

PTC – Parecer Técnico-Científico

Radioembolização hepática para o tratamento de
metástases de câncer colorretal

São Paulo, 29 de abril de 2019

Informações:

Elaboração:

Wilson Follador, Farmacêutico-Bioquímico (FCF-USP/SP, 1985), Mestre em Farmacologia (ICB-USP/SP, 1994), Doutor em Farmácia (FCF-USP/SP, 2001)

Revisão:

.....

Potenciais conflitos de interesse:

Wilson Follador (autor)

- O autor deste PTC foi contratado pela empresa ValueConnected / Sirtex para a produção deste estudo
- O autor deste PTC atua profissionalmente como consultor em Economia da Saúde para a empresa supramencionada e outras. Já trabalhou como funcionário CLT nas funções de Gerente / Diretor de Farmacoeconomia, Acesso ao Mercado, Políticas e Reembolso em diversas empresas multinacionais (Pfizer – 2003-2008; Sanofi – 2008-2013; Medtronic – 2014-2016).

Legenda

ACE (CEA)	Análise de Custo-Efetividade (Cost-Effectiveness Analysis)
AIO (BIM)	Análise de Impacto Orçamentário (Budget Impact Model)
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina transaminase (TGP)
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato transaminase (TGO)
BCLC	<i>Barcelona Clinical Liver Cancer</i>
Bq	Becquerel (unidade de medida da atividade de um radionuclídeo)
MCS	<i>Best Supportive Care</i> (Melhor Cuidado de Suporte)
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CEA	Antígeno carcinoembriogênico
CCR	Câncer colorretal
CCRm	Câncer colorretal metastático
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS
DEB-TACE	<i>Drug-Eluted Beams - Transarterial Chemoembolization (quimioembolização por sementes eluídas com fármacos)</i>
EA	Evento Adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30</i>
Gbq	Gigabequerel
Gy	Gray (unidade de medida de absorção de radiação ionizante)
HR	Hazard Ratio
HR-QoL	<i>Health-Related Quality of Life</i> (Qualidade de Vida Relacionada à Saúde)
IC	Intervalo de Confiança
ICD	International Code of Diseases
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITT	<i>Intention to Treat</i> (Intenção de Tratar)
OMS / WHO	Organização Mundial da Saúde
OS	<i>Overall Survival</i> (Sobrevida Global)
p	Valor de p (significância estatística)
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PFS	<i>Progression-Free Survival</i> (Sobrevida Livre de Progressão)
PP	<i>Per protocol</i> (por protocolo)
PS	Performance Status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RILD	Radioembolization induced liver disease

SIRT	<i>Selective Internal Radiation Therapy</i> (Terapia de Radiação Interna Seletiva)
TACE	<i>Transarterial Chemoembolization</i> (Quimioembolização Transarterial)
TAE	<i>Transarterial Embolization</i> (embolização arterial)
TARE	<i>Transarterial Radioembolization</i> (Radioembolização Transarterial), descrição alternativa para SIRT
TC	Tomografia Computadorizada
TTLP	<i>Time to liver progression</i> (Tempo para Progressão do Tumor no Fígado)
TTP	Time to Progression (Tempo para Progressão do Tumor)
TUSS	Terminologia Unificada da Saúde Suplementar
TARE	<i>Transarterial Radioembolization</i> (Radioembolização Transarterial), descrição alternativa para SIRT
Y-90	Yttrium-90 (Ítrio-90)

Resumo executivo (Português)

O câncer colorretal (CCR) é atualmente um grande problema de saúde em todo o mundo, representando a terceira maior incidência entre todos os tipos de neoplasias, com mais de 1,85 milhão de novos casos ocorrendo no ano de 2018. O CCR é mais frequente em homens com mais de 50 anos de idade. a incidência ajustada para a idade é de 87 casos / 100.000 habitantes por ano. No ano de 2018, o Brasil registrou 47.617 novos casos e 21.359 óbitos e o CCR representou a 3ª maior incidência e 4ª maior mortalidade por câncer na população (1).

Em pacientes com metástases à distância, o tempo médio de sobrevida não é superior a 12 meses (1,5 – 12,0) sem tratamento (2–5). Pacientes com metástases hepáticas colorretais têm uma perspectiva particularmente ruim, com a insuficiência hepática causada por metástases hepáticas sendo um dos principais contribuintes para a mortalidade no CCR (6–9).

A sobrevida em longo prazo pode ser alcançada se as metástases hepáticas puderem ser ressecadas através de remoção cirúrgica ou ablação local. Infelizmente, apenas 10-20% dos pacientes com CCRm apresentam metástases hepáticas que podem ser removidas cirurgicamente no momento da apresentação (10–13). Além disso, a recorrência da doença é comum no CCRm, ocorrendo em até 75% dos pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas colorretais e, muitas vezes, retornando ao fígado. (14–20).

As estimativas de custos diretos dos cuidados para o CCR, do ponto de vista do pagador de saúde, é altamente variado; valores ao longo da vida no CCR em estágio IV variam de 36.602 € na Irlanda, calculados por modelagem econômica, até US\$ 290.350 em uma análise retrospectiva em banco de dados dos EUA (4 anos de *follow-up*) (21,22). Os custos diretos também podem aumentar em função de hospitalizações geradas por efeitos adversos do tratamento, tais como ocorrem em pacientes que são intolerantes à quimioterapia, mas a magnitude desse ônus não foi identificada. No Brasil, os custos da internação para o tratamento do CID-10 código C78.7 - *neoplasia hepática maligna secundária*, no sistema privado de saúde, foram estimados em uma média de R\$ 1.726,01, a partir de uma amostra de 431 eventos registrados durante o período de 2015 a 2017.

