, que vem mostrando resultados promissores, utilizando o tratamento multimodal para adenocarcinoma de cólon e adenocarcinoma de reto localmente avançado, sendo que a radiação e a terapia sistêmica são administradas antes da ressecção cirúrgica ⁵⁴. A neoadjuvância total é uma alternativa para pacientes que apresentem fatores de risco para recorrência do tumor.

Os esquemas de quimioterapia neoadjuvante estão descritos no Quadro 5.

Quadro 5. Esquemas terapêuticos para quimioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma de reto.

| Possíveis esquemas |
|---|
| Capecitabina mais radioterapia concomitante ⁵⁵ ; |
| Fluorouracil mais radioterapia concomitante ^{55,56,57} ; |
| Fluorouracil, ácido folínico mais radioterapia concomitante ⁵⁸ |
| Fluorouracil, ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano |
| Oxaliplatina, ácido folínico e fluorouracil sem radioterapia concomitante |
| Capecitabina e oxaliplatina sem radioterapia concomitante |
| Capecitabina |

Fonte: elaboração própria.

Nota: Os medicamentos podem ser administrados por infusão prolongada ou curta, conforme disponibilidade e organização do serviço.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A quimioterapia prévia seguida de quimiorradioterapia, se comparada à quimiorradioterapia, está associada a maior toxicidade e ausência de benefício clínico adicional ⁵⁹, não sendo preconizada neste Protocolo.

Alguns estudos sugerem que a quimioterapia prévia seguida de cirurgia pode ser equivalente à quimiorradioterapia em termos de resposta patológica completa, taxa de ressecção R0, recidiva local e metástase à distância, mas superior quanto a taxa de preservação esfinteriana ⁵³. Em que pese a quimiorradioterapia ser a abordagem padrão recomendada, a quimioterapia prévia isolada pode ser considerada como uma alternativa à quimiorradioterapia para pacientes com doença T2 ou T3 e forte vontade de preservação esfinteriana ou quando o acesso à radioterapia não estiver imediatamente disponível. O regime de quimioterapia prévia ideal para estes casos não está estabelecido, sendo recomendada a adoção dos esquemas de tratamento usados na quimioterapia adjuvante.

Como não está definida a melhor sequência de tratamento neoadjuvante, para otimizar o acesso e utilização da radioterapia, deve-se considerar preferencialmente o uso do protocolo RAPIDO: cinco frações de radioterapia (5 Gy) em até oito dias, seguido por seis ciclos de quimioterapia ⁶⁰.

Pacientes que alcancem resposta clínica completa após tratamento neoadjuvante, confirmada por avaliação clínica, radiológica e histológica, podem ser elegíveis para vigilância clínica ativa e resgate cirúrgico em caso de recidiva local da doença ^{61,62}. No entanto, essa modalidade requer critérios de triagem rigorosos e acompanhamento padronizado.

8.2. Quimioterapia adjuvante

A decisão de iniciar a quimioterapia adjuvante depende da avaliação do risco de recidiva do paciente após a ressecção do tumor. Esse risco é estimado por características clínico-patológicas do tumor e a presença ou não de instabilidade microssatélite.

Os microssatélites são sequências de 1 a 6 bases do DNA repetidas, próximas ou não às regiões codificantes. A instabilidade de microssatélites é a presença de qualquer alteração no tamanho dessa sequência de DNA, causada por inserções ou deleções, e indica que a função de reparo do DNA não ocorre normalmente. O diagnóstico de instabilidade microssatélite é realizado pela comparação das características dos microssatélites do tecido tumoral e de um tecido normal do indivíduo e, na maioria dos casos, pode ser realizado por técnica de imuno-histoquímica.

No adenocarcinoma de cólon e reto, estudos apontam que a presença de instabilidade microssatélite confere melhor prognóstico ao paciente, motivando estratégias terapêuticas distintas para os pacientes que a apresentam ou não, como o uso de esquemas com oxaliplatina.

Em pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto, considera-se que a doença possui alto-risco de recidiva (fatores de mau prognóstico) nos seguintes pacientes ⁶³:

- Estágio clínico III; ou
- Estágio clínico II, se caracterizada pelo menos uma das seguintes condições:
 - o Tumor T4;
 - o Obstrução intestinal e/ou perfuração intestinal ao diagnóstico;
 - o Margem cirúrgica inadequada ou indeterminada;
 - o Peça cirúrgica com até 12 linfonodos ressecados;
 - o Histologia pouco diferenciada;
 - o Invasão de vasos sanguíneos ou linfáticos;
 - o Invasão perineural.

Desta forma, consideramos que tumores de cólon e reto com estágio clínico I não necessitam de tratamento adjuvante.

Ainda, são elegíveis para tratamento adjuvante os pacientes com boa capacidade funcional (Zubrod 0 ou 1), expectativa de vida maior que 24 meses e, idealmente, para início até 12 semanas após a realização do procedimento cirúrgico.

A duração do tratamento pode variar de três a seis meses, segundo plano terapêutico inicial e tolerância clínica observada. Os esquemas de quimioterapia adjuvante estão descritos no Quadro 6.

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para quimioterapia adjuvante em pacientes com adenocarcinoma de cólon.

| Possíveis esquemas |
|--|
| Oxaliplatina, ácido folínico e fluorouracil ⁶⁴⁻⁶⁶ ; |
| Capecitabina e oxaliplatina ⁶⁷⁻⁶⁹ ; |
| Oxaliplatina, ácido folínico e fluorouracil ^{70,71} ; |
| Capecitabina ⁷² ; |
| Fluorouracil e ácido folínico ^{73,74} |
| Fluorouracil |

Fonte: elaboração própria.

Nota: Os medicamentos podem ser administrados por infusão prolongada ou curta, conforme disponibilidade e organização do serviço.

A escolha do melhor esquema deve levar em conta o estágio, devendo preferencialmente, contemplar adição de oxaliplatina para o estágio III.

Em pacientes idosos (acima de 70 anos) com baixa capacidade funcional (Zubrod maior que 2), preconiza-se preferencialmente o uso de capecitabina por seis meses ^{75,76}.

8.3. Quimioterapia paliativa

Quando a cura não é mais uma possibilidade, é importante ressaltar que a quimioterapia paliativa pode significativamente prolongar a sobrevida global de pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto em estágio avançado ou recidivado inoperável. Sua recomendação deve ser cuidadosamente avaliada no plano de tratamento, priorizando pacientes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 e aptos para terapia, enquanto aqueles com capacidade funcional 3 ou 4 devem, preferencialmente, receber suporte clínico especializado.

A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e a capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade, preferências do paciente e protocolos terapêuticos institucionais.

No tratamento de primeira linha para pacientes com boa capacidade funcional (Zubrod 0 ou 1), recomenda-se a terapia combinada de fluoropirimidinas em associação com oxaliplatina e/ou irinotecano: 5-fluorouracil, ácido folínico e oxaliplatina; 5-fluorouracil, ácido folínico e irinotecano, 5-fluorouracil, ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano; capecitabina e oxaliplatina.

Já os pacientes com capacidade funcional comprometida (Zubrod 2) preferencialmente devem ser tratados com capecitabina ou 5-fluorouracil e ácido folínico no tratamento de primeira linha⁷⁷.

Os esquemas de quimioterapia para pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto avançado estão descritos no Quadro 7.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para quimioterapia em pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto avançado.

| Esquemas possíveis para quimioterapia de adenocarcinoma de cólon e reto avançado |
|---|
| Fluorouracil, ácido folínico e oxaliplatina |
| Fluorouracil, ácido folínico e irinotecano |
| Fluorouracil e ácido folínico |
| Irinotecano e oxaliplatina ^a |
| Fluorouracil, ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano |
| Capecitabina e oxaliplatina |
| Capecitabina |
| Irinotecano |

Fonte: elaboração própria.

^a Preferencialmente utilizado em pacientes com suspeita de deficiência de diidropirimidina desidrogenase (DPD).

Nota: Os medicamentos podem ser administrados por infusão prolongada ou curta, conforme disponibilidade e organização do serviço.

