

##ATO PORTARIA Nº 601 DE 26 DE JUNHO DE 2012.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.

##TEX. O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o câncer de cólon e reto no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS Nº 26, de 25 de agosto de 2010; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada – Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma Colorretal.

§ 1º - As Diretrizes, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral do carcinoma colorretal, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a identificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizado para o tratamento do carcinoma colorretal.

§ 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

##ASS HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

##CAR SECRETÁRIO

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA CARCINOMA COLORRETAL

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 05/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para câncer colorretal no adulto: (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt])) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]).

Entre 744 referências encontradas, as 388 mais recentes (últimos cinco anos) foram selecionadas para revisão, das quais foram incluídos 56 estudos clínicos e meta-análises; e não foram consideradas 128 revisões narrativas ou estudos opinativos; 126 estudos de ciência básica ou pré-clínica; 55 artigos sobre doenças fora do escopo desta Diretriz; 13 textos sobre produtos sem registro na ANVISA; e 10 estudos farmacoeconômicos de outros países.

2. INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto abrange 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].

Acredita-se que a maioria dos tumores colorretais origine-se de pólipos adenomatosos. Tais pólipos são neoplasias benignas do trato gastrointestinal, mas podem sofrer malignização com o tempo. O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma; outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo 2% a 5% dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas. Dependendo da arquitetura glandular, pleomorfismo celular e padrão da secreção de muco, o adenocarcinoma pode ser categorizado em três graus de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III)[2].

Estas Diretrizes compreendem a conduta diagnóstica e terapêutica geral para adultos com adenocarcinoma de cólon, adenocarcinoma do reto ou carcinoma epidermoide do reto. O carcinoma epidermoide do reto é uma doença rara, agressiva, pouco representada em estudos clínicos. As modalidades terapêuticas aqui recomendadas para esta doença são as mesmas empregadas para o adenocarcinoma de reto.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM, disponível em: <http://www.inca.gov.br/tratamento/tnm>), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica[3].

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

As condições clínicas compreendidas nestas Diretrizes são codificadas segundo a CID-10

como:

- 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 transversal;
- C18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica(o);
- C18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente;
- C18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide – inclui 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

O diagnóstico de câncer de cólon é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral obtido através da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico por permitir o exame de todo o intestino grosso e a remoção ou biópsia de pólipos que possam estar localizados fora da área de ressecção da lesão principal, oferecendo vantagem sobre a colonografia por tomografia[4]. O diagnóstico da doença por exame radiológico contrastado do cólon (enema opaco) deve ser reservado para quando não houver acesso à colonoscopia ou quando existir contraindicação médica para esse exame. A investigação de possíveis metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita alternativamente por meio de exame ultrassonográfico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a critério médico. A investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de radiografia simples de tórax ou tomografia computadorizada, também a critério médico[1].

Na suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória a realização de um exame proctológico (toque retal). A identificação correta do local da lesão e a possibilidade de obtenção de espécime para exame histopatológico fazem com que a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) seja sempre indicada na suspeita de câncer retal. Nos casos confirmados da doença, a infiltração e extensão do tumor de reto devem ser avaliadas quando possível pela ultrassonografia endorretal, que tem acurácia comparável à tomografia computadorizada pélvica, ou pela ressonância magnética. Pelo risco de tumores sincrônicos do cólon, a colonoscopia deve ser realizada sempre que possível antes do tratamento destes doentes[1,5].

O exame de tomografia computadorizada acoplada à tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é útil na investigação de doença metastática à distância em doentes de alto risco com tumor potencialmente ressecável, em particular nos casos de metástase hepática isolada[6-8]. Para o Ministério da Saúde, após estudo de avaliação da Tomografia de Emissão de Pósitrons em aplicações oncológicas, a indicação de PET-CT é para detecção de metástase hepática exclusiva potencialmente ressecável de câncer corretal, estando em curso um estudo de custo efetividade, como trâmite prévio à sua incorporação como procedimento na Tabela do SUS para a área de oncologia.

5. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1. CIRURGIA

5.1.1. Câncer de cólon

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais. A cirurgia por via laparoscópica em casos selecionados enseja a mesma taxa de sucesso terapêutico que a cirurgia por via convencional, havendo benefícios (redução mediana de 1 dia na permanência hospitalar e menor uso de analgésicos) e riscos associados ao procedimento (necessidade de conversão para cirurgia aberta em 1 a cada 5 casos)[9,10]. A dissecação linfonodal seletiva baseada na retirada de linfonodo sentinela, para doentes clinicamente sem envolvimento nodal, confere informação prognóstica adicional[11],

mas a ausência de protocolos validados externamente e o curto tempo de seguimento de doentes cujo tratamento cirúrgico foi individualizado pelos achados do método limitam a aplicação clínica desta técnica – assim, tal procedimento deve ser restrito a protocolos clínicos experimentais.

A ressecção cirúrgica padrão deve visar margem distal livre de infiltração neoplásica, quando houver na peça operatória um limite de ressecção superior a 1,5 a 2,0 cm, com ressecção de no mínimo 15 linfonodos[12,13]. A realização concomitante da ooforectomia pode ser reservada apenas para doentes menopausadas. Havendo suspeita de comprometimento de órgãos ou estruturas vizinhas à lesão, deve-se visar à ressecção completa em monobloco[1].

O tratamento cirúrgico pode ainda ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido[14-19].

5.1.2. CÂNCER DE RETO

O tratamento padrão para o câncer do reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário. Excetuando-se lesões T1, passíveis de excisão local em casos selecionados, a cirurgia requer a excisão total do mesoreto. A via de acesso laparoscópica permite a cirurgia com resultados oncológicos equiparáveis à via aberta[10,20]. Mesmo após cirurgia ótima, a taxa de recorrência local nesta doença justifica a realização de tratamento multidisciplinar para os doentes com doença no estágio II e III. A quimiorradioterapia complementar pode ser administrada antes da cirurgia (neoadjuvante) para doentes com a doença classificada como em T3/T4 ou N1, ou após o procedimento cirúrgico (adjuvante) para doentes com doença em estágio II ou III.

5.2. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia adjuvante está indicada para doentes com câncer colorretal no estágio III e, excepcionalmente, no estágio II, a critério médico[21,22]. Empregam-se esquemas terapêuticos, quimioterápicos, baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III)[23-25]. Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon. O início do tratamento adjuvante deve ocorrer entre 4 e 6 semanas após à cirurgia[3], havendo evidência de que o ganho em termos de sobrevida reduz-se 14% a cada 4 semanas de atraso, havendo porém algum benefício para tratamentos iniciados até 12 semanas após o tratamento cirúrgico[26].

A quimioterapia prévia (pré-operatória) está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina[27]. Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe na quimioterapia prévia do câncer de reto.

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.

Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis (número limitado de lesões, localização intrahepática, ausência de envolvimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, reserva funcional hepática adequada), a ressecção completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 25% a 40%[16].

Doentes com metástases hepáticas irrissecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica. Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos), porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nestes doentes[28].

A quimioterapia intra-arterial pode promover redução do risco de metástase hepática e maior sobrevida[29], enquanto no tratamento paliativo de metástases hepáticas promove maior taxa de resposta e retarda a progressão da doença, mas há dúvidas se isoladamente oferece benefício adicional à quimioterapia sistêmica[30-32]. Alguns doentes com carcinomatose peritoneal podem se

beneficiar de quimioterapia intracavitária após cirurgia citoredutora máxima, havendo dúvida se tal conduta oferece vantagem adicional à quimioterapia paliativa sistêmica[33].

Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como 5-fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano[34-38]. Doentes em tratamento com esquema baseado em oxaliplatina, com benefício antitumoral, mas que apresentem neuropatia periférica sintomática, podem receber tratamento com 5-FU e ácido folínico como terapia de manutenção[39].

A adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina e oxaliplatina não resultou em benefício em termos de ganho de sobrevida para os doentes tratados em um estudo primário [40], em que pese análise de subgrupo posterior (doentes maiores de 65 anos), não planejada antes do experimento, e meta-análise de estudos negativos sugerirem o contrário[41,42]. Com esquemas contendo irinotecano, recomenda-se a associação com fluoropirimidina por infusão prolongada ou em formulação oral. Não há demonstração de vantagem em termos de ganho de sobrevida para a adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina infusional e irinotecano. O uso do bevacizumabe associa-se a um maior risco de perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca[41,43,44].

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha sejam realizadas apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod, pois não há evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional 2. O esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados[45-47].

O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida[48]. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados terapêuticos com o uso deste medicamento[49].

5.3. RADIOTERAPIA

A radioterapia não é recomendada rotineiramente no tratamento pós-operatório de doentes com câncer de cólon. Há limitada evidência sugerindo que doentes 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)[50].

A decisão quanto à indicação da radioterapia adjuvante para doentes com câncer de reto no estágio I deve considerar a extensão da neoplasia e o grau de diferenciação histológica do tumor: tumor bem diferenciado (Grau I), restrito à submucosa, não necessita tratamento complementar; tumor moderadamente diferenciado (Grau II) ou que atinge a muscular própria se beneficia de radioterapia adjuvante; tumor indiferenciado (Grau III) ou que atinge gordura perirretal ou que apresenta invasão vascular é de indicação de quimioradioterapia.

A radioterapia é recomendada como parte do tratamento para doentes com câncer retal em estágio II ou III, consistindo na irradiação pélvica (45Gy a 55Gy) associada à quimioterapia com fluoropirimidina, ou na irradiação exclusiva abreviada (25Gy em cinco frações). O tratamento combinado não promove ganho de sobrevida ou maiores taxas de resposta patológica e de preservação do esfíncter do que a radioterapia abreviada[51-53].

5.4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS POR ESTÁGIO CLÍNICO

5.4.1. Câncer de cólon:

Estágio 0:

Excisão local ou polipectomia, com margens livres.

Ressecção segmentar do cólon, para lesões que não são passíveis de excisão local.

Estágio I:

Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Estágio II:

Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Quimioterapia adjuvante não é recomendada rotineiramente, podendo ser empregada para casos selecionados (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquema terapêutico com fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de ganho de sobrevida com a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe.

Estágio III:

Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.

Quimioterapia adjuvante com esquema terapêutico baseado em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida, quando comparados aos esquemas contendo apenas fluoropirimidina.

Estágio IV ou doença recidivada:

Ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica.

Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.

Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

5.4.2. CÂNCER DO RETO

Estágio 0:

Polipectomia simples ou excisão local.

Ressecção local transanal ou transcoccígea.

Radioterapia externa e endocavitária.

Estágio I:

Ressecção ampla e anastomose término-terminal ou colo-anal.

Amputação abdominoperineal do reto.

Ressecção local transanal ou transcoccígea, seguida ou não por radioterapia ou radioquimioterapia.

Estágios II e III:

Quimiorradioterapia prévia seguida por cirurgia radical.

Excisão mesorretal total e ressecção anterior baixa ou amputação abdominoperineal.

Quimiorradioterapia adjuvante após cirurgia radical.

Quimioterapia adjuvante para casos selecionados no estágio II (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de ganho de sobrevida para a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe.

Quimioterapia adjuvante (casos em estágio III) com esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida quando comparados aos tratamentos contendo apenas fluoropirimidina.

Estágio IV ou doença recidivada:

Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal.

Ressecção de metástase hepática ou pulmonar.

Quimiorradioterapia paliativa.

Quimioterapia paliativa.

Radioterapia paliativa.

6. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico sistêmico deve ser feita pelos critérios RECIST, sempre que aplicáveis[54]:

RC (resposta completa) = desaparecimento das lesões-alvo;

RP (resposta parcial) = redução de pelo menos 30% na soma do maior diâmetro das lesões-alvo;

PD (progressão de doença) = aumento de 20% ou mais na soma do maior diâmetro das lesões alvo;

DE (doença estável) = pequenas alterações que não cumprem os critérios acima.