A principal opção de tratamento para o CCRm é a ressecção, sempre que possível, pois é potencialmente curativa. Para pacientes com CCRm irressecável, as estratégias ideais de tratamento são menos claramente definíveis; de um modo geral, os objetivos dos tratamentos nesta etapa são: 1. Reduzir o tamanho do tumor para permitir a ressecção potencialmente curativa, 2. Estender o tempo até a progressão da doença, 3. Prolongar a sobrevida, 4. Melhorar os sintomas e 5. Manter a qualidade de vida dos pacientes.

As opções de tratamento em primeira e segunda linha no CCRm irressecável geralmente consistem em quimioterapia sistêmica, potencialmente suplementada com agentes biológicos, de acordo com as recomendações das diretrizes clínicas. Muitos pacientes acabam se tornando não responsivos (refratários) à quimioterapia ou não conseguem tolerar múltiplos ciclos de quimioterapia (intolerantes). Na prática clínica, de todos os pacientes com CCRm que recebem quimioterapia de primeira linha, aproximadamente 50% irão receber quimioterapia de segunda linha, e desses pacientes, aproximadamente 25% passam a receber quimioterapia de terceira linha (23,24).

Para pacientes com doença predominantemente intra-hepática, um tratamento direcionado ao fígado fornece uma opção de terapia direcionada, sem risco de toxicidade sistêmica, que tem maior probabilidade de oferecer um benefício de sobrevida, dada a forte correlação entre metástases hepáticas e morte na CCR. No entanto, o papel das terapias direcionadas ao fígado no tratamento de metástases colorretais é considerado controverso devido a evidências limitadas que apoiam o uso de tais terapias. (25). As primeiras abordagens de tratamento dirigidas ao fígado incluem TACE e radioterapia de feixe externo (14,26).

As recomendações das diretrizes clínicas refletem as evidências limitadas que apoiam o uso dessas terapias na prática clínica. No caso de quimioembolização transarterial (TACE) e radioterapia de feixe externo, além das limitações de eficácia, há ainda a não-seletividade da terapia e a necessidade de múltiplas administrações de tratamento para alcançar a eficácia desejada. Além disso, há alguma incerteza em relação à eficácia do TACE em pacientes com metástases hepáticas com tumores múltiplos e volumosos (27), além de poder ser um procedimento doloroso para os pacientes (28).

Como resultado das limitações e incertezas atualmente associadas às terapias direcionadas ao fígado, as opções de tratamento para pacientes com CCRm predominantemente intra-hepático e irressecável, que também são refratários ou intolerantes à quimioterapia, estão frequentemente restritas aos melhores cuidados de suporte (MCS). Tal alternativa falha em atingir qualquer um dos principais objetivos da terapia em CCRm e está associada a medianas de sobrevida de apenas 4-6 meses em casos de progressão da doença após duas linhas de tratamento (29).

Nesse contexto, a radioembolização hepática com microesferas para radioembolização representa uma opção favorável ao MCS, oferecendo extensão de vida e boa qualidade de vida relacionada à saúde (HR-QoL). Esta terapia já vem sendo oferecida há anos no Reino Unido (30), França (31), Austrália (32) e Espanha (33).

A radioembolização hepática, procedimento aprovado pela AMB - Associação Médica Brasileira, sob o código CBHPM 4.08.14.21-1, é uma alternativa ao MCS em pacientes com CCRm avançado, que são refratários ou intolerantes à quimioterapia, visando prolongar o tempo até a progressão do tumor, melhorar os sintomas relacionados ao câncer, prolongar a sobrevida e manter a qualidade de vida relacionada à saúde.

Uma ampla e diversificada base de evidências está disponível para apoiar esta indicação, incluindo um ensaio clínico randomizado de fase III (RCT) e vários estudos observacionais.

No ensaio clínico pivotal de Fase III conduzido por Hendlisz e cols. (34), foram comparados radioembolização hepática mais quimioterapia versus quimioterapia isolada (como o MSC – Melhor Cuidado de Suporte), o tempo para progressão tumoral no fígado (TTLP) foi significativamente estendido quando os pacientes receberam radioembolização hepática: 5,5 meses para a radioembolização hepática versus 2,1 meses para o grupo MCS (HR = 0.38; IC95% 0.20 to 0.72; p=0.003). Outros desfechos representativos em favor da radioembolização hepática foram a mediana do TTP em qualquer local (4,5 versus 2,1 meses; HR = 0,51; IC95%, 0,28 a 0,94; p = 0,03); e taxa de controle da doença (86% versus 35%; p = 0,001). (34).

Bester et al (35) realizaram o estudo com maior número de pacientes que comparou o uso de radioembolização hepática em pacientes com CCRm hepático-dominante e irressecável, que também eram refratários ou intolerantes à quimioterapia. Foi um estudo de coorte retrospectivo projetado para avaliar se a radioembolização hepática contribuiria para ganhos de sobrevida no cenário de terapia de resgate. Durante um período de 5 anos, 339 pacientes foram tratados com radioembolização hepática e 51 pacientes, considerados inadequados para radioembolização hepática, foram incluídos como coorte de tratamento-padrão. Os resultados mostraram que a radioembolização hepática alcançou quase o dobro da sobrevida global em comparação com o tratamento-padrão (11,9 versus 6,6 meses; HR=0.50; p=0.001) (35).

Um estudo de coorte pareado foi desenvolvido por Seidensticker et al., onde os pacientes tratados prospectivamente foram pareados retrospectivamente com controles que receberam apenas MCS. Na análise do *endpoint* primário, a OS foi significativamente aumentada em pacientes tratados por radioembolização hepática em comparação com MCS (8,3 versus 3,5 meses, HR = 0,26, IC 95%, 0,15 a 0,48, p <0,001). Esse benefício de sobrevida foi evidente aos 3 meses e sustentado ao longo dos 12 meses de acompanhamento. Na análise univariada e multivariada, o tratamento com radioembolização hepática

foi um preditor significativo para sobrevida prolongada (HR = 0,26 e 0,3, respectivamente; $p < 0,001$). Resposta tumoral parcial foi observada em 12 pacientes e doença estável foi observada em cinco pacientes, resultando em uma taxa de controle da doença de 58,6%. A PFS mediana foi de 5,5 e 2,1 meses para os grupos radioembolização hepática e MCS, respectivamente (36).