Não são preconizados neste Protocolo os medicamentos cetuximabe, bevacizumabe e panitumumabe porque tiveram recomendação e decisão não favorável à incorporação no SUS para o tratamento do câncer colorretal metastático, conforme Portarias SCTIE/MS nº 56/2013, SCTIE/MS nº 64/2015, SCTIE/MS nº 04/2018 e SCTIE/MS nº 68/2022⁷⁸⁻⁸¹. Também não é preconizado o medicamento pembrolizumabe, uma vez que não foi incorporado para o tratamento de pacientes com câncer de cólon e reto metastático com instabilidade microssatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR), conforme Portaria SECTICS/MS nº 74/2023⁸².

Ainda, não são preconizados neste Protocolo trifluridina/tipiracil, ramucirumabe, aflibercepte e regorafenibe por não terem sido avaliados pela Conitec para tratamento de adenocarcinoma de cólon e reto.

Pacientes com metástase hepática exclusiva irrissecável podem se beneficiar de quimioterapia de 1ª linha intensiva com intenção citorrredutora. A terapia sistêmica pode converter metástases colorretais irrissecáveis em doença passível de ressecção completa, melhorando o prognóstico do paciente. Nestes casos, recomenda-se a poliquimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI ou, preferencialmente, FOLFOXIRI) ⁸³. Destaca-se que a associação com bevacizumabe teve recomendação e decisão não favorável à incorporação no SUS para o tratamento do câncer colorretal metastático ⁷⁸.

A quimioterapia intra-arterial hepática pode ser empregada no tratamento de metástases hepáticas irrissecáveis com finalidade de conversão para cirurgia radical. O tratamento 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 ⁸⁴.

A quimioterapia intracavitária hipertérmica após cirurgia citorrredutora é uma modalidade de tratamento para pacientes que apresentem metástases peritoneais como sítio isolado de recorrência do adenocarcinoma de cólon e reto. A proposição desse regime foi baseada na observação de que a administração intraperitoneal aumenta a exposição tumoral à quimioterapia e que a quimioterapia aquecida possui maior atividade citotóxica ⁸⁵. Estudos clínicos iniciais indicaram melhora na sobrevida a longo prazo com o tratamento combinado em comparação com controles históricos ^{86,87} ou se comparado com quimioterapia paliativa (monoterapia com fluorouracil na maioria dos casos) ⁸⁸. No entanto, pode aumentar a morbidade clínica e não conferir benefícios adicionais em termos de ganho de sobrevida frente à citorredução cirúrgica adequada ⁸⁹. Este Protocolo não recomenda o uso dessa modalidade para pacientes. No entanto, pacientes com tumor mucinoso de baixo grau de apêndice podem se beneficiar, uma vez que o procedimento está incorporado para tratamento em casos de pseudomixoma peritoneal ou mesotelioma peritoneal maligno após a cirurgia de citorredução, conforme respectivos Protocolos de Uso.

O regime quimioterápico no tratamento de 2ª linha ou 3ª linha deve ser selecionado segundo a capacidade funcional, comorbidade, esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados.

Diretrizes internacionais recomendam que para pacientes tratados com terapia de primeira linha à base de oxaliplatina, o tratamento de segunda linha com irinotecano ou monoterapia é a opção. De forma inversa, os pacientes tratados com irinotecano em primeira linha poderiam receber um tratamento à base de oxaliplatina (FOLFOX ou CAPOX) em segunda linha se não houvesse contraindicações. A reintrodução da terapia de indução inicial pode ser considerada após a terapia de segunda linha, desde que o paciente não tenha progredido durante o curso de indução da quimioterapia de primeira linha ⁶³.

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 ⁹⁰⁻⁹².

As Figuras 1 a 8 descrevem o algoritmo de tratamento para pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto, nos diferentes estádios.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9. MONITORAMENTO

Pacientes em tratamento antineoplásico devem ser monitorados para possíveis toxicidades em cada ciclo, assim como para funções renal e hepática. A conduta a ser tomada de acordo com a toxicidade observada é apresentada no Quadro 8.

Quadro 8. Avaliação da toxicidade conforme terapia utilizada.

| Tratamento | Conduta |
|---------------|--|
| Oxaliplatina | Caso sejam encontradas alterações no exame neurológico, a dose de oxaliplatina deve ser reduzida em 15 a 20% e, na persistência dos sintomas durante o ciclo seguinte, o tratamento com o medicamento deve ser interrompido. |
| Irinotecano | Para reação adversa ao medicamento (RAM) grau 1, deve-se manter a dose utilizada. Para RAM grau 2, deve-se reduzir a dose em 25 mg/m ² e manter a dose inicial após recuperação adequada. Para RAM grau 3, deve-se omitir a dose até atingir o grau 2 ou menor e, então, reduzir a dose em 25 mg/m ² quando ciclo semanal, e em 50 mg/m ² quando o ciclo for de 2 ou 3 semanas. Para RAM grau 4, deve-se omitir a dose até atingir grau 2 ou menor e então reduzir a dose em 50 mg/m ² . Um novo ciclo de tratamento não deve ser iniciado, até que o número de granulócitos aumente para 1.500 células/mm ³ ou mais; o número de plaquetas tenha aumentado para 100.000 plaquetas/mm ³ ou mais e a diarreia relacionada ao tratamento tenha se resolvido completamente. O tratamento deve ser adiado por 1 a 2 semanas, para permitir a recuperação dos efeitos tóxicos relacionados ao tratamento. Se o paciente não tiver se recuperado após um adiamento de 2 semanas, deve-se considerar a interrupção do tratamento. |
| Capecitabina | Não se recomenda mudança da dose caso surjam RAM grau 1. Caso ocorram RAM grau 2 ou 3, deve-se interromper o tratamento. Se o paciente deixar de apresentar RAM grau 2 ou se a intensidade da RAM for reduzida para grau 1, a terapia pode ser reiniciada, com dose total. Caso ocorra nova RAM, reduzir a dose em 25%; se ocorrer 3ª RAM, a dose deve ser reduzida em 50%. Se ocorrer 4ª RAM, a terapia deve ser interrompida definitivamente. Em RAM grau 3, a terapia pode ser reiniciada com dose ajustada em 75% caso seja 1ª ocorrência; em uma segunda ocorrência, ajustar a dose em 50%. Uma 3ª ocorrência de RAM justifica a interrupção definitiva do uso. Para as RAM grau 4, a terapia deve ser interrompida até que a RAM tenha sido solucionada ou diminuída para grau 1, quando a terapia deve ser reiniciada com 50% da dose original. Após 2ª ocorrência da RAM, a terapia deve ser interrompida definitivamente. |
| Fluorouracila | Quando ocorrerem sintomas de toxicidade resultantes da terapia inicial, a dose de manutenção deverá ser de 10 a 15 mg/kg/semana, não devendo exceder 1 g/semana. |

Fonte: bula dos medicamentos ⁹³⁻⁹⁶.

Além disso, pacientes que fazem uso de oxaliplatina devem ser questionados ativamente sobre grau e persistência de neuropatia e submetidos a um exame neurológico sucinto, avaliando sensibilidade e propriocepção de mãos e pés, além de motricidade motora fina (abotoar camisa, amarrar cadarços, por exemplo)⁹⁷.

Pacientes em uso de irinotecano devem ser questionados quanto à ocorrência de diarreia, principalmente após 1 semana da infusão. Recomenda-se uso de loperamida (4 a 24 mg/dia) caso a diarreia ocorra e, caso ela persista apesar do uso adequado do medicamento sintomático, deve-se reduzir a dose de irinotecano ⁹⁸.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ainda, pacientes em uso da capecitabina podem apresentar síndrome mão pé e, nesse caso, deve-se interromper temporariamente o tratamento, além do uso de corticosteroides tópicos e emolientes até melhora. Após a melhora, deve-se reintroduzir o medicamento antineoplásico com redução de dose.

Os pacientes em uso de tratamento adjuvante devem realizar exames de reestadiamento e monitorização tumoral, como CEA, a cada 3 meses, exceto em casos em que haja suspeita clínica para progressão de doença. Os pacientes em vigência de quimioterapia para doença metastática devem ser monitorados quanto à resposta e à eficácia da terapia antineoplásica a cada dois a três meses, com exames de imagem.

Amostra de sangue para dosagem de CEA pode ser coletada mensalmente para monitorização em pacientes que apresentam este marcador elevado antes do início do tratamento. Quando os níveis de CEA permanecem elevados, há correlação com a progressão de doença, o que deve ser confirmado por exames de imagem.

Para avaliação de resposta ao tratamento, utiliza-se o critério RECIST 1.1⁹⁹ (Quadro 9), comparando com os exames de imagem anteriores.

