

Data: 11/12/2017

NT – 57/2017

Solicitante: Desembargador Marco Aurelio Ferezini

2ª Vara Cível da Comarca de Belo Horizonte

Número do processo: 5158179-42.2017.8.13.0024

Medicamento	
Material	
Procedimento	X
Cobertura	

Ré: Unimed Belo Horizonte – Cooperativa de Trabalho Médico

TEMA: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento da carcinomatose peritoneal provocada por adenocarcinoma colorretal

Sumário

1. Demanda	2
2. Contexto	5
3. Pergunta estruturada	6
4. Descrição da tecnologia solicitada	6
5. Revisão da literatura.....	7
6. Disponibilidade na ANS/SUS.....	8
7. Considerações/Recomendação	8
8. Referências	10

1. Demanda

Segundo relatório médico, a Sra. [...], 58 anos, foi vítima de linfoma difuso de pequenas células, que acometeu estômago, vesícula biliar e linfonodos em 1995. Foi submetida a tratamento cirúrgico (gastrectomia total + colecistectomia) seguido de quimioterapia.

- Em junho/2014, apresentou quadro agudo intestinal (intusseção intestinal com infarto de segmento do intestino) sendo necessária nova abordagem cirúrgica, que levou à ressecção de parte do intestino.
- Em março/2015, apresentou quadro de apendicite aguda e foi novamente operada, tendo sido realizada retirada do apêndice, cuja análise anatomo-patológica revelou a presença de lesão tumoral do tipo carcinóide de células calciformes misto, que fora completamente extirpada.
- Em maio/2017, foi necessária nova cirurgia. Desta vez, uma laparotomia exploratória para extirpar massa tumoral identificada na região da fossa ilíaca esquerda. À cirurgia foi observada presença de carcinomatose peritoneal difusa (isto é, presença de pequenas metástases disseminadas no peritônio, ou seja, na membrana que envolve todo o abdome). Foi feito diagnóstico de adenocarcinoma intestinal ou colorretal com carcinomatose peritoneal.
- Em julho/2017, após realizar PET CT que revelou presença de tumor residual na pelve e no peritônio, a paciente foi submetida a tratamento quimioterápico, à base de FOLFOX (5 Fluouracil + Leucovorin + Oxaliplatina). Nove dias após receber o terceiro ciclo de quimioterapia a paciente manifestou reação alérgica cutânea e no dia 04/09/2017, durante aplicação do quarto ciclo da quimioterapia, apresentou forte reação anafilática, atribuída à oxaliplatina
- No fim de setembro/2017, o Dr. Renato Nogueira Costa indicou nova abordagem cirúrgica (cirurgia citorrredutora) associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica com mitomicina.

Evolução Paciente

T: 104711
 E: 102798

Paciente	[REDACTED]	Atendimento	626.037
Data Nascto.	12/12/1958 58 Anos	Prontuário	73.380
Sexo	Feminino	Dt. Entrada	12/09/2017 14:50:15
Telefone	31032849566	Convênio	UNIMED Unica
		Leito/Unidade	Sala 4 - Consultório

Data evolução	Função	Tipo evolução	Especialidade	Usuário	Código prof
12/09/2017 16:07	Médico	Evolução - Oncologia		Renato Nogueira Costa	CRM 8322

HISTÓRIA CLÍNICA

Diagnóstico : C189 - NEOPLASIA MALIGNA DO COLON, NAO ESPECIFICADO - ()

Diagnóstico de câncer : Sim

Finalidade do tratamento : Curativo

Data diagnóstico : 10/05/1995

Estádio Inicial : IV

Estádio Atual : IV

SG (meses) : 272

SLD (meses) : 0

SLP (meses) : 0

SLP (meses) : 0

SLP (meses) : 0

SLP (meses) : 0

Evoluções Anteriores : Paciente de 58 anos de idade, teve diagnóstico de linfoma difuso de pequenas células pouco diferenciado, Estádio IV, acometendo estômago, vesícula biliar e LNs), quando se submeteu a gastrectomia total + colecistectomia (Maio/1995), seguidas de CHOP. Em junho/2014, desenvolveu intussuscepção intestinal, com enterite + infarto intestinal, tendo se submetido a enterectomia segmentar + entero-anastomose. Em Março/2015 teve apendicite aguda, tendo se submetido a apendicectomia: tumor carcinoide de células calcificadas misto, 1.0 cm de diâmetro: ressecção de 6.5 cm. Retorna para novo controle oncológico. A partir de Nov/2016 até Fev/2017, apresentou crises de febres vespertinas e diarreia.