Em relação à análise econômica, a radioembolização hepática foi comparada com a MCS no cenário proposto ao longo deste PTC: tratamento de pacientes com CCRm hepático-dominante, irresssecável e refratários ou intolerantes à quimioterapia. A análise de impacto orçamentário apresentou um aumento de custo de R\$ 30,5 milhões após 5 anos; a maior parte desse aumento de custo está relacionada aos gastos com radioembolização hepática, mas uma parte também se deve ao fato de que significativamente mais pacientes no grupo da radioembolização hepática permaneceram vivos ao longo da simulação: 670 versus 441 pacientes nos grupos radioembolização hepática e MCS, respectivamente.

Apesar do impacto orçamentário, é notável a diferença na extensão de sobrevida entre os grupos. A leitura de todos os resultados do modelo mostra que, do total de 308 pacientes incluídos em cada grupo no ano 1, 35 e 10 pacientes dos grupos de radioembolização hepática e MCS devem permanecer vivos no ano 5, respectivamente. Esses números estão espelhando os resultados do estudo de Bester et al (35) e representam o valor da radioembolização hepática no tratamento de metástases hepáticas de CCR em pacientes que, de outra forma, teriam apenas MCS como alternativa.

Uma análise de custo-efetividade foi realizada no mesmo cenário, mas para um horizonte temporal estendido, e mostrou que o ganho de vida pode ser estimado em 2,38 versus 1,03 anos para os grupos tratados com radioembolização hepática e MCS, respectivamente, representando um ganho de 1,35 anos de vida por paciente, em média. Quando aplicados os escores de QoL, obtém-se 1,43 e 0,69 QALYs para os grupos radioembolização hepática e MCS, respectivamente, o que significa um ganho de 0,74 QALYs por paciente, em média. Como a diferença de custo entre os dois grupos foi de R\$ 97.916,84, o ICER resultou em um custo incremental de R\$ 131.797,37 / QALY.

Em conclusão, para o tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal (CCRm) em estágio avançado, em pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia, a radioembolização hepática é uma opção ao MCS (Melhores Cuidados de Suporte), proporcionando uma expressiva extensão de vida de 1,35 anos e um número de QALYs duas vezes superior ao oferecido pelo MCS.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is currently a major health problem worldwide, representing the third highest incidence among all types of neoplasms, with more than 1.85 million new cases occurring in the year 2018. CRC is more frequent in men over 50 years of age, in which the incidence adjusted for age is 87 cases / 100,000 inhabitants per year (1). In the year 2018, Brazil has registered 47.617 new cases and 21.359 deaths and CRC represented the 3rd highest incidence and 4th largest mortality by cancer in the population (1).

In patients with distant metastases, the median survival time is no more than 12 months (1,5 – 12) without treatment (2–5). Patients with colorectal liver metastases have a particularly poor outlook, with liver failure caused by liver metastases being a major contributor to mortality in CRC (6–9).

Long-term survival can be achieved despite liver-dominant mCRC if the liver metastases can be resected through surgical removal or local ablation. Unfortunately, only 10-20% of mCRC patients have liver metastases that can be surgically removed at the time of presentation (10–13). Furthermore, recurrence of disease is common in mCRC, occurring in up to 75% of patients who undergo resection of colorectal liver metastases and often involving the liver (14–20).

Direct cost of care estimates for mCRC from a healthcare payer perspective are highly varied; with lifetime cost estimates for Stage IV CRC ranging from €36,602 in economic modelling analysis based on the Irish health service, to \$290,350 in a US database analysis (4-years follow-up) (21,22). Direct costs may also increase with hospital events as a result of adverse treatment effects, for example, in patients who are chemotherapy-intolerant, but evidence of the magnitude of this burden has not been identified. In Brazil, the costs of inpatient care for the treatment of the ICD-10 code C78.7 – secondary malignant liver neoplasm, in the private healthcare system, were estimated in an average of R\$ 1.726,01 from a sample of 431 events registered during the period 2015 – 2017.

The primary treatment recommendation for mCRC is resection where possible as this is potentially curative. For patients with unresectable mCRC, an optimal treatment strategy is less clearly defined; in a general way, the aims of treatments in this stage are: 1. downsizing the tumor to allow potentially curative resection, 2. extend the time to disease progression, 3. prolong survival, 4. improve symptoms and 5. maintain patient quality of life.

First- and second-line treatment options in unresectable mCRC typically consist of systemic chemotherapy, potentially supplemented with biological agents, in accordance with clinical guideline recommendations. Many patients eventually become insensitive/unresponsive to chemotherapy (chemotherapy-refractory) or cannot tolerate multiple cycles of chemotherapy (chemotherapy-intolerant). In clinical practice, of all mCRC patients receiving first-line chemotherapy, approximately 50% go on to receive second-line chemotherapy, and of these patients, approximately 25% go on to receive third-line chemotherapy (23,24).

For patients with liver-dominant disease, a liver-directed treatment provides a targeted therapy option with no risk of systemic toxicity that is more likely to offer a survival benefit, given the strong correlation between liver metastases and death in CRC. However, the role of liver-directed therapies in the treatment of colorectal metastases is considered controversial due to limited evidence supporting the use of such therapies (25). In a first round of treatment, the liver-directed treatment options include TACE and external beam liver radiation (14,26).