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de[3,55]:

Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos por grupos cooperativos norte-americanos, de uso internacional[56,57];

Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod;

Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia;

A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença;

Falta de aderência ao tratamento; ou

Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

6.2. CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de[3,59]:

Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos por grupos cooperativos norte-americanos, de uso internacional[60,61];

Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod;

Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia;

A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença;

Falta de aderência ao tratamento;

Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

7. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O objetivo do seguimento de doentes com câncer colorretal tratado com intenção curativa (estádio I, II ou III) é diagnosticar precocemente a recorrência da doença, o aparecimento de lesões pré-malignas ou de segunda neoplasia colorretal em momento oportuno para tratamento.

Neste sentido, recomenda-se[62,63]:

Consultas médicas regulares, a cada 3-6 meses, nos primeiros três anos após o tratamento; a cada 6 meses até o quinto ano; e segundo indicação médica após este período;

Dosagem sérica do CEA, a cada três meses nos primeiros três anos após o término do tratamento, para doentes tratados no estágio II ou III;

Tomografia computadorizada do tórax e do abdome anual nos primeiros três anos; tomografia da pelve é recomendada para doentes com câncer retal que não receberam radioterapia;

Colonoscopia, a se realizar pelo menos um ano após a cirurgia; se normal, repetir a intervalos de 5 anos; se anormal, repetir em um ano. Doentes com maior risco para síndromes hereditárias associadas ao câncer colorretal necessitam periodicidade mais freqüente deste exame;

Retossigmoidoscopia flexível, anual por cinco anos, indicada para doentes com câncer de reto no estágio II e III; doentes que não receberam irradiação pélvica necessitam ser avaliados semestralmente por cinco anos.

Os exames a seguir não são recomendados rotineiramente no seguimento de doentes com câncer colorretal: hemograma e testes de função hepática; teste de sangue oculto nas fezes; radiografia de tórax; e PET-CT.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer colorretal devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Enquanto os doentes com diagnóstico de câncer de cólon ou de junção retossigmoide podem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com ou sem serviço de radioterapia, doentes com câncer de reto devem ser tratados em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos 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.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita 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, freqüência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); a verificação dos percentuais das freqüências 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 doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, com versão mensalmente disponibilizada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do carcinoma de cólon ou do reto:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 1ª linha

03.04.02.002-8 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 2ª linha

03.04.02.009-5 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 1ª linha

03.04.02.010-9 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 2ª linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE) – ADULTO

03.04.04.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (prévia)

03.04.04.005-3 - Quimioterapia do carcinoma epidermoide de reto/canal anal/margem anal

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

03.04.05.002-4 - Quimioterapia de adenocarcinoma de cólon

03.04.05.003-2 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (adjuvante)

QUIMIOTERAPIA - PROCEDIMENTOS ESPECIAIS

03.04.08.004-7 - Quimioterapia intra-arterial

03.04.08.006-3 - Quimioterapia intracavitária

Para fins de avaliação e controle, deve ser considerada quimioterapia de 2ª linha toda quimioterapia antineoplásica paliativa realizada após uma quimioterapia paliativa inicial (1ª linha) não importa em que estabelecimento ou sistema de saúde tenha sido realizada.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Cordeiro F, Yamaguchi NH, Habr-Gama A, Cutait R, Reinan RJ, Abramoff R, et al. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. São Paulo: AMB/CFM, 2001. 12p.

2 - Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lion: IARC 2000.

3 - BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.

4 - Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Am J Med. 2007 Mar;120(3):203-10 e4.

