

NOTA TÉCNICA 3217

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Rodrigo Maas dos Anjos

PROCESSO Nº.:50030876120228130003

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível, Criminal e Execuções Penais

COMARCA: Abre-Campo

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: ARA

IDADE:83 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S):

PEDIDO DA AÇÃO: SORAFENIBE 400mg

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG -34438

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003217

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informação sobre o(s) medicamento(s) pretendido(s), bem como sobre o tratamento prescrito e competência para o seu fornecimento

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente ARA de 84 anos com diagnóstico de carcinoma folicular de tireoide com metástases óssea e pulmonar ao diagnóstico, em 2008, sem condições de receber quimioterapia paliativa devido a comorbidades prévias. Cursa com evolução progressiva das metástases apresentando repercussões clínicas, sendo indicado o tratamento com inibidores de tirosina quinase: Sorafenibe 400mg de 12/12h, por via oral, contínuo até a progressão da doença ou toxicidade limitante,

O Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) é a neoplasia maligna endócrina de maior prevalência no mundo, que inclui o carcinoma (CA) papilífero, principal representante desta categoria, o folicular e o de células de Hürthle. A associação de carcinoma papilar e folicular ocorrem em 80%

dos tumores de tireoide tornando a doença mais agressiva. É mais comuns em mulheres jovens do que em homens e está associado a com história de irradiação prévia da cabeça e pescoço, de câncer em parentes de primeiro grau, ou com síndromes familiares (CA papilífero familiar, síndrome de Gardner, polipose familiar, entre outras).

Clinicamente manifesta-se como achado de nódulo isolado, firme, não doloroso à palpação ou ultrassonografia (US) cervical. Entretanto, pode apresenta-se como nódulo multinodular. Geralmente seu crescimento é lento, com sintomas confinados a região cervical por anos, como no Ca papilífero. Na forma mais agressiva, do adulto com mais de 45 anos e da associação CA papilífero CA folicular, é frequente a presença de sinais de invasão loco regional (linfadenomegalia cervical, rouquidão) e metástases a distância (pulmões e fígado).

Todo nódulo tireoidiano tem de ser investigado para estabelecer o risco de câncer por métodos que acurados, precisos, seguros e custo-efetivos. Assim deve ser realizada, obrigatoriamente a realização de dosagem de hormônio tireotrófico (TSH), captação e cintilografia com radioisótopo para investigar a possibilidade de hiperfunção tireoidiana, US com punção biopsia por agulha fina (PAAF) para citologia, tomografia ou ressonância cervical, torácica e abdominal para identificação de metástases a distância. O US é o método de escolha para a avaliação dos nódulos tireoideanos, com sensibilidade de quase 100%, sendo superior aos outros métodos de imagem. A PAAF é um método efetivo na identificação de pacientes candidatos à cirurgia com suspeita de presença de malignidade. Esses dois exames são muito importantes para definição da conduta em relação ao nódulo tireoidiano.

O tratamento clássico do CDT é a tireoidectomia seguida do uso de iodo radioativo, nos casos selecionados. A opção cirúrgica deve levar em conta não somente a remoção do tumor primário e de suas metástases loco-regionais, como também reduzir a morbidade do procedimento. De acordo com as tendências atuais e os consensos, as condutas cirúrgicas devem

também, basear-se nos fatores prognósticos de mortalidade e recorrência. A base teórica que apoia as intervenções cirúrgicas mais extensas fundamenta-se no fato de que os tumores papilares são, geralmente, multifocais e bilaterais, além de permitirem a ablação com iodo radioativo e o monitoramento por meio da dosagem de tireoglobulina. A tireoidectomia total e lobectomia, quando realizadas por cirurgiões experientes, não mostram diferenças comparativas em relação à morbidade, porém a tireoidectomia total está indicada nos CA papilífero/folicular, adultos maiores de 45 anos e tumores maiores que 1cm de diâmetro. A presença de linfonodos cervicais acometidos no carcinoma papilífero da tireoide é freqüente, variando entre 20% a 50% dos casos e pode estar presente mesmo nos tumores menores que 1 cm. Existem controvérsias quanto à indicação da abordagem de esvaziamento cervical do compartimento central, isto é, se este deve sempre ser abordado profilaticamente, principalmente nos adultos maiores de 45 anos ou apenas quando existem evidências de acometimento linfonodal. Os dados atuais são insuficientes quanto à comprovação de benefício da dissecação profilática do nível central em diminuir a persistência ou recorrência da neoplasia, devido às limitações dos estudos existentes e os resultados conflitantes. O esvaziamento linfático dos compartimentos central e laterais (níveis II, ao V) é obrigatório nos pacientes com metástases linfáticas evidentes, pois reduz o risco de recorrência e possível mortalidade. A radioiodoterapia (RIT) deve ser considerada nos pacientes de alto risco, com doença residual local ou com metástase(s) à distância iodocaptante. A RIT tem duas finalidades:

- radioablação com atividades de 1.100 a 3.700 MBq (30 a 100 mCi) é utilizada após a tireoidectomia total, com o objetivo de destruir tecido tireoidiano remanescente, em geral tecido normal, e facilitar o acompanhamento com a dosagem de tireoglobulina sérica;
- terapêutica que utiliza atividades acima de 3.700 MBq (100 mCi), visando além da destruição do tecido remanescente, eliminar micrometástases loco-regionais e metástases à distância. Nos casos de doença residual

macroscópica evidente ou de metástases à distância, a RIT se relaciona de maneira significativa com benefício na morbimortalidade.

Conforme a Associação Britânica de Tireoide, a radioterapia externa estaria indicada nos pacientes com idade superior a 45 anos, que apresentem extensão extratireoidiana volumosa à cirurgia, pacientes com tumor residual e pouca resposta à RIT e em pacientes acima de 60 anos, com doença extensa e grande disseminação linfonodal, mesmo sem evidência de doença macroscópica. É necessária uma seleção criteriosa dos pacientes de alto risco, para assegurar que os benefícios em reduzir a recorrência sejam superiores à toxicidade consequente à radioterapia externa. Outras indicações da radioterapia externa seriam na(s) metástase(s) óssea(s) dolorosa(s), em que o alívio da dor é o maior benefício obtido, e metástase(s) em área(s) crítica(s) ou sujeita(s) a fratura ou fenômeno compressivo, em que a cirurgia não é possível. São exemplos destas lesões as que acometem o sistema nervoso central, vértebra, linfonodo subcarinal ou pelve. O tratamento na doença metastática deve ser individualizado, uma vez que não há cura para esses casos. Terapias paliativas que incluem cirurgias, embolização de metástases hepáticas, radioterapia e quimioterapia são descritas. A radioterapia externa pode ser indicada em casos inoperáveis. Doentes sintomáticos e sem possibilidade de serem submetidos à cirurgia ou radioterapia devem ser considerados candidatos à terapia sistêmica. A quimioterapia antineoplásica pode ser empregada como uma medida paliativa para 25% dos casos sintomáticos de CDT recorrente inoperável ou metastático, padrão folicular ou misto, que não concentram Iodo. A quimioterapia emergiu como intervenção eficaz na doença progressiva, apesar de ainda não existirem protocolos formais para tal. O uso de combinações de doxorubicina, dacarbazina e estreptozotocina e o uso isolado de ciclofosfamida, vincristina, cisplatina e bleomicina apresentaram resultados limitados. A quimioterapia oral com inibidores tirosina-quinases (TKI), nos casos CDT refratário a iodo radioativo, é uma opção para controle da progressão da doença e melhoria da qualidade de

vida dos pacientes, porém não há dados concretos sobre o impacto na sobrevida global (SG). Os TKI, inclui o sorafenibe, atuam na angiogênese e proliferação celular, interagindo com o receptor quinase em algumas de suas vias ou diretamente no núcleo celular.

O prognóstico da CDT é geralmente favorável, a despeito de 40% dos casos apresentarem metástases linfáticas ao diagnóstico. Esse fato determina consequências como altas taxas de recidiva loco-regional, aumento da incidência de retratamento, alta morbidade, potencial redução da qualidade de vida e possível redução na sobrevida. Nos pacientes que desenvolvem resistência à RIT, a sobrevida média de 3 anos. O sorafenibe, tosilato de sorafenibe (Nexavar®), é um medicamento antineoplásico administrado por via oral, que atua angiogênese e proliferação celular, interagindo com o receptor quinase e no fator de crescimento do endotélio (VEGF) bloqueando a formação de novos vasos sanguíneos, que os tumores precisam para crescer. Também têm como alvo algumas das proteínas produzidas pelas células cancerígenas, que normalmente ajudam o tumor a crescer, reduzindo assim o aumento de células cancerígenas no organismo. Foi aprovado em novembro de 2017, por apresentar boa tolerância e resultados estatisticamente significativos no controle do câncer pela ANVISA para o tratamento de tipos específicos de câncer: nos rins que não tenha respondido ao tratamento prévio com alfainterferona ou interleucina-2 ou que não pudesse receber tal terapia; no fígado que não possa ser removido com cirurgia; da tireoide CDT: papilífero, folicular, célula de Hurthle, localmente avançado ou metastático, progressivo, que não responde à terapia com iodo radioativo. Estudos demonstraram que esse medicamento bloqueia o crescimento do tumor por um tempo, quando administrados a pacientes com CDT (papilífero, folicular e cânceres de tireoide pouco diferenciados), que não respondem mais ao tratamento com iodo radioativo. Tal resposta é considerada parcial e ocorre em 40% dos casos nos quais a média de progressão livre de doença fica em torno de 18 meses. Vale ressaltar que esse medicamento, não só causa sérios efeitos