Clinical guideline recommendations reflect the limited evidence supporting the use of these therapies in clinical practice. In the case of transarterial chemoembolization (TACE) and external beam radiation, additional limitations of therapy include the non-selectiveness of therapy and the need of multiple treatment administrations to achieve desired effectiveness. In addition, there is some uncertainty

regarding the effectiveness of TACE in patients with multiple and large volume liver metastases (27), and it can be a painful procedure for patients (28).

As a result of the limitations and uncertainty currently associated with liver-directed therapies, management options for patients with unresectable, liver-dominant mCRC who are chemotherapy-refractory or chemotherapy-intolerant are often restricted to best supportive care (BSC). Such an approach fails to meet any of the primary aims of therapy in mCRC and is associated with median survival times of only 4-6 months in cases of disease progression after two lines of treatment (29).

In this context, the hepatic radioembolization with microspheres (radioembolization) represents a favorable option to BSC, offering life extension and good health-related quality of life (HR-QoL). This therapy has been offered for years in UK (30), France (31), Australia (32), Spain (33) and England (37).

SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) or hepatic radioembolization (terminology approved by the AMB – *Associação Médica Brasileira*, under the CBHPM code 4.08.14.21-1) is an alternative to BSC in patients with advanced mCRC who are chemotherapy refractory or chemotherapy intolerant, aiming extending time to tumor progression, improve tumor-related symptoms, prolong survival, and maintain health-related quality of life.

An extensive and diverse base of evidences is available to support this indication, including a Phase III randomized controlled trial (RCT) alongside several observational studies.

In the pivotal Phase III RCT conducted by Hendlisz et al (34), comparing hepatic radioembolization plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone (BSC – Best Supportive Care), the time to liver progression (TTLP) was significantly extended when patients received hepatic radioembolization: 5.5 months *versus* 2.1 months for the BSC group (HR = 0.38; 95% CI 0.20 to 0.72; p=0.003). Other outcomes with representative outcomes in favor of hepatic radioembolization were median TTP at any site (4.5 versus 2.1 months; HR = 0.51; 95% CI, 0.28 to 0.94; p=0.03); and liver disease control rate (86% versus 35%; p=0.001). (34).

Bester et al (35) performed the largest comparative trial supporting the use of radioembolization microspheres in patients who have unresectable, liver-dominant mCRC and was chemotherapy-refractory or chemotherapy- intolerant. It was a retrospective, cohort study designed to evaluate whether hepatic radioembolization contributes to survival gains in the salvage setting. Over a 5-year period, 339 were treated with hepatic radioembolization and 51 patients who were considered not suitable for hepatic radioembolization were included as the standard care cohort. The results have shown that hepatic radioembolization achieved almost twice the OS versus standard care (11.9 versus 6.6 months; HR=0.50; p=0.001) (35).

A matched-comparison cohort study was developed by Seidensticker et al., where patients treated prospectively were retrospectively paired with controls who received BSC only. In primary endpoint analysis, OS was significantly extended in patients treated by hepatic radioembolization with radioembolization microspheres in comparison with BSC (8.3 versus 3.5 months; HR=0.26; 95% CI, 0.15 to 0.48; p<0.001). This survival benefit was evident at 3 months and sustained through the 12-month follow-up. In both univariate and multivariate analysis, treatment with hepatic radioembolization was a significant predictor for prolonged survival (HR=0.26 and 0.3, respectively; p<0.001). Partial tumor response was observed in 12 patients and stable disease was observed in five patients, resulting in a disease control rate of 58.6%. Median PFS was 5.5 and 2.1 months for the groups hepatic radioembolization and BSC, respectively (36).

Regarding to the economic analysis, hepatic radioembolization was compared with BSC in the scenario proposed along this text: treatment of patients with unresectable, liver-dominant mCRC and who was chemotherapy-refractory or chemotherapy-intolerant. The budget impact analysis has presented a cost

increasing of R\$ 30,5 million after 5 years; most of this cost increase is related to hepatic radioembolization expenditures, but one part is also due to the fact that significantly more patients in the radioembolization microspheres group remain alive: 670 versus 441 patients in the groups hepatic radioembolization and BSC, respectively.

Despite the budgetary impact, it can be observed the differences in the survival extension between the groups. The reading of all results of the model shows that from the total of 308 patients included in each group at year 1, 35 and 10 patients of the hepatic radioembolization and BSC groups are expected to remain alive at year 5, respectively. These numbers are mirroring the results of the study by Bester et al (32) and represent the value of radioembolization microspheres for the treatment of hepatic CRC metastases in patients who otherwise would have only BSC as an alternative.

A cost-effectiveness analysis was performed in the same scenario, but for a lifetime horizon, and showed that the average lifetime extension is expected to be of 2.38 versus 1,03 years for the group treated with radioembolization microspheres and Best Supportive Care, respectively, representing a gain of 1,35 life years per patient. When applied HR-QoL scores, the number of QALYs results in 1.43 and 0.69 QALYs for the groups, respectively, with a gain of 0,74 QALYs per patient. As the cost difference between the two groups was R\$ 97.916,84, the ICER has resulted in R\$ 131.797,37 / QALY gained.

In conclusion, for the treatment of advanced liver metastases of colorectal cancer (mCRC) in patients refractory or intolerant to chemotherapy, radioembolization microspheres are an option to BSC (Best Supportive Care) that provides an expressive life extension of 1.35 years beyond that provided by BSC and a number of QALYs twice that offered by the BSC.