Exames de Outubro de 2016:

Densitometria óssea: osteoporose (melhor que exame anterior)

TC de abdomen total (Out/2016): gastrectomia total + colecistectomia + apendicectomia; diverticulose colônica; discreta ateromatose

aórtica; lesão esclerótica de ílio D

RxTorax: nódulo denso calcificado 5 mm em LSE

Mamografia: Birads 2

U-S de mamas e axilas: NDN

Hb: 12.1; WBC: 7.300; Neutrofs: 4.361; Pla: 263.000; TSH: 5.46; Glic: 86; Colest: 186; HDL: 64; LDL: 101; Triglic: 106.; Ac. úrico:

4.7; Beta-2-Microglobulina: 2.4; DHL: 136; Gama GT: 8; ALP: 53; TGO: 16; TGP: 17;

Sítios de Metastase : Carcinoma de colon estágio IV em quimioterapia com mFOLFOX

Comorbidades : Gastrectomia total em 1995 devido linfoma gástrico.

Tratamento Atual : FOLFOX

All RAS não mutado/selvagem (12/07/2017)

Alergias : Confirma alegia a Micropore,

Confirma alegia a Mofo,

Confirma alegia a Poeira,

Medicamentos em Uso : Alendronato de sodio -

Vit. B/Vit. B6/Vit. B12 -

Tumor de mama : Não

Tumor de pulmão : Não

Tumor de colo retal : Sim

ALL RAS : Não mutado

ENCAMINHAMENTO INTERDISCIPLINAR

Enfermagem : Sim

Nutrição : Não

INFORMAÇÕES ATUAIS

Evolução : Paciente de 58 anos de idade, teve diagnóstico de linfoma difuso de pequenas células pouco diferenciado, Estádio IV, acometendo estômago, vesícula biliar e LNs), quando se submeteu a gastrectomia total + colecistectomia (Maio/1995), seguidas de CHOP (ciclofosfamida, vincristina, . Em junho/2014, desenvolveu intussuscepção intestinal, com enterite + infarto intestinal, tendo se submetido a enterectomia segmentar + entero-anastomose. Em Março/2015 teve apendicite aguda, tendo se submetido a apendicectomia: tumor carcinoide de células calcificadas misto, 1.0 cm de diâmetro: ressecção de 6.5 cm.

Retorna para novo controle oncológico. Entre Nov/2016 e Fev/2017, apresentou crises de febres vespertinas e diarreia. Em dia 26/04/2017, voltou a apresentar estes sintomas. Recentemente (31/052017), foi submetida a laparotomia exploradora para exérese de massa tumoral pélvica com carcinomatose peritoneal: tumor misto: adenocarcinoma mucinoso de células em anel de sinete e tumor neuroendócrino. Imunoistoquímica revelou trata-se de adenocarcinoma de origem do intestino como sítio primário. Pesquisa de mutações genéticas N-ras: selvagem. Iniciou Folfox em 19/07/2017. Foi solicitada autorização à UNIMED para uso de panitumumabe, recentemente disponibilizado. Vinha tendo boa tolerância a FOLFOX (Fluorouracil, ácido folínico e oxaliplatina), mas 9 dias após o terceiro ciclo, apresentou forte reação alérgica de pele. Seu alergista lhe prescreveu Predsim, Alektos e Doxepina, que resultaram em completa resolução do quadro. Em 04/09/2017, recebeu parte do 4o ciclo de FOLFOX (ainda sem

Evolução Paciente

T: 104711
 E: 102796

Paciente	[REDACTED]	Atendimento	626.037
Data Nasccto.	12/12/1958 58 Anos	Prontuário	73.380
Sexo	Feminino	Dt. Entrada	12/09/2017 14:50:15
Telefone	31032849566	Convênio	UNIMED Unica
		Leito/Unidade	Sala 4 - Consultório

panitumumabe devido a não autorização, àquela época, do uso desta medicação pela UNIMED). A quimioterapia foi interrompida durante sua administração devido a reação anafilática, muito provavelmente, à Oxaliplatina. Paciente foi vigorosamente medicada, com regressão do quadro de anafilaxia, o qual recrudescceu 36 horas após o primeiro episódio. Foi admitida ao P.A. do Biocor, onde foi medicada, que resolução completa do quadro de anafilaxia. Retorna hoje para nova consulta e programação do tratamento futuro. Assintomática, no momento.