Quadro 9. Critério RECIST 1.1 para avaliação de resposta.

| Critério RECIST | Interpretação |
|------------------------|---|
| Resposta total | Denota desaparecimento das lesões |
| Resposta parcial | Redução de mais de 30% da soma dos diâmetros das lesões mensuráveis em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento |
| Doença estável | Redução menor que 30% ou aumento menor do que 20% da soma dos diâmetros das lesões mensuráveis em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento |
| Progressão da doença | Aumento de mais de 30% ou aparecimento de novas lesões em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento |

Fonte: Adaptado de Eisenhauer et al, 2009⁹⁹.

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-CIRÚRGICO

Os pacientes que receberam tratamento cirúrgico curativo, seguido ou não de quimioterapia adjuvante, devem fazer o acompanhamento pós-cirúrgico com exames clínicos, dosagem de CEA e exames de imagem (tomografias de abdome superior e tórax e colonoscopia) periodicamente, conforme o estágio da sua doença, como apresentado no Quadro 10 e detalhadamente nos subtítulos a seguir.

Quadro 10. Acompanhamento pós-cirúrgico.

| Acompanhamento | Elegibilidade | Tempo |
|-----------------------|--|---|
| Colonoscopia | todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon e reto | um ano após o tratamento cirúrgico e repetir o exame, conforme os achados da colonoscopia – ver subtítulo 10.1. |
| Proctosigmoidoscopia | pacientes com adenocarcinoma retal submetidos à ressecção | cada três a seis meses, associada à ressonância nuclear magnética de reto, por dois anos após excisão e, |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

| Acompanhamento | Elegibilidade | Tempo |
|--|---|---|
| | endoscópica ou transanal e que não tenham realizado radioterapia | após este período, a cada seis meses até o quinto ano. |
| Anamnese e exame clínico | todos os pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto, exceto adenocarcinoma de cólon estágio I | cada três meses durante dois anos e, entre o terceiro e quinto ano, acompanhamento semestral. |
| Antígeno carcinoembrionário (CEA) | pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto estádios II e III | cada visita clínica durante cinco anos. Se o nível de CEA estiver elevado, coleta nova amostra em um mês. |
| Exames de imagem (tomografia de tórax, abdome e pelve) | pacientes com CEA elevado | realizar após persistência de CEA elevado, para confirmar recidiva. |
| | pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto estádios II e III | a cada 6 a 12 meses por três anos e, após esse período, anualmente até completar cinco anos da cirurgia |

Fonte: elaboração própria.

O seguimento intensivo tem possível benefício frente ao não intensivo¹⁰⁰, possivelmente devido à maior detecção de doença ressecável.

10.1. Colonoscopia / Retossigmoidoscopia

Pacientes com antecedente de adenocarcinoma de cólon e reto apresentam um risco para doença metacrônica ou recidiva local quando submetidos à ressecção endoscópica¹⁰⁰. Portanto, todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon e reto devem fazer a colonoscopia em um ano após o tratamento cirúrgico e repetir o exame, conforme os achados da colonoscopia.

Caso a colonoscopia indicar a presença de pólipos adenomatosos de alto grau, deve-se repeti-la em um ano. Caso o resultado da colonoscopia indique a ausência de pólipos ou pólipos de baixo grau, deve-se repeti-la em três a cinco anos. Ainda, pacientes com adenocarcinoma retal submetidos à ressecção endoscópica ou transanal e que não tenham realizado radioterapia devem fazer retossigmoidoscopia a cada três a seis meses, associada à ressonância nuclear magnética de reto, por dois anos após excisão e, após este período, a cada seis meses até o quinto ano^{36,101}.

10.2. Anamnese e Exame clínico

Pacientes com adenocarcinoma de cólon estágio I devem seguir as recomendações de realização de colonoscopia descritas no item Colonoscopia / Retossigmoidoscopia.

Todos os demais pacientes devem ser acompanhados periodicamente com exames clínicos a cada três meses durante dois anos e, entre o terceiro e quinto ano, acompanhamento semestral. As consultas de acompanhamento devem abordar possíveis sinais e sintomas relacionados à recidiva da doença, verificar exames relacionados, além de reforçar as orientações de hábito de vida

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

saudável e monitorar possíveis eventos adversos persistentes pós-tratamento, como neuropatia pós-oxaliplatina ou alterações de evacuação secundárias à cirurgia/radioterapia ³⁶.

10.3. Antígeno carcinoembrionário (CEA)

Pacientes com tumores estágio II e III devem realizar dosagem sérica do CEA a cada visita clínica durante cinco anos. Se o nível de CEA estiver elevado, devido à sua baixa especificidade, recomenda-se a coleta de nova amostra em um mês. Caso a elevação persista, deve-se realizar exames de imagem (tomografia de tórax, abdome e pelve, caso ainda não tenha sido realizado) para avaliação de possível recidiva.

10.4. Exames de imagem

Pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto estágios II e III devem realizar exames de imagem (tomografia de tórax, abdome e pelve) a cada 6 a 12 meses por três anos e, após esse período, anualmente até completar cinco anos da cirurgia ³⁶.

10. REGULAÇÃO / CONTROLE / AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de adenocarcinoma de cólon e reto devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento. Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento e o controle dos eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios, necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon ou de junção reto-sigmoide podem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com ou sem serviço de radioterapia, enquanto que pacientes com adenocarcinoma de reto devem ser tratados, preferencialmente, em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia. Ainda, no caso de pacientes idosos, a equipe multiprofissional deve contar com geriatra, a fim de possibilitar um planejamento terapêutico adequado para suas necessidades.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, além de facilitar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

O Ministério da Saúde não padroniza nem fornece medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poli-quimioterapia do linfoma folicular e do linfoma difuso de grandes células B; e dos trastuzumabe e pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

Para fins de avaliação e controle, deve ser considerada quimioterapia de 2ª linha todo tratamento antineoplásico paliativo (adenocarcinoma avançado) realizado após uma quimioterapia paliativa inicial (1ª linha), não importando em que estabelecimento ou sistema de saúde tenha sido realizada.

11. FLUXOS DE TRATAMENTO

11.1 Adenocarcinoma de cólon

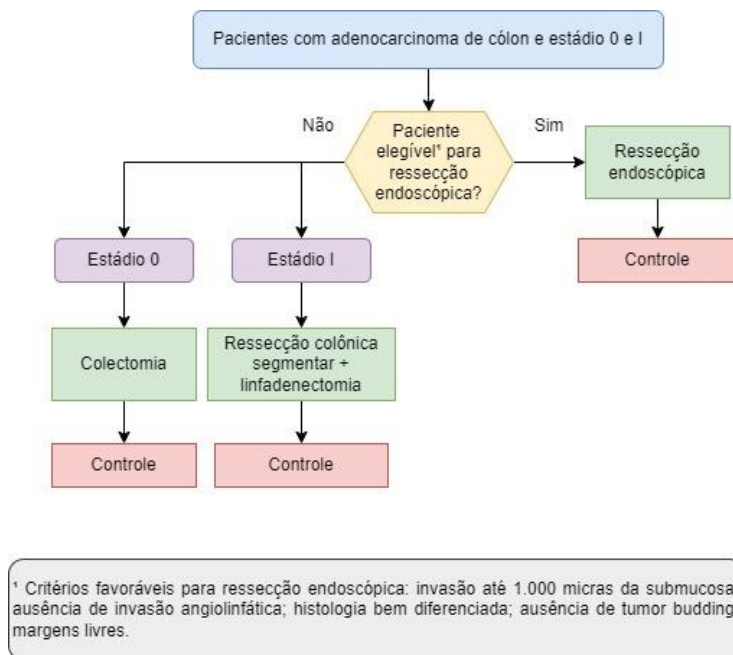


Figura 1. Algoritmo de tratamento de adenocarcinoma de cólon, estádios 0 e I.