- 5 - Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004 Nov-Dec;54(6):295-308.
- 6 - Niekel 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.* 2010 Dec;257(3):674-84.
- 7 - Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Aug;38(8):1560-71.
- 8 - Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg.* 2011;253(4):666-71.
- 9 - Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for colorectal cancer. *J Cancer.* 2011;2:425-34.
- 10 - Ohtani H, Tamamori Y, Azuma T, Mori Y, Nishiguchi Y, Maeda K, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for rectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011 Aug;15(8):1375-85.
- 11 - van der Pas MH, Meijer S, Hoekstra OS, Riphagen, II, de Vet HC, Knol DL, et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):540-50.
- 12 - Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg.* 2006 Oct;244(4):602-10.
- 13 - Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Mar 21;99(6):433-41.
- 14 - Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg.* 2008 Apr;143(4):352-8; discussion 8.
- 15 - Anwar S, Peter M, Dent J, Scott N. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis.* 2011 Sep 8.
- 16 - Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery.* 2007 Jan;141(1):9-18.
- 17 - Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg.* 2010 Apr;34(4):797-807.
- 18 - Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):1083-90.
- 19 - Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review. *Int J Clin Oncol.* 2011 Oct;16(5):452-63.
- 20 - Baik SH, Gincherman M, Mutch MG, Birnbaum EH, Fleshman JW. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jan;54(1):6-14.
- 21 - Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol.* 1999 May;17(5):1349-55.
- 22 - Wu X, Zhang J, He X, Wang C, Lian L, Liu H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg.* 2011 Mar;16(3):646-55.
- 23 - Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1797-806.

- 24 - Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2198-204.
- 25 - Andre T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
- 26 - Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(22):2335-42.
- 27 - Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrasas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2010 Nov;12(11):1075-83.
- 28 - Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2011;13(9):e252-65.
- 29 - Tang JT, Wang JL, Fang JY. Meta-analysis: perioperative regional liver chemotherapy for improving survival and preventing liver metastases in patients with colorectal carcinoma. *J Dig Dis.* 2010 Aug;11(4):208-14.
- 30 - Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD007823.
- 31 - Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2300-9.
- 32 - Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer.* 2010;10:309.
- 33 - Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug;16(8):2152-65.
- 34 - Zhao G, Gao P, Yang KH, Tian JH, Ma B. Capecitabine/oxaliplatin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2010;12(7):615-23.
- 35 - Zhuang L, Bai J, Huang H, Tang C, Yang J, Zhou B, et al. Meta-analysis of chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin-involved regimen for untreated metastatic advanced colorectal cancer. *Oncol Res.* 2010;18(9):437-44.
- 36 - Cassidy J, Saltz L, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Kang Y, et al. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2604-9.
- 37 - Koukourakis GV, Zacharias G, Tsalafoutas J, Theodoridis D, Kouloulis V. Capecitabine for locally advanced and metastatic colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2011;2(8):311-21.
- 38 - Petrelli F, Cabiddu M, Barni S. 5-Fluorouracil or capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer: a pooled-analysis of randomized trials. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):1020-9.
- 39 - Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5727-33.
- 40 - Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
- 41 - Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2011 Apr;43(4):286-94.
- 42 - Whyte S, Pandor A, Stevenson M, Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess.* 2011;14(Suppl. 2):47-53.
- 43 - Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010 Apr;49(3):287-97.

44 - Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):613-23.

45 - Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Van der Graaf WT, Ottevanger PB. Systematic review of benefits and risks of second-line irinotecan monotherapy for advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2010 Sep;21(8):749-58.

46 - Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, et al. Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. *Eur J Cancer*. 2011;47(12):1826-36.

47 - Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2011.

48 - Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer*. 2011;118(6):1523-32.

49 - Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(7):823-33.

50 - Martenson JA, Jr., 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. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3277-83.

51 - Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1215-23.

52 - Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, Janciauskiene R, Juozaityte E, Saladzinskas Z, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis*. 2012 Mar;14(3):294-8.

53 - Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Jun 15;124(12):2966-72.

54 - Choi JH, Ahn MJ, Rhim HC, Kim JW, Lee GH, Lee YY, et al. Comparison of WHO and RECIST criteria for response in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2005 Oct;37(5):290-3.

55 - BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.

56 - Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.

57 - Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176-81.