Exames de Outubro de 2016:

Densitometria óssea: osteoporose (melhor que exame anterior)
 TC de abdomen total (Out/2016): gastrectomia total + colecistectomia + apendicectomia; diverticulose colônica; discreta ateromatose aórtica; lesão esclerótica de ílio D
 RxTorax: nódulo denso calcificado 5 mm em LSE
 Mamografia: Birads 2
 U-S de mamas e axilas: NDN
 Hb: 12.1; WBC: 7.300; Neutrofs: 4.361; Pla: 263.000; TSH: 5.46; Glic: 86; Colest: 186; HDL: 64; LDL: 101; Triglic: 106.; Ac. úrico: 4.7; Beta-2-Microglobulina: 2.4; DHL: 136; Gama GT: 8; ALP: 53; TGO: 16; TGP: 17;

Exames de Abril/2017:

Hb: 12.8; WBC: 4.900; Neutrofs: 2.611; Pla: 256.000; Colest: 200; HDL: 78; LDL: 104; Triglic: 84; Glic: 89; Gama GT: 9; DHL: 134; ALP: 53; TGO: 20; TGP: 20; TSH: 3.97; PTH: 83; Ureia: 26; Creat: 0.71; Ac. úrico: 3.5; Vit. D: 32.1; Cobre: 63.2Ca: 8.7; Vit. B12: 119
 U-S abdomen total: massa pélvia 7.4 x 7.8 cm sem plano de clivagem com o útero (ausente em TC de Out/2016)
 Rx Torax: alterações degenerativas incipientes.
 TC de abdomen total (09/05/2017): lesões expansivas sólidas adjacentes ao útero, sugerindo origem ovariana bilateral (D: 49 cm3; esq: 292 cm3); cisto renal Esq; pequeno líquido de ascite peri-esplênico.

Exames de Julho/2017:

Hb: 13.5; WBC: 7.400; Neutrofs: 4.255; Pla: 323.000; Glic: 99; ALP: 82; Colest: 235; HDL: 83; LDL: 127; Triglic: 130; DHL: 146; Gama GT: 13;
 TGO: 16; TGP: 14; Bil. D/Ind: 0.1/0.3; Ac. úrico: 3.6; Beta-2-Microglobulina: 2.1
 CEA: 3.7; CA15.3: 15.8; CA19.9: 8; Eletroforese de Proteínas: NDN; Cobre: 93.1;
 Estudo imunistoquímico dos tumores demonstram ser a origem do tumor primário no intestino, muito provavelmente apêndice cecal. Ki-67: 70%+vo.
 PET-CT revela nódulos hipermetabólicos residuais na pelve e abdomen.

Exame de 04/09/2017:

Hb: ; WBC: ; Neutrofs: ; Pla:

EVENTOS ADVERSOS

Houve ocorrência de eventos adversos? : Não

Terapias para tratamento de complicações relacionadas ao uso de antineoplásicos:

EXAME FÍSICO

Peso : 55 kg
 Altura : 172 cm
 SC : 1,62 m²
 IMC : 18,6 kg/m²
 PA : 120 x 80
 FC : 72
 FR : 15

ECOG : 0- Completamente ativo e capaz de realizar sem restrições todas as atividades que realizava antes da doença.
 : Bom estado geral.

Impressão de nódulo residual em FID, de dimensões imprecisas (certamente menores que anteriormente observadas).
 Restante do Exame Físico: NDN

A Unimed BH autorizou a cirurgia citorrredutora, mas negou o tratamento com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, alegando que tal procedimento não tem cobertura obrigatória determinada pela ANS. A paciente recorreu à Justiça que determinou que o tratamento fosse oferecido à paciente, de acordo com a determinação dos médicos assistentes.

Entretanto, a mitomicina não é mais comercializada no Brasil e sua importação demandaria até 90 dias. Desta forma, os médicos assistentes trocaram a mitomicina por irinotecano, que também foi liberado pela Operadora por força de liminar judicial.

2.Contexto

Condição Clínica: Carcinomatose peritoneal no câncer de colon

A carcinomatose peritoneal (CP) ocorre pela implantação de células neoplásicas a partir de tumores do trato gastrointestinal, ginecológicos ou outras neoplasias como lesões primárias do peritônio ou mesoteliomas. Após o implante na superfície peritoneal, há tendência para a formação de massas tumorais na cavidade abdominal¹.