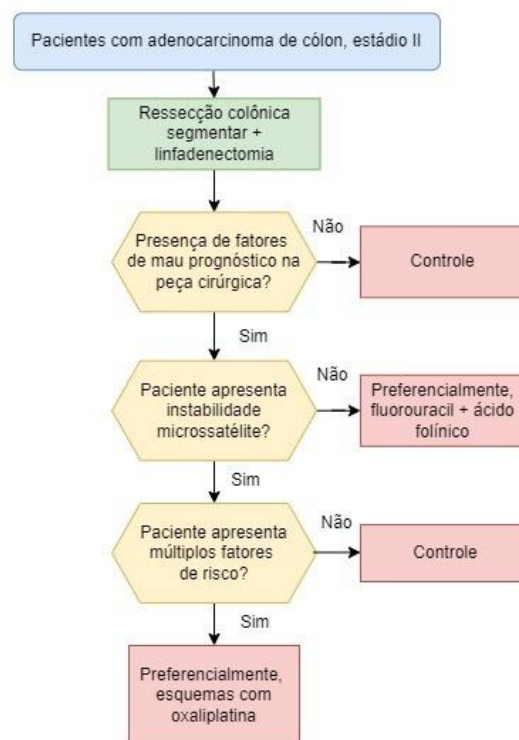


Figura 2. Algoritmo de tratamento de adenocarcinoma de cólon, estágio II.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

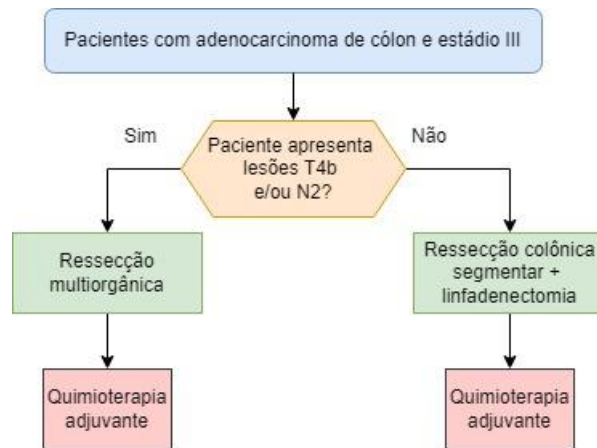


Figura 3. Algoritmo de tratamento de adenocarcinoma de cólon, estágio III.

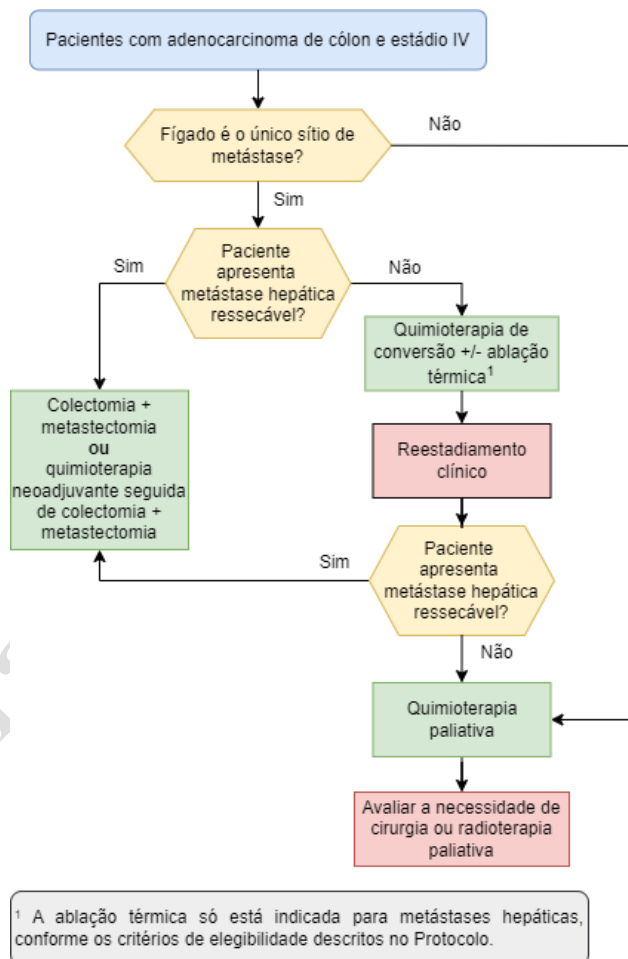


Figura 4. Fluxo de tratamento de adenocarcinoma de cólon, estágio IV.

11.2. Adenocarcinoma de reto

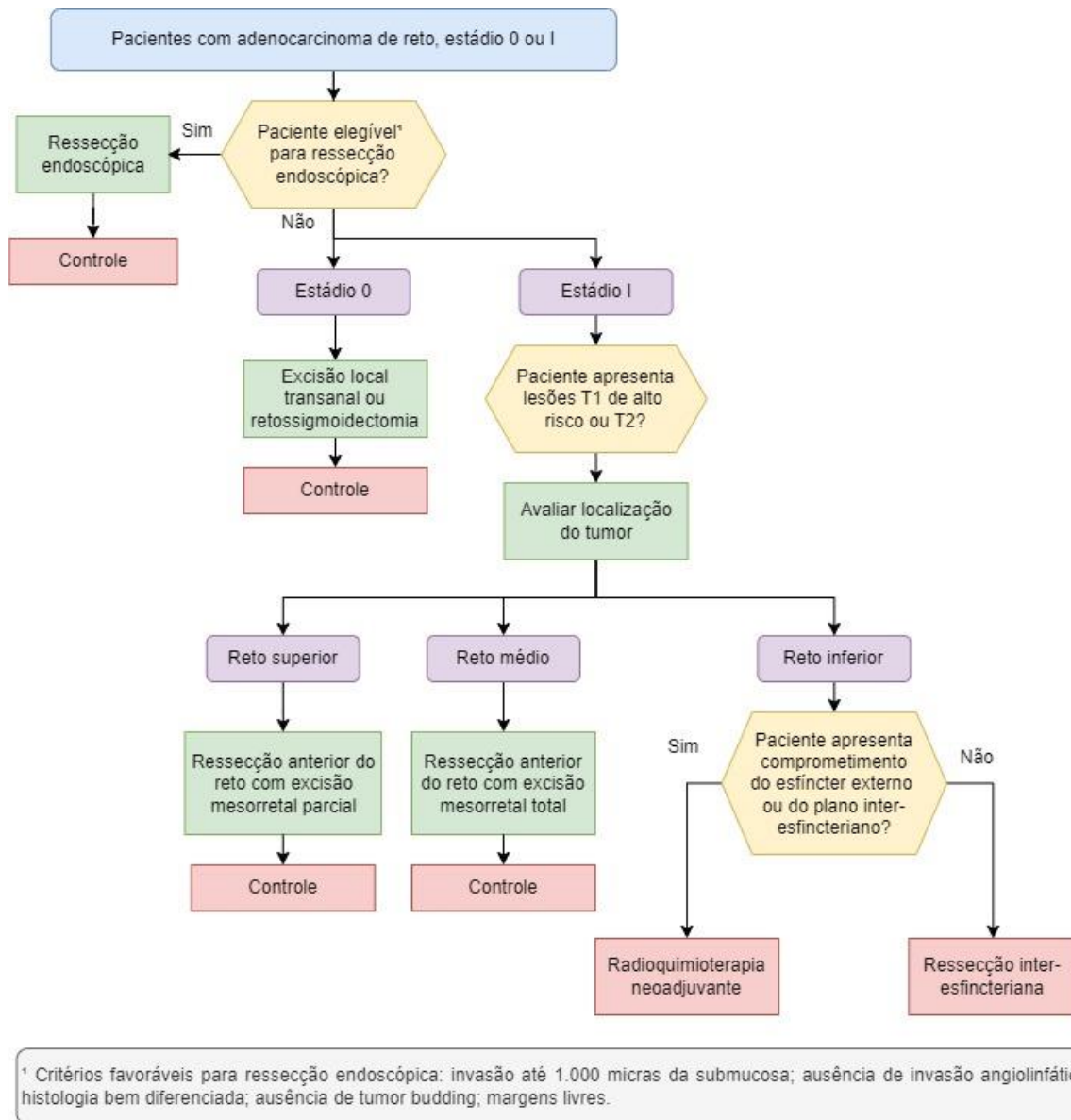


Figura 5. Fluxo de tratamento de adenocarcinoma de reto, estágio 0 e I.