adversos sendo desejado um equilíbrio bem ajustado entre eficácia e efeitos adversos, quando ainda não há clareza quanto ao seu impacto na SG, portanto, mais estudos são necessários. Em relação ao seu uso para o CDT no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Carcinoma da Tireóide, foi considerado seu uso como experimental, e seu emprego fora de ensaios clínicos, não recomendado até que estudos comparativos (fase III) demonstrem sua segurança e eficácia. Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida, o Ministério da Saúde não recomenda o uso do sorafenibe para pacientes com CDT. Quando houver evidências suficientes para serem analisadas, deverá ser submetidos à CONITEC para esta indicação. O SUS disponibiliza nesses casos a cirurgia, RIT, radioterapia externa e quimioterapia sistêmica para pacientes com CDT na sua forma avançada.

IV – CONCLUSÕES:

- O paciente apresenta diagnóstico de carcinoma folicular de tireoide metastático
- tratamento clássico é a tireoidectomia seguida da RIT em casos selecionados. O prognóstico em geral é bom, mas pacientes com metástases linfáticas que desenvolvem resistência à RIT, a sobrevida média de 3 anos.
- A condição atual do paciente é de tratamento não curativo, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença e impacto na sobrevida geral.
- O tratamento na doença metastática deve ser individualizado com terapias paliativas incluindo cirurgias, embolização de metástases hepáticas, radio e quimioterapia.
- A radioterapia externa pode ser indicada em casos inoperáveis.
- Doentes sintomáticos e sem possibilidade de serem submetidos à cirurgia ou radioterapia são considerados candidatos à terapia sistêmica, empregada como medida paliativa para 25% dos casos sintomáticos de CDT recorrente inoperável ou metastático, padrão

folicular ou misto, que não concentram Iodo, mas ainda não há protocolos formais para tal.

- A quimioterapia oral com TKI, como o sorafenibe, nos casos CDT refratário a RIT, **é uma opção para controle da progressão da doença e melhoria da qualidade de vida dos pacientes, porém não há dados concretos sobre o impacto SG.** Tal resposta é considerada parcial e ocorre em 40% dos casos nos quais a média de progressão livre de doença fica em torno de 18 meses.
- O Sorafenibe está disponível no SUS para tratamento de carcinoma hepatocelular irressacável
- O SUS disponibiliza cirurgia, RIT, radioterapia externa e quimioterapia sistêmica para pacientes com CDT na sua forma avançada.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 7 de 03 de Janeiro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas do carcinoma diferenciado da tireoide em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_CarcinomaTireoide.pdf

2) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

3) Pitola F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58(1): 37-41 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n1/0004-2730-abem-58-1-0037.pdf> ,

4) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014; 384(9940); 319- 28. Disponível em: <https://www.cochranenlibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01050813/full?highlightAbstract=withdrawn%7Ccancer%7Csorafenib>

%7Cthyroid.

5) Laursen R, M De Wehland, Kopp S, Pietsch J, M Infante, Grosse J, Grimm D. Effects and role of multikinase inhibitors in thyroid cancer. Current pharmaceutical design. 2016; 22(39): 5915- 26. Disponível em: [https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01299012/full?](https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01299012/full?highlightabstract=withdrawn%7Ccancer%7Csorafenib%7Cthyroid)

highlightabstract=withdrawn%7Ccancer%7Csorafenib%7Cthyroid.

6) Blair HA, Plosker GL. Sorafenib: a review of its use in patients with radioactive iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid carcinoma. Targeted oncology. 2015; 10(1): 171- 8. Disponível em: [https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01078940/full?highlightAbstract=withdrawn%7Ccancer%7Csorafenib](https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01078940/full?highlightAbstract=withdrawn%7Ccancer%7Csorafenib%7Cthyroid)

%7Cthyroid

7) RENAME 2022.

V – DATA: 09/02/2023

NATJUS – TJMG