A CP de origem gastrointestinal, em geral, corresponde a um prognóstico reservado. A quimioterapia sistêmica para tratamento dessa doença geralmente não promove melhora do quadro e a mediana de sobrevida do paciente com CP é de 5 a 7 meses.¹

A combinação entre cirurgia citorrredutora e a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (QHI) ou a quimioterapia intraperitoneal precoce no pós-operatório (QPI) em pacientes selecionados, com carcinomatose peritoneal de origem gastrointestinal tem mostrado resultados favoráveis em termos de sobrevida. Apesar do ganho de sobrevida, a morbidade e mortalidade associadas à cirurgia citorrredutora e ao uso de quimioterapia hipertérmica permanecem pontos críticos dessa abordagem. Complicações graves, classificadas como de graus III e IV, como abscessos, embolia pulmonar, hemorragia, extravasamentos em anastomoses, traqueostomia, fístula, efusão pleural, pneumotórax, deiscência e estenose esofagiana foram descritas em 22 a 60% dos pacientes submetidos a esse tipo de intervenção e as taxas de mortalidade devido ao procedimento variam entre 3 a 10%¹.

3. Pergunta estruturada

Paciente: portadora de adenocarcinoma intestinal (colorretal) com carcinomatose peritoneal (estadio IV) e intolerância à oxaliplatina

Intervenção: cirurgia citorrredutora + quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Comparação: cirurgia citorrredutora isolada; quimioterapia venosa

Desfecho: sobrevida global

4. Descrição da tecnologia solicitada

Cirurgia citorrredutora agressiva.

A cirurgia citorrredutora agressiva, com o objetivo de eliminar todos os focos macroscópicos de implantes neoplásicos, teve início na década de 80, seguida da tentativa de utilização de vários quimioterápicos e imunomoduladores para alcançar ganho de sobrevida. A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (QHI) foi tentada desde o final da década de 80. Em 1997 a quimioterapia hipertérmica foi associada à cirurgia agressiva citorrredutora para pacientes com carcinomatose peritoneal².

Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

A administração intraperitoneal de quimioterápicos pode ser mais eficaz para tratamento de tumores confinados à cavidade abdominal devido à maior dose disponível no sítio do tumor. A exposição do peritônio a moléculas ativas do medicamento é maior quando a droga é oferecida por via intraperitoneal que por via endovenosa. Entretanto, o uso intraperitoneal apresenta pelo menos três limitações importantes:

- O medicamento não penetra profundamente no tumor (não mais que 0,5 cm);
- Não é possível a distribuição uniforme da droga devido a adesões e cicatrizes decorrentes de cirurgias anteriores, muito freqüentes nesse tipo de paciente;
- É difícil manter um acesso peritoneal por longo prazo.

Assim, aventou-se a possibilidade de utilizar o quimioterápico intra-operatório e em temperatura mais elevada.

As bases para a quimioterapia hipertérmica são o aumento e sinergismo da ação citotóxica, no tecido alvo, resultante da combinação de drogas antineoplásicas e hipertermia. A hipertermia (42°C) já é, isoladamente, citotóxica, pois induz a denaturação de proteínas, altera a permeabilidade da membrana celular, inibe a reparação do DNA e promove apoptose celular (morte celular).

As células neoplásicas são mais suscetíveis ao efeito do calor devido à sua condição de hipóxia crônica, resultante de um pH mais baixo, e do seu processo metabólico anormal. Além disso, a temperatura de 42 °C sensibiliza as células neoplásicas para os agentes antitumorais, aumentando a permeabilidade dos vasos e aumentando a concentração intracelular das drogas.

5. Revisão da literatura

Há evidências de que os pacientes portadores de câncer colorretal que manifestam carcinomatose peritoneal isolada, ou seja, sem metástases em outros órgãos, podem se beneficiar do tratamento por cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal. As evidências deste benefício, entretanto, não são muito robustas.

Um ensaio clínico randomizado³, comparou a estratégia de se usar a cirurgia citorrredutora com quimioterapia hipertérmica intraperitoneal + quimioterapia sistêmica (grupo intervenção) com a estratégia de se usar apenas a quimioterapia sistêmica (grupo controle) para tratar pacientes com carcinomatose peritoneal devida a cancer colorretal. A mediana de sobrevida foi de 12,6 meses no grupo controle e de 22,2 meses no grupo que se submeteu a cirurgia citorrredutora + quimioterapia intraperitoneal + quimioterapia sistêmica ($p = 0,028$). A sobrevida em 5 anos foi de 45% para aqueles em que a ressecção cirúrgica foi mais ampla.