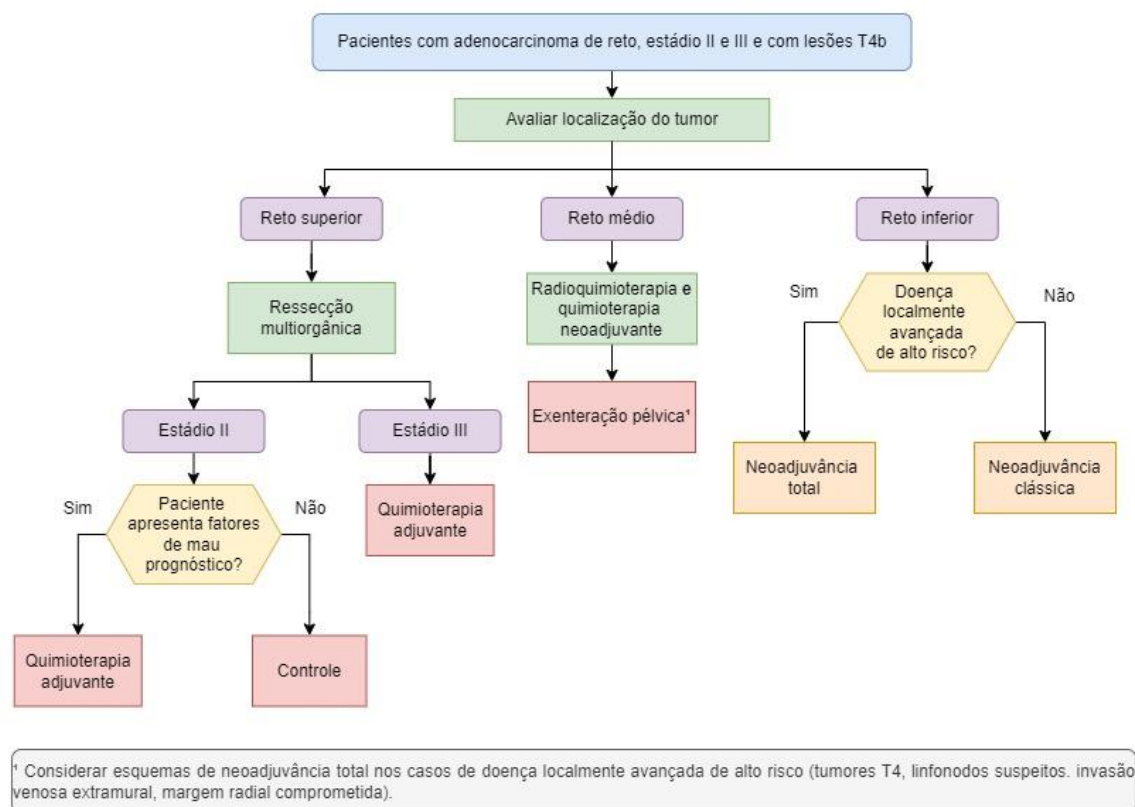


Figura 6. Fluxo de tratamento de adenocarcinoma de reto, estágio II e III, com lesões T4b.

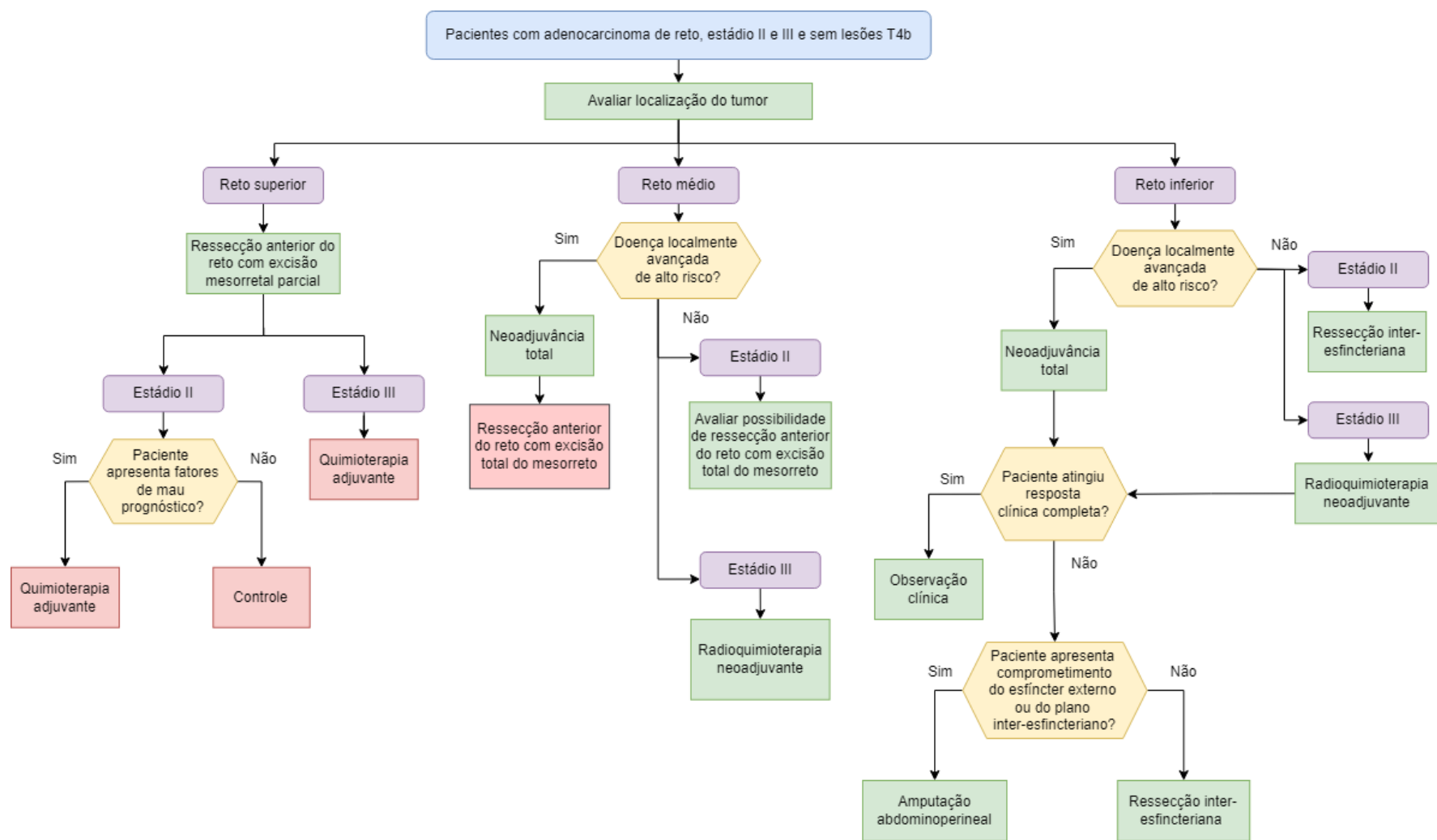


Figura 7. Fluxo de tratamento de adenocarcinoma de reto, estágio II e III, sem lesões T4b.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