Sumário

.....	1
Legenda	4
Resumo executivo (Português)	6
Abstract	9
1. Contexto	14
2. Pergunta	14
3. Introdução	14
3.1. <i>Câncer colorretal com metástases hepáticas: descrição, epidemiologia e impacto da doença</i>	14
3.2. <i>Impacto do CCRm na qualidade de vida relacionada à saúde</i>	17
3.2.1. <i>Impacto econômico do CCRm</i>	18
3.2.2. <i>Linhas de cuidados para o CCRm</i>	21
3.2.3. <i>Melhores Cuidados de Suporte</i>	23
3.2.4. <i>Posicionamento da radioembolização hepática na linha de cuidados</i>	24
3.3. <i>Descrição da radioembolização hepática no tratamento do CHC</i>	24
3.2.1. <i>Indicações</i>	25
3.2.2. <i>Contraindicações</i>	25
3.2.3. <i>Riscos de uso</i>	25
3.2.4. <i>Efeitos adversos</i>	26
3.2.5. <i>Produtos registrados no Brasil pela ANVISA</i>	26
3.4.	28
3.5. <i>Descrição das alternativas de tratamento</i>	28
4. Bancos de dados e estratégia de busca	28
4.1. <i>Crítérios para a inclusão e exclusão de artigos</i>	29
5. Resumos dos artigos selecionados	29
5.1. <i>Hendlisz et al. JCO 2010</i>	29
5.2. <i>Evidências obtidas de ensaios clínicos não randomizados</i>	31
5.2.1. <i>Bester et al. J Vasc Interv Radiol 2012</i>	31
5.2.2. <i>Seidensticker et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2012</i>	33
5.3. <i>Estudos não comparativos</i>	35
5.4. <i>Dados de segurança coletados nos estudos com microesferas para radioembolização</i>	48
5.5. <i>Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HR-QoL)</i>	51
5.6. <i>Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde</i> ...	52
5.6.1. <i>NICE – National Institute for Health and Care Excellence – United Kingdom</i>	52

5.6.2.	NHS (National Health Service) England	52
5.6.3.	Medical Services Advisory Committee – Australian Government Department of Health 53	
5.6.4.	HAS (Haute Autorité de Santé) / Commission Nationale d’Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) (França)	55
5.6.5.	Instituto de ATS Carlos III (Espanha).....	55
5.7.1.	European Society for Medical Oncology (ESMO)	56
5.7.2.	NCCN – National Comprehensive Cancer Network (USA)	57
5.8.1.	Primeira linha para o CCRm incurável	57
5.8.2.	Tratamento em linhas subsequentes.....	58
6.1.	Cálculos de custos	60
6.1.1.	Obtenção de dados de custos e reembolso no cenário da saúde suplementar.....	60
6.1.2.	Estimativa da população elegível para tratamento	63
6.1.3.	Aplicando o fluxo de pacientes aos cálculos de custos	65
6.2.	Análise de Impacto Orçamentário	65
6.2.1.	Análise de sensibilidade	67
6.3.	Análise de Custo-Efetividade.....	68
7.	Conclusão	69
8.	Referências	70
9.	Apêndice 2: Aplicação da radioembolização hepática	80
9.1.	Seleção de pacientes	80
9.2.	Recomendações de cuidados peri-procedurais	80
9.3.	Administração das microesferas para radioembolização	81

1. Contexto

A ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) realiza periodicamente uma revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que é a referência para cobertura mínima compulsória assistencial para planos privados de saúde (contratados após 1º de janeiro de 1999 ou adaptados de acordo com a Lei nº 9.656/1998). No final de 2018, a Resolução Normativa RN/ANS nº. 439/2018 abriu um novo ciclo de análises para atualização do Rol, cujo Art. 9º, inciso XIV, exige a entrega de uma "*descrição das evidências científicas sobre a eficácia, efetividade, acurácia e segurança das tecnologias de saúde propostas, em relação às tecnologias alternativas de saúde, por meio de uma revisão sistemática ou parecer técnico-científico – PTC, desenvolvido de acordo com a edição atualizada das diretrizes metodológicas para a elaboração de um PTC e revisão sistemática e metanálise de estudos, publicados pelo Ministério da Saúde.*" O presente documento pretende atender a essa exigência, apresentando o Parecer Técnico-Científico (PTC) sobre o procedimento "radioembolização hepática" para o tratamento de metástases hepáticas avançadas. de câncer colorretal.

Este procedimento foi recentemente incorporado à CBHPM - Classificação Brasileira Hierárquica de Procedimentos Médicos, da AMB - Associação Médica Brasileira, sob o código 4.08.14.21-1.

2. Pergunta

Considerando os propósitos deste PTC, o contexto para este pedido refere-se às seguintes premissas, que compõem o PICO (Paciente, Intervenção, Comparador, Desfecho):

População	Pacientes com metástases hepáticas originadas de câncer colorretal em estágio avançado, com tumores hepático-dominantes, irrissecáveis em pacientes apresentando refratariedade ou intolerância à quimioterapia
Intervenção	Radioembolização hepática (CBHPM 4.08.14.21-1)
Comparador	Melhores Cuidados de Suporte (MCS)
Desfechos	Anos de Vida ganhos

Pergunta: a radioembolização hepática, em comparação com os MSC (Melhores Cuidados de Suporte), pode estender o tempo de vida de pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal em estágio avançado, apresentando tumores hepático-dominantes e irrissecáveis, que sejam intolerantes ou refratários à quimioterapia sistêmica?

3. Introdução

3.1. Câncer colorretal com metástases hepáticas: descrição, epidemiologia e impacto da doença

O câncer colorretal (CCR) representa um importante problema de saúde em todo o mundo e é considerado uma das principais causas de morbimortalidade relacionada ao câncer; Espera-se que a CCR aumente em 60%, atingindo mais de 2,2 milhões de novos casos e 1,1 milhão de mortes até o ano 2030 (38). Atualmente, a RCC é o terceiro tipo de câncer mais comum em todo o mundo, respondendo por mais de 1,85 milhão de novos casos em 2018, dos quais 47.617 novos casos e 21.359 mortes ocorreram no Brasil. Globalmente, a doença é mais frequente em homens com mais de 50 anos de idade, nos quais a incidência ajustada por idade é de 87 casos / 100.000 indivíduos por ano (1).