Um estudo retrospectivo comparou uma série de 48 pacientes submetidos a tratamento quimioterápico endovenoso que incluiu oxaliplatina ou irinotecano (quimioterápicos considerados atualmente os mais ativos no adenocarcinoma colorretal) e outra série de outro serviço em que o

tratamento da carcinomatose peritoneal foi feito pela associação de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Entre os pacientes da série que foi submetida à cirurgia + quimioterapia intraperitoneal houve ganhos significativos de sobrevida global, em relação aos pacientes da outra série tratados com apenas com quimioterapia endovenosa¹. Em que se pese as fragilidades metodológicas deste estudo, seus resultados não devem ser negligenciados.

Não há ensaios clínicos randomizados que tenham comparado a cirurgia citorrredutora isolada com a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento do cancer colorretal com carcinomatose peritoneal¹. Há uma falta de consenso quanto ao tipo de paciente apropriado para receber o tratamento por cirurgia associada à quimioterapia intraperitoneal, mas algumas agências como a NICE (*National Institute of Clinical Excellence*) do Reino Unido e mesmo o *National Comprehensive Cancer Network [NCCN]*⁴, uma organização internacional cujo objetivo é a elaboração de diretrizes para o tratamento do câncer, admitem que deve haver um grupo de pacientes que se beneficia desta abordagem composta. Entretanto, faltam estudos de boa qualidade que identifiquem tais pacientes.

Alguns autores preconizam que os portadores de carcinomatose, sem metástases à distância, que se encontram em bom estado geral tem indicação de receberem a quimioterapia peritoneal hipertérmica⁵.

6. Disponibilidade na ANS/SUS

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) não dispõe de pareceres sobre a quimioterapia intraperitoneal no tratamento do cancer associado a carcinomatose peritoneal.

7. Considerações/Recomendação

A presença de carcinomatose peritoneal que acompanha qualquer tipo de tumor (gastrointestinal ou ginecológico) indica mal prognóstico, sobretudo quando se trata de tumor colorretal. Sabe-se

que a quimioterapia sistêmica por via endovenosa é pouco efetiva quando o tumor colorretal primário se apresenta com carcinomatose peritoneal.

A cirurgia citorrredutora, que visa a estirpar o maior número possível de implantes tumorais no peritônio e em todo abdome, é eficaz em aumentar a sobrevida destes pacientes, sobretudo quando não há metástases em outros órgãos, como fígado e pulmões. Evidências não muito robustas indicam que a associação de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica à cirurgia citorrredutora aumenta a eficácia desta última em promover ganhos de sobrevida global. Por outro lado, a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pode provocar complicações graves e até fatais em uma porcentagem não desprezível de casos.

No caso específico desta paciente, as possibilidades terapêuticas que já eram limitadas pela presença de carcinomatose tornaram-se ainda mais estreitas pela reação alérgica intensa que a mesma manifestou à oxaliplatina. Ainda que a oxaliplatina possa ser substituída pelo irinotecano no esquema de quimioterapia sistêmica venosa, o fato da quimioterapia venosa ter baixa eficácia quando se trata de carcinomatose peritoreal tornou a cirurgia citorrredutora a única possibilidade disponível como tentativa de se aumentar a sobrevida da paciente.

Quanto a associar a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica à cirurgia, ainda que não se disponha de evidências da melhor qualidade possível, há evidências não muito robustas de que este procedimento pode melhorar ainda mais a sobrevida em pacientes com doença limitada à cavidade abdominal e com bom estado geral, como foi atestado para esta paciente pelos médicos assistentes.

Por outro lado, a negativa da Operadora baseada na não obrigatoriedade de fornecer o procedimento pela ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) não se sustenta, uma vez que o rol de procedimentos de cobertura obrigatória desta Agência inclui o procedimento **“Terapia Oncológica com aplicação de medicamentos por via intracavitária”** que certamente contempla a aplicação de quimioterapia na cavidade peritoneal, cujo código na CBHPM (Classificação Brasileira de Honorários e Procedimentos Médicos) é: 2 01 04 26-0.

8. Referências

- 1) Rodriguez-Bigas MA. Locoregional methods for management and palliation in patients who present with stage IV colorectal cancer. Literature review current through: Nov 2017. This topic last updated: May 09, 2017. Disponível em www.uptodate.com
- 2) Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch Ph et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. J Clin Oncol 2003; 21:799-806.
- 3) 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. Ann Surg Oncol. 2008;15(9):2426.
- 4) Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology.
- 5) <http://www.accamargo.org.br/files/arquivos/01ademarlopes.pdf>

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al