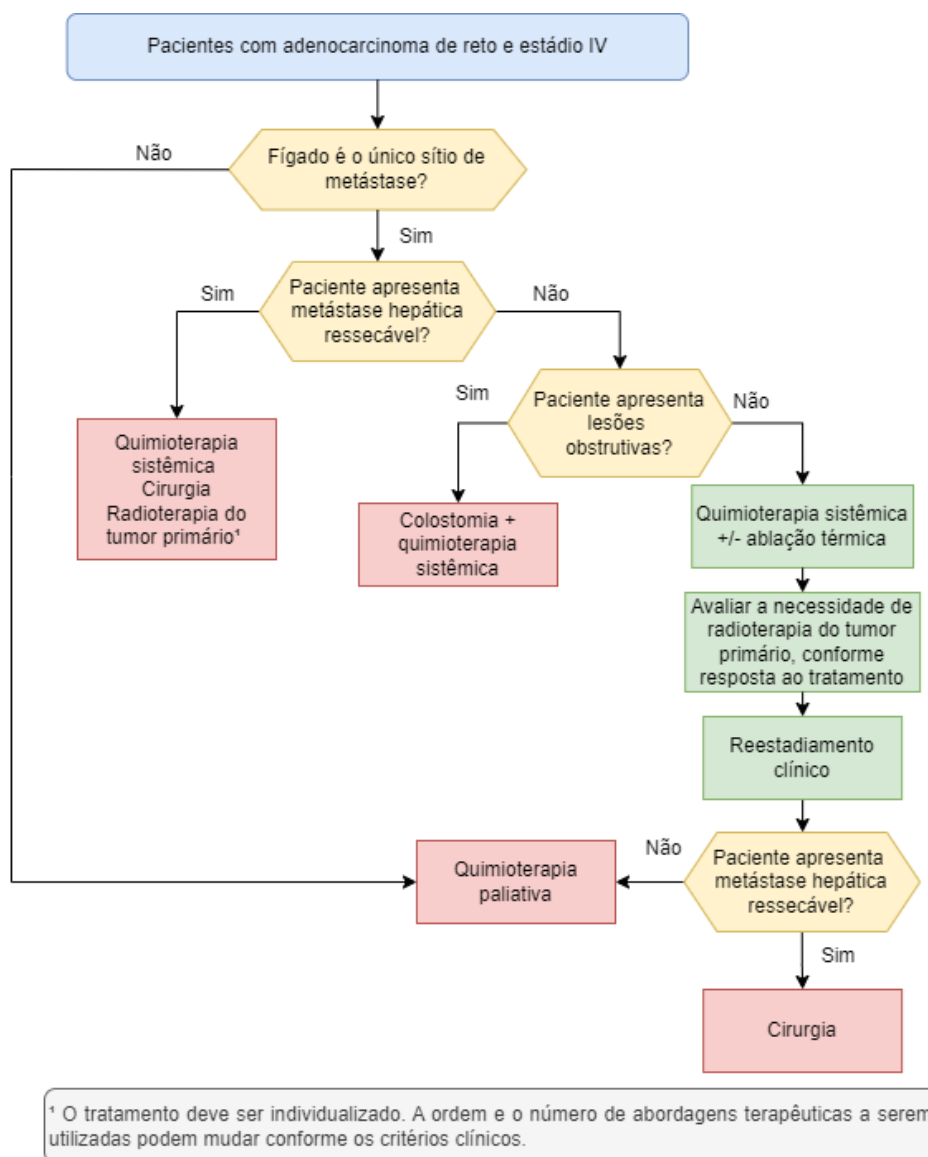


Figura 8. Fluxo de tratamento de adenocarcinoma de reto, estágio IV.

REFERÊNCIAS

1. Cordeiro F, Yamaguchi N, Habr-Gama A, Cutait R, Reinan R, Abramoff R, et al. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2001;12.
2. Gunter MJ, Alhomoud S, Arnold M, Brenner H, Burn J, Casey G, et al. Meeting report from the joint IARC–NCI international cancer seminar series: a focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Nov 23];30(4):510–9. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419311251/fulltext>
3. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção Precoce do Câncer. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 23];72. Available from: <http://controlecancer.bvs.br/>
4. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2019 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
5. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Nov 23];66(4):683–91. Available from: <https://gut.bmj.com/content/66/4/683>
6. World Health Organization. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. Vol. 199, Cancer Control. International Agency for Research on Cancer; 2020.
7. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Dieta, nutrição, atividade física e câncer : uma perspectiva global : um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira [Internet]. Rio de Janeiro; 2020 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <http://controlecancer.bvs.br/>
8. Ministério da Saúde. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 20];140. Available from: www.gov.br/conitec/pt-br/
9. Ministério da Saúde. PORTARIA GM/MS Nº 1.929, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2023 [Internet]. 2023. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2023/prt1929_24_11_2023.html
10. Nickel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2022 Nov 24];257(3):674–84. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.10100729>
11. Tsili AC, Alexiou G, Naka C, Argyropoulou MI. Imaging of colorectal cancer liver metastases using contrast-enhanced US, multidetector CT, MRI, and FDG PET/CT: a meta-analysis. <https://doi.org/101177/0284185120925481> [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2022 Nov

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- 24];62(3):302–12. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185120925481?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
12. Ministério da Saúde. BRASIL. Relatório de recomendação: PET-CT na detecção de metástase hepática exclusiva potencialmente ressecável de câncer colorretal. 2014 [cited 2024 Feb 26]; Available from: www.conitec.gov.br/
 13. Daza JF, Solis NM, Parpia S, Gallinger S, Moulton CA, Belley-Cote EP, et al. A meta-analysis exploring the role of PET and PET-CT in the management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Nov 24];45(8):1341–8. Available from: <http://www.ejso.com/article/S0748798319303531/fulltext>
 14. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-Year follow-up results of the MERCURY Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Jan 1;32(1):34–43.
 15. Horvat N, Rocha CCT, Oliveira BC, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of rectal cancer: Tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 24];39(2):367–87. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2019180114>
 16. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Nov 24];4(3):309–15. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2666759>
 17. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic and Prognostic Serum Biomarkers of Colorectal Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2022 Nov 24];9(8):e103910. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103910>
 18. Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, et al. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2017 Sep 12;21(51):1–238.
 19. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8^a ed. John Wiley & Sons; 2016.
 20. Amin MB, Frederick ;, Greene L, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Feb 22];67(2):93–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388>
 21. Valadão M, Araujo R, Junior M, Castro J, Silva R, Costa R, et al. Câncer colorretal. In: Valadão M, Cesar D, Gonçalves R, Linhares E, Araujo R, Sabino F, editors. *Tratado de Cirurgia Oncológica Gastrointestinal*. Rio de Janeiro; 2021. p. 256–319.
 22. Heikkinen T, Msika S, Desvignes G, Schwandner O, Schiedeck TH, Shekarriz H, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncology* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2022 Nov 27];6(7):477–84. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204505702217/fulltext>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

23. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AMH, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 May 14 [cited 2022 Nov 27];365(9472):1718–26. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673605665452/fulltext>
24. Nelson H. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2022 Nov 27];30(8):707–9. Available from: <http://www.cancerreview.com/article/S0305737204001471/fulltext>
25. Valadão M, Cesar D, Véo CAR, Araújo RO, do Espírito Santo GF, Oliveira de Souza R, et al. Brazilian society of surgical oncology: Guidelines for the surgical treatment of mid-low rectal cancer. *J Surg Oncol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Nov 27];125(2):194–216. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.26676>
26. Araujo R, Fleming F, Almeida K, Bustos S. Neoplasias malignas do peritônio. In: Valadão M, Cesar D, Gonçalves R, Linhares E, Araujo R, Sabino F, editors. *Tratado de Cirurgia Oncológica Gastrointestinal* Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 2021. p. 256–319.
27. Ministério da Saúde. BRASIL. Relatório de Recomendação: Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Mesotelioma Peritoneal Maligno. 2019 [cited 2024 Feb 26]; Available from: <http://conitec.gov.br/>
28. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 Sep 21 [cited 2024 May 7];22(10):1785–96. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.08.173>
29. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *British Journal of Surgery* [Internet]. 2005 Dec 7 [cited 2022 Nov 27];69(10):613–6. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/69/10/613/6186032>
30. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2022 Nov 27];20(7):1729–34. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.07.010>
31. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986 Nov 1;2(8514):996–9.
32. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *The Lancet* [Internet]. 2009 Mar 7 [cited 2022 Nov 27];373(9666):821–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673609604852/fulltext>
33. van der Pas MHGM, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WCJ, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): Short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Nov 27];14(3):210–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204513700160/fulltext>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

34. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): Survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2022 Nov 27];15(7):767–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204514702050/fulltext>
35. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: Results of intergroup protocol 0130. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Sep 21;22(16):3277–83.
36. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. 2014;
37. Vendrely V, Rivin Del Campo E, Modesto A, Jolnerowski M, Meillan N, Chiavassa S, et al. Rectal cancer radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie*. 2022 Feb 1;26(1–2):272–8.
38. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Nov 22];28:iv22–40. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419421522/fulltext>
39. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 May 7];20(10):1139–67. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/10/article-p1139.xml>
40. You YN, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, Davis K, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Nov 22];63(9):1191–222. Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2020/09000/The_American_Society_of_Colon_and_Rectal_Surgeons.6.aspx
41. Wo JY, Anker CJ, Ashman JB, Bhadkamkar NA, Bradfield L, Chang DT, et al. Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2021 Jan 1;11(1):13–25.
42. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 22];25(1):1. Available from: </pmc/articles/PMC6946738/>
43. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 May 28 [cited 2022 Sep 25];20(20):6113–22. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i20/6113.htm>
44. NICE. NICE Guidance: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases . *Interventional procedures guidance* [IPG327]. 2009;
45. NICE. NICE Guidance: Radiofrequency-assisted liver resection . *Interventional procedures guidance* [IPG211]. 2007;
46. Nieuwenhuizen S, Dijkstra M, Puijk RS, Geboers B, Ruarus AH, Schouten EA, et al. Microwave Ablation, Radiofrequency Ablation, Irreversible Electroporation, and