Este câncer se desenvolve com muito menos frequência no intestino delgado do que no cólon ou no reto (colorretal). O câncer colorretal geralmente se desenvolve lentamente, durante um período de 10 a 20 anos. A maioria começa como um crescimento não-canceroso chamado pólipó que se desenvolve no revestimento interno do cólon ou reto. O tipo mais comum de pólipó é chamado de pólipó adenomatoso ou adenoma. Uma vez que o câncer se forme no revestimento interno do intestino grosso, ele pode crescer na parede do cólon ou reto, de onde pode penetrar vasos sanguíneos ou linfáticos e ser transportado por vasos sanguíneos para o fígado ou pulmões, ou pode se espalhar para a pele e cavidade abdominal a outros órgãos e tecidos, como o peritônio e o ovário (39).

Vinte a vinte e cinco por cento dos pacientes têm doença metastática no diagnóstico inicial e quase 50% dos pacientes acabam desenvolvendo metástases, o que explica as altas taxas de mortalidade relatadas pela CCR. (40). O fígado é um órgão muito vascularizado, recebendo 25% a 30% do suprimento sanguíneo da artéria hepática e 70 a 75% da veia porta, que vem do intestino, o que explica por que esse órgão é tão frequentemente afetado pela metástase do CCR. (41,42). O sangue arterial que vem diretamente do coração através da artéria hepática fornece mais de 80% do suprimento sanguíneo das metástases, uma vez que elas precisam de sangue rico em oxigênio para crescer. (43).

No diagnóstico inicial, aproximadamente 25% dos pacientes apresentam metástases síncronas, que são definidas como metástases detectadas pela triagem pré-operatória ou durante a ressecção do tumor primário, ocorrendo dentro de 3 a 12 meses após o diagnóstico inicial do CCR (44). No entanto, não existe consenso na literatura com interpretações variadas sendo usadas em estudos clínicos incluindo: metástases detectadas antes ou no momento da cirurgia ou metástases detectadas dentro de três ou doze meses após o diagnóstico de CCR; pacientes que apresentam metástases hepáticas colorretais síncronas têm tumores primários localmente avançados e tendem a apresentar uma carga metastática maior do que pacientes que desenvolvem metástases hepáticas colorretais metacrônicas e foi demonstrado que a presença de doença síncrona é um indicador de mau prognóstico (45), pior do que metástases metacrônicas, o termo comum para definir metástases que se desenvolvem em 6 meses ou mais após o diagnóstico inicial de RCC, potencialmente apesar da ressecção do tumor primário (3,44,46).

Estudos de base populacional relatam que metástases hepáticas se desenvolvem em aproximadamente 60-70% de todos os casos de CCRm (2,41) e que as metástases encontram-se restritas ao fígado em aproximadamente 35-55% dos pacientes com CCRm (3,41,46,47). Estimativas epidemiológicas para metástases hepáticas em todos os pacientes com CCR (ou seja, não apenas aqueles com doença metastática) são bastante variadas, com relatos sobre a proporção de pacientes com CCR e metástases hepáticas síncronas e metacrônicas variando de aproximadamente de 10% a 35% (16,25,48–51) and 10% a 50% (16,50,51), respectivamente. Do mesmo modo, as metástases hepáticas são observadas entre 10% e 40% de todos os casos de CCR (12,16,52).

A causa exata do CCR não é conhecida e é uma área de pesquisa clínica significativa. No entanto, vários genes e vias críticas demonstraram ser importantes no início e progressão do CCR; estes incluem as vias WNT, RAS, MAPK e PI3K (53). Além disso, vários fatores de risco para CCR foram identificados. Estes incluem uma série de fatores de estilo de vida: associações entre risco CCR e dieta (especificamente alta ingestão de carne vermelha ou processada), consumo de álcool, peso e sedentarismo são alguns dos mais comuns para qualquer tipo de câncer (25,54,55). O histórico médico (câncer prévio, doença inflamatória intestinal, pólipos colorretais, diabetes), história familiar de câncer colorretal e uso de tabaco também estão relacionados a um maior risco de uma pessoa desenvolver essa doença (25,39,54,56,57).

A CCR é mais frequentemente observada em homens idosos. Na Europa, aproximadamente um em cada 20 homens (em comparação com aproximadamente uma em cada 35 mulheres) desenvolverá CCR em algum momento da sua vida e, enquanto entre adultos mais jovens que desenvolvem CCR, 90% tem mais de 50 anos de idade no momento do diagnóstico (39,55).

As taxas de sobrevida aumentaram nos últimos anos acompanhando os avanços terapêuticos, a mudança de padrões nos fatores de risco e a detecção precoce por meio da adoção de programas globais de rastreamento. No entanto, CCR ainda é a segunda maior causa de óbitos por câncer em números absolutos (Tabela 1) logo após o câncer de pulmão (taxas de mortalidade ajustadas pela idade) (1).

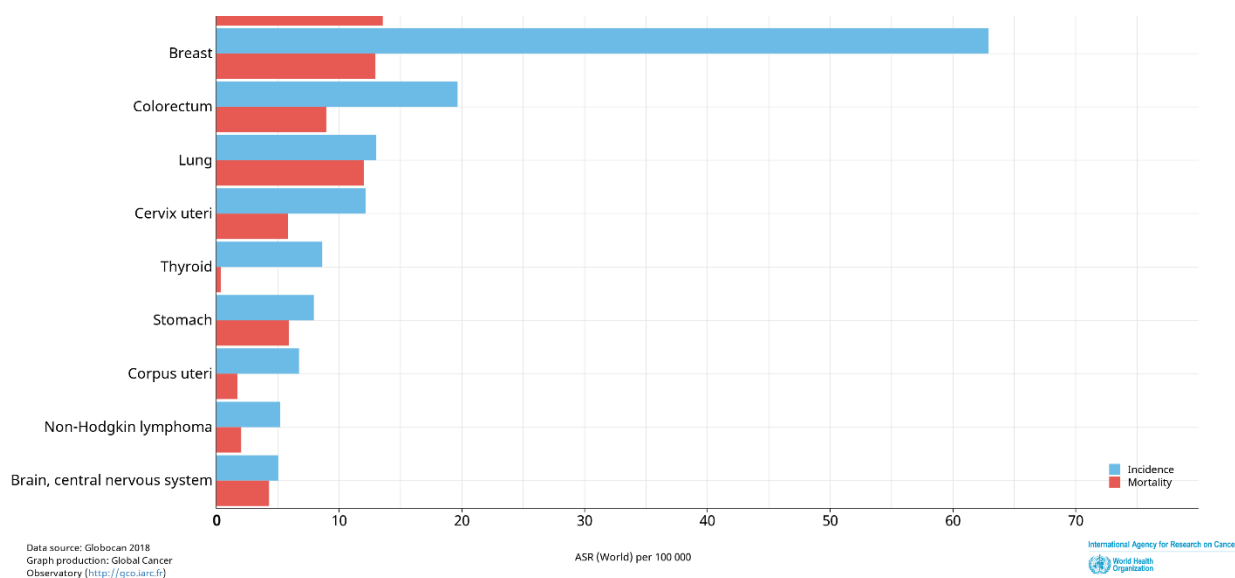
Tabela 1: Números absolutos globais e taxas de mortalidade por câncer (2018)

Posição	CID	Câncer	Mortalidade absoluta	Taxas / 100.000
	C00-97	Todos os tipos de câncer	9.555.027	101,1
1	C33-34	Pulmão	1.761.007	18,6
2	C18-21	Colorretal	880.792	8,9
3	C16	Estômago	782.685	8,2
4	C22	Fígado	781.631	8,5
5	C50	Mama	626.679	13,0
6	C15	Esôfago	508.585	5,5
7	C25	Pâncreas	432.242	4,4
8	C61	Próstata	358.989	7,6
9	C53	Câncer cervical uterino	311.365	6,9
10	C91-95	Leucemia	309.006	3,5

Fonte: (1)

No Brasil, os tipos de câncer mais frequentes e suas taxas de mortalidade (ajustadas pela idade) são apresentados na Figura 1. O câncer colorretal representa a 3ª maior incidência e a 4ª maior causa de mortalidade por câncer na população brasileira.

Figura 1: Estimativas da incidência e mortalidade pelos tipos mais comuns de câncer no Brasil (2018)



Fonte: (1)

Como ocorre em todos os tipos de câncer, o prognóstico é pior nos estágios avançados da doença. Em pacientes com CCR local em estágio inicial, as taxas de sobrevida em 5 anos são acima de 90%, mas em

pacientes com CCR com metástases à distância, a taxa de sobrevida em 5 anos é inferior a 10% (54). Estudos populacionais recentes relatam tempos medianos de sobrevida de não mais de 12 meses (variação de 1,5 a 12,0 meses) em pacientes com CCRm não tratados (2–5). Fatores prognósticos adicionais na CCRm incluem idade, localização do tumor primário, localização do (s) tumor (es) metastático (s), extensão do envolvimento tumoral (particularmente no fígado), tempo de metástase (síncrono versus metacrônico) e um intervalo curto livre de doença (<12 meses) pós-cirurgia colorretal primária (3,25,44,46,54,58). Pacientes com metástases hepáticas colorretais têm uma perspectiva particularmente ruim, com a insuficiência hepática causada pelas metástases sendo um dos principais contribuintes para a mortalidade em CCR (6–9).

A sobrevida a longo prazo pode ser alcançada apesar do CCRm de origem hepática, se as metástases hepáticas puderem ser ressecadas por remoção cirúrgica ou ablação local. De fato, até 60% (variação de 20-60%) dos pacientes com metástases hepáticas colorretais ressecadas foram relatados como sobreviventes 5 ou mais anos após a cirurgia. (11–15,58–64). Infelizmente, apenas 10-20% dos pacientes com CCRm apresentam metástases hepáticas que podem ser removidas cirurgicamente no momento do diagnóstico (10,11,25,58,63) e taxas de sobrevida de 5 anos em pacientes com CCRm com doença hepática irremediável são muito mais baixas, em torno de 5% (11–13). Além disso, a recorrência da doença é comum na CCRm, ocorrendo em até 75% dos pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas colorretais e, muitas vezes, recidivando no fígado (14–20); assim, as metástases hepáticas continuam a ser o fator limitante de vida para a maioria dos pacientes com CCR em estágio avançado. (35,65).

O CCR em estágio inicial é frequentemente assintomático (e é por isso que os programas de rastreamento global são tão importantes para uma intervenção oportuna), mas à medida que o tumor primário cresce, os pacientes podem experimentar vários sintomas, sendo os mais comuns: desconforto abdominal, apetite reduzido, constipação crônica ou diarreia, anomalia das fezes (consistência, cor, etc.) e presença de sangue (visível ou oculto) nas fezes (39,55). Os sintomas associados a metástases hepáticas podem incluir inchaço abdominal, náuseas, fadiga extrema, inchaço dos pés e mãos (devido ao acúmulo de líquidos) e icterícia (39).

3.2. Impacto do CCRm na qualidade de vida relacionada à saúde

Em paralelo aos sintomas físicos e dos riscos potenciais da perda da função hepática, as metástases hepáticas colorretais podem afetar a saúde mental dos pacientes, pois níveis elevados de ansiedade e depressão foram relatados no CCRm (66). Metástases (síncronas e metacrônicas) estão especificamente associadas a uma pior percepção da doença. Pacientes com CCR metastático acreditam que suas vidas são mais afetadas pela doença do que pacientes com CCR sem metástases, citando que eles têm uma doença de maior duração, sintomas piores, menos opções de tratamento e menos controle de suas vidas, de forma que são mais afetados emocionalmente e preocupados com o prognóstico (66). Pacientes com CCRm hepático-dominante provavelmente sofrerão mais deterioração na saúde mental, como resultado de sua perspectiva particularmente ruim, sendo a finitude algo com que os pacientes de CCR geralmente pensam, especialmente se os primeiros tratamentos falharem em controlar sua doença. (67).

Na escala visual analógica VAS-EQ-5D, a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de pacientes com CCRm foi relatada com escores entre 70 e 74 para pacientes recém-diagnosticados ou com recidiva inicial; a mesma população reporta escores EQ-5D de 0,76 a 0,78 (68). Estas pontuações estão no limite inferior do intervalo reportado para a população geral (71 a 84 para VAS-EQ-5D e 0,74 a 0,95 para EQ-5D, dependendo do país (69)) mas tal redução não é numericamente tão relevante, sugerindo que o CCRm não afeta significativamente a qualidade de vida quando avaliada usando o EQ-5D, um questionário geral.

Muitas vezes, a HR-QOL (Qualidade de Vida Relacionada à Saúde) é mais afetada pelo tratamento e pela falta de eficácia do tratamento do que a doença primária. A toxicidade associada à quimioterapia convencional é amplamente reconhecida pelo seu impacto negativo sobre a HR-QOL, e a quimioterapia

paliativa mostrou recentemente piorar o HR-QOL em pacientes em estágio terminal com bom valor de OS (Performance Score) antes do tratamento (70). Embora dados de HR-QOL específicos para pacientes com CCRm intolerantes à quimioterapia não estejam disponíveis na literatura, é possível inferir que esses pacientes (que experimentam alta toxicidade ao tratamento) apresentam redução de HR-QOL em comparação com pacientes tolerantes à quimioterapia. Em pacientes com CCRm refratário à quimioterapia, alguns dados estão disponíveis e relatam escores VAS-EQ-5D e EQ-5D ligeiramente menores do que aqueles observados em pacientes com doença recém-diagnosticada ou com recidiva: 65 a 66 e 0,68 a 0,74, respectivamente, em comparação com 70 a 74 e 0,76 a 0,78, respectivamente (68,71,72). Relevante tanto para os pacientes refratários à quimioterapia quanto para os pacientes com intolerância à quimioterapia, o HR-QOL também se deteriorou por fases do tratamento, com o sub-escore de saúde global do EORTC QLQ-C30 mostrando acentuada piora nas fases posteriores do tratamento (73). Isso pode ser atribuído à perda de esperança, além da sobrecarga física associada à doença progressiva e ao tratamento repetido.

3.2.1. Impacto econômico do CCRm

Como ocorre em muitas doenças em estágio avançado, os pacientes com CCRm muitas vezes confiam nos cuidadores para ajudá-los a viver com a doença, muitas vezes cuidadores informais na forma de familiares ou amigos. Isso é cada vez mais observado à medida que a doença progride, com 76% dos pacientes com CCRm recebendo cuidados paliativos (associados à doença no fim da vida) relatando algum nível de cuidado informal, comparados com apenas 20% de todos os pacientes com CCR em um recente corte transversal. estudo de pacientes com CCR na Finlândia (74). Essa perda de independência pode não apenas impactar ainda mais a saúde mental dos pacientes, mas também afetar a saúde dos cuidadores. Enquanto a saúde física e mental média dos cuidadores de pacientes com RCC não se mostrou significativamente diferente das normas populacionais em um levantamento postal irlandês, maior sobrecarga de saúde e cronograma e maior impacto financeiro e impacto de estima foram associados à redução da saúde física e mental, respectivamente (75). Os custos de cuidados informais durante o primeiro ano do diagnóstico de CCR foram relatados em até € 29,842.00 ao considerar o tempo de cuidador, as despesas de viagem e os gastos “*out-of-pocket*” (não reembolsáveis); estágio da doença foi um importante preditor de custo nessas análises (76,77). O uso de recursos de cuidados informais entre pacientes que recebem cuidados paliativos para CCRm foi estimado em 10,2 horas por semana, mais do que o dobro daqueles associados a pacientes com CCRm que não estão recebendo cuidados paliativos (4,3 horas por semana) (74). Da mesma forma, a carga econômica foi 53,9% maior para os cuidadores quando os pacientes foram diagnosticados com doença metastática em comparação com o estágio I da doença em um estudo transversal de cuidadores de pacientes com câncer de pulmão ou CCR nos Estados Unidos. (77). Os custos de cuidados também aumentam conforme os pacientes se aproximam da morte; um estudo retrospectivo de um banco de dados canadense sobre *home care* relatou que os custos nos 30 dias antes da morte foram quase três vezes superiores aos custos de mensais em 6 meses antes da morte (78).

Em relação à carga econômica do CCRm para a sociedade em geral, como a maioria dos casos de CCRm é diagnosticada em pessoas mais velhas, a maioria dos custos associados a esta doença são custos diretos para os serviços de saúde. O próprio diagnóstico envolve vários exames diferentes, resumidos em Tabela 2; metástases hepáticas são provisoriamente diagnosticadas durante o exame clínico e através de testes de função hepática como parte de investigações laboratoriais. Se houver suspeita de metástases hepáticas, elas podem ser confirmadas por ultrassonografia, ressonância magnética (RM) ou PET-Scan. (14).