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Intermediate Size (3–5 cm) Unresectable Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Nov 22];24(6):793. Available from: /pmc/articles/PMC9054902/
47. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Nov 22];41(8):1189. Available from: /pmc/articles/PMC6021475/
 48. Gavriilidis P, Roberts KJ, de'Angelis N, Aldrighetti L, Sutcliffe RP. Recurrence and survival following microwave, radiofrequency ablation, and hepatic resection of colorectal liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2021 Aug 1;20(4):307–14.
 49. Puijk RS, Dijkstra M, van den Bemd BAT, Ruarus AH, Nieuwenhuizen S, Geboers B, et al. Improved Outcomes of Thermal Ablation for Colorectal Liver Metastases: A 10-Year Analysis from the Prospective Amsterdam CORE Registry (AmCORE). *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Dec 1];45(8):1074. Available from: /pmc/articles/PMC9307533/
 50. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de bases técnicas da oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. Brasília; 2021.
 51. Patel A, Spsychalski P, Corrao G, Jereczek-Fossa BA, Glynne-Jones R, Garcia-Aguilar J, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 27];60(10):1308–16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0284186X.2021.1953137>
 52. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Nov 27];8(1):e215445–e215445. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2786405>
 53. Lin H, Wang L, Zhong X, Zhang X, Shao L, Wu J. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 27];19(1):1–10. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-021-02251-0>
 54. Johnson GGRJ, Park J, Helewa RM, Goldenberg BA, Nashed M, Hyun E. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons. *Canadian Journal of Surgery* [Internet]. 2023 Apr 21 [cited 2024 Feb 26];66(2):E196. Available from: /pmc/articles/PMC10125160/
 55. Allegra CJ, Yothers G, O'connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Nov 27];107(11):djv248. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/11/djv248/2457689>
 56. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2001 Mar [cited 2022 Nov 27];177(4):173–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11370551/>
57. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase III trial accord 12/0405-Prodige 2. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Apr 1;28(10):1638–44.
 58. Brændengen M, Tveit KM, Berglund Å, Birkemeyer E, Frykholm G, Pählman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Sep 21;26(22):3687–94.
 59. Feng S, Yan P, Zhang Q, Li Z, Li C, Geng Y, et al. Induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease* 2020 35:8 [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Nov 27];35(8):1355–69. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-020-03621-y>
 60. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Nov 27];22(1):29–42. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204520305556/fulltext>
 61. Zhang X, Ding R, Li JS, Wu T, Shen ZH, Li SS, et al. Efficacy and safety of the “watch-and-wait” approach for rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis. *Surgical Endoscopy* 2021 36:4 [Internet]. 2022 Jan 3 [cited 2022 Nov 27];36(4):2233–44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00464-021-08932-x>
 62. Yu G, Lu W, Jiao Z, Qiao J, Ma S, Liu X. A meta-analysis of the watch-and-wait strategy versus total mesorectal excision for rectal cancer exhibiting complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 27];19(1):1–12. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-021-02415-y>
 63. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Feb 26];34(1):10–32. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753422041928/fulltext>
 64. Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Saito S, Kanazawa T, Kazama S, et al. FOLFOX as adjuvant chemotherapy after curative resection of distant metastases in patients with colorectal cancer. *Oncology* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Nov 27];80(1–2):84–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677451/>
 65. Andreou A, Kopetz S, Maru DM, Chen SS, Zimmitti G, Brouquet A, et al. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Nov 27];256(4):642–50. Available from:

https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2012/10000/Adjuvant_Chemotherapy_With_FOLFOX_for_Primary.11.aspx

66. Kwon Y, Park M, Jang M, Yun S, Kim WK, Kim S, et al. Prognosis of stage III colorectal carcinomas with FOLFOX adjuvant chemotherapy can be predicted by molecular subtype. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 27];8(24):39367–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455965/>
67. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final Results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Nov 10;33(32):3733–40.
68. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2022 Nov 27];15(1):1–11. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1406-7>
69. Kerr RS, Love S, Segelov E, Johnstone E, Falcon B, Hewett P, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Nov 27];17(11):1543–57. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204516301723/fulltext>
70. Sharif S, O’Connell MJ, Yothers G, Lopa S, Wolmark N. FOLFOX and FLOX Regimens for the Adjuvant Treatment of Resected Stage II and III Colon Cancer. *Cancer Invest* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Nov 27];26(9):956. Available from: </pmc/articles/PMC2588473/>
71. Demir L, Somali I, Oktay Tarhan M, Erten C, Ellidokuz H, Can A, et al. The toxicity and efficacy of Nordic-FLOX regimen as adjuvant treatment of stage III colon cancer. *J BUON*. 2011;16(4):682–8.
72. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris III H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043116> [Internet]. 2005 Jun 30 [cited 2022 Nov 27];352(26):2696–704. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa043116>
73. Koca D, Oztop I, Yavuzsen T, Ellidokuz H, Yilmaz U. Evaluation of the efficacy of modified De Gramont and modified FOLFOX4 regimens for adjuvant therapy of locally advanced rectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(12):3181–6.
74. Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, Costantino JP, Petrelli NJ, Wolmark N. Long Term Survival Results of Surgery Alone versus Surgery plus 5-Fluorouracil and Leucovorin for Stage II and Stage III Colon Cancer: Pooled Analysis of NSABP C-01 through C-05 Baseline from Which to Compare Modern Adjuvant Trials. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Nov 27];17(4):959. Available from: </pmc/articles/PMC2935319/>
75. Ivesono T, Boydo KA, Kerro RS, Robles-Zuritao J, Saunders MP, Briggso AH, et al. 3-month versus 6-month adjuvant chemotherapy for patients with high-risk stage II and III colorectal cancer: 3-year follow-up of the SCOT non-inferiority RCT. *Health Technol*

- Assess [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Nov 27];23(64):1–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852579/>
76. Rocha Filho D, Prolla G, Oliveira M, Braghiroli M, Riechelmann R. Cólon: doença localizada. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2021.
 77. Wu Z, Deng Y. Capecitabine Versus Continuous Infusion Fluorouracil for the Treatment of Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: a Meta-analysis. *Current Treatment Options in Oncology* 2018 19:12 [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2022 Nov 27];19(12):1–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-018-0597-y>
 78. Diário Oficial da União. Portaria SCTIE/MS Nº 68, DE 18 de julho de 2022 [Internet]. Brasília, DF; 2022 p. 128–128. Available from: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2022/20220720_CPs-n.-48-e-49-e-Portaria-SCTIE-n.-68.pdf
 79. Ministério da Saúde. BRASIL. Relatório de Recomendação: Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/Cetuximabe-Colorretal-final.pdf>
 80. Ministério da Saúde. BRASIL. Relatório de Recomendação: Cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 26]. Available from: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Cetuximabe_Colorretal_final.pdf
 81. Ministério da Saúde. BRASIL. Relatório de Recomendação: Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 26]. Available from: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf
 82. Ministério da Saúde. BRASIL. Pembrolizumabe em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_863_pembrolizumabe_cancer_colon_reto.pdf
 83. Shui L, Wu YS, Lin H, Shui P, Sun Q, Chen X. Triplet Chemotherapy (FOLFOXIRI) Plus Bevacizumab Versus Doublet Chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) Plus Bevacizumab in Conversion Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: a Meta-Analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Nov 27];48(5):1870–81. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492508>
 84. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2015 Sep 1;24(3):162–71.
 85. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2010 Feb 2 [cited 2022 Nov 27];2(2):68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2999165/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

86. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 27];7(1):18–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26941981/>
87. Pamela K, Matthias Z, Reinhold KR, Julia P, Peter M, Alexander P, et al. Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): a Single-Center Experience in Austria. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 27];22(5):884–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11605-017-3661-1>
88. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2008 15:9 [Internet]. 2008 Jun 3 [cited 2022 Nov 27];15(9):2426–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-008-9966-2>
89. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 27];22(2):256–66. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204520305994/fulltext>
90. Lee SW, Jho HJ, Baek JY, Shim EK, Kim HM, Ku JY, et al. Outpatient Palliative Care and Aggressiveness of End-of-Life Care in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. <https://doi.org/10.1177/1049909116689459> [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2022 Nov 27];35(1):166–72. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049909116689459?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
91. Delisle ME, Ward MAR, Helewa RM, Hochman D, Park J, McKay A. Timing of Palliative Care in Colorectal Cancer Patients: Does It Matter? *Journal of Surgical Research* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Nov 27];241:285–93. Available from: <http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022480419301969/fulltext>
92. Bischoff KE, Zapata C, Sedki S, Ursem C, O’Riordan DL, England AE, et al. Embedded palliative care for patients with metastatic colorectal cancer: a mixed-methods pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2020 28:12 [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2022 Nov 27];28(12):5995–6010. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-020-05437-6>
93. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Bulário eletrônico: Eloxatin (oxaliplatina) [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260426>
94. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Bulário eletrônico: Camptosar (irinotecano) [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100434>
95. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Bulário eletrônico: Flaudfluor (fluoruracila) [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100330139>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

96. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Bulário eletrônico: Xeloda (capecitabina) [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=189770004>
97. Saif MW, Reardon J. Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Nov 24];1(4):249. Available from: </pmc/articles/PMC1661634/>
98. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, Burkes R, Dowden SD, Dranitsaris G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Current Oncology* [Internet]. 2007 [cited 2022 Nov 24];14(1):13. Available from: </pmc/articles/PMC1891194/>
99. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2022 Nov 24];45(2):228–47. Available from: <http://www.ejancer.com/article/S0959804908008733/fulltext>
100. Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pértega-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Nov 24];26(4):644–56. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419314449/fulltext>
101. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2022 Nov 27];19(3):329–59. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/3/article-p329.xml>

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Adenocarcinoma de cólon e reto, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações. Participantes que possuíssem conflito de interesse relevante associado a uma ou mais questões do documento seriam impossibilitados de participar da elaboração e redação de questões específicas, sem impedimento de participar da discussão das demais questões, incluindo votação caso não fosse obtido consenso.

O processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Adenocarcinoma de cólon e reto iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) e as reuniões de pré-escopo, de escopo e de priorização de perguntas foram realizadas entre 14/09/2021 e 15/12/2021.

A dinâmica da reunião de escopo foi conduzida com base nas DDT publicadas por meio da Portaria SAS/MS nº 958, de 26 de setembro de 2014. Cada seção foi discutida entre o Grupo Elaborador e demais participantes da reunião de escopo, com o objetivo principal de revisar as condutas diagnósticas e identificar tecnologias em saúde que poderiam ser consideradas nas recomendações do Protocolo.

Os trabalhos foram conduzidos considerando as Diretrizes Metodológicas para elaboração de PCDT. Definiu-se que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Foram estabelecidas as seguintes questões de pesquisa:

- Para pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto avançado ou metastático, o tratamento com pembrolizumabe é eficaz e seguro quando comparado aos esquemas com a quimioterapia padrão (ácido folínico + fluorouracila + oxaliplatina [FOLFOX] ou ácido

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

folínico + fluorouracila + irinotecano [FOLFIRI]) associado ou não à cetuximabe ou bevacizumabe ou placebo?

- Para pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irressecável OU ressecável com alto risco cirúrgico, o tratamento com ablação por radiofrequência ou microondas é eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia padrão?

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Adenocarcinoma de Cólon e Reto foi apresentada na 115ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 14 de maio de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 130ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (Figura A).

| | |
|----------|---|
| P | •População ou condição clínica |
| I | •Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica |
| C | •Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS |
| O | •Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância |

Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Ao final do processo de planejamento do PCDT, duas questões de pesquisa foram definidas. Para responder cada questão foram elaboradas revisões sistemáticas ou atualizadas revisões sistemáticas existentes, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário, os quais subsidiaram as recomendações finais da Conitec.

QUESTÃO 1: Pembrolizumabe é eficaz e seguro no tratamento de primeira linha em adultos com câncer de cólon ou reto metastático comparado às opções usuais na prática clínica?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em não recomendar a incorporação no SUS de pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha de câncer de cólon e reto metastático, conforme Relatório de Recomendação nº 863/2023, disponível em: (https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_863_pembrolizumabe_cancer_colon_reto.pdf)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

| PICO | Pergunta |
|----------|---|
| P | Adultos com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, em primeira linha de tratamento |
| I | Pembrolizumabe |
| C | Qualquer opção usual na prática clínica, a saber: esquemas antineoplásicos a base de fluorouracila (5-FU), ácido folínico, capecitabina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe, cetuximabe, encorafenibe, panitumumabe, entrectinibe, trastuzumabe, ramucirumabe, aflibercepte, larotrectinibe, nivolumabe, ipilimumabe, regorafenibe, lapatinibe, pertuzumabe e trifluridina/tipiracila. |
| O | <u>Primários (críticos)</u> : sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos grau ≥ 3 <u>Secundários (importantes)</u> : taxa de resposta objetiva (resposta completa ou parcial pelos critérios RECIST); duração da resposta; qualidade de vida; eventos adversos de qualquer grau |

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação n° 863/2023 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

QUESTÃO 2: Para adultos com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, o tratamento com ablação térmica associado ou não à quimioterapia é eficaz, efetivo e seguro quando comparado ao tratamento com quimioterapia?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS da ablação térmica para o tratamento de metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, do câncer de cólon e reto, conforme Relatório de Recomendação n° 881/2024, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_881_abalacao_termica_cancer_colorretal_metastase_hepatica.pdf.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

| PICO | Pergunta |
|------|---|
| P | Adultos com câncer de cólon ou reto com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico |
| I | Método ablativo térmico: radiofrequência ou micro-ondas (combinados ou não à quimioterapia) |
| C | Quimioterapia |
| O | <u>Primários:</u> sobrevida global, e sobrevida livre de progressão. <u>Secundários:</u> controle local; operabilidade (ressecabilidade); taxa de resposta objetiva (RECIST ou outros); taxa de recorrência no local de ablação; qualidade de vida; pacientes com ao menos um evento adverso grave; pacientes com ao menos um evento adverso geral |

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação n° 881/2023 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório (realizada em 02 de agosto de 2023) foi considerada recente.

Alteração do formato da diretriz

O objetivo desta etapa foi incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde. Para identificá-los, foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em três diretrizes clínicas e em dois protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 2023;
- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2022;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2024;
- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) 3ª edição;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Instituto Nacional do Câncer (INCA) 2022.

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

A reunião para discussão ocorreu, em caráter virtual, em 06 de maio de 2024. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Por fim, a proposta de PCDT foi revisada e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

| Protocolo | Descrição |
|-----------|---|
| CALPOX | Capecitabina + oxaliplatina |
| FOLFOX | Ácido folínico + fluorouracila + oxaliplatina |
| FOLFIRI | Ácido folínico + fluorouracila + irinotecano |
| FOLFOXIRI | Ácido folínico + fluorouracila + oxaliplatina + irinotecano |
| FLOX | Oxaliplatina, ácido folínico e fluorouracil |

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

APÊNDICE 3 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|---|---|--|--|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Relatório de Recomendação nº XX/2024 | Atualização do texto de Alteração do formato do documento para PCDT | <p>Ablação térmica para o tratamento do câncer de cólon e reto com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico [Portaria SECTICS/MS nº 06/2024 Relatório de recomendação nº 881/2024]</p> | <p>Pembrolizumabe em primeira linha para tratamento de câncer de cólon e reto metastático e alta instabilidade de microssatélite. [Portaria SECTICS/MS nº 74, de 28/12/2023; Relatório de recomendação nº 863/2023]</p> <p>Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático [Portaria SCTIE/MS nº 68, de 20/07/2022; Relatório de recomendação nº 754/2022]</p> <p>Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha [Portaria SCTIE /MS nº 04, de 25/01/2018; Relatório de recomendação nº 324/2018]</p> <p>Cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS [Portaria SCTIE /MS nº 64, de 29/10/2015; Relatório de recomendação nº 181/2015]</p> |
| Portaria SAS nº 958, de 26/09/2014 | Primeira versão do documento. | <p>PET-CT na detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável [Portaria SCTIE/MS nº 8, de 11/12/2013; Relatório de recomendação nº 79/2013]</p> | <p>Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas irressecáveis [Portaria SCTIE/MS nº 56, de 11/12/2013; Relatório de recomendação nº 79/2013]</p> |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|---|-----------------------|---|--|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| | | de recomendação nº106/2014] | |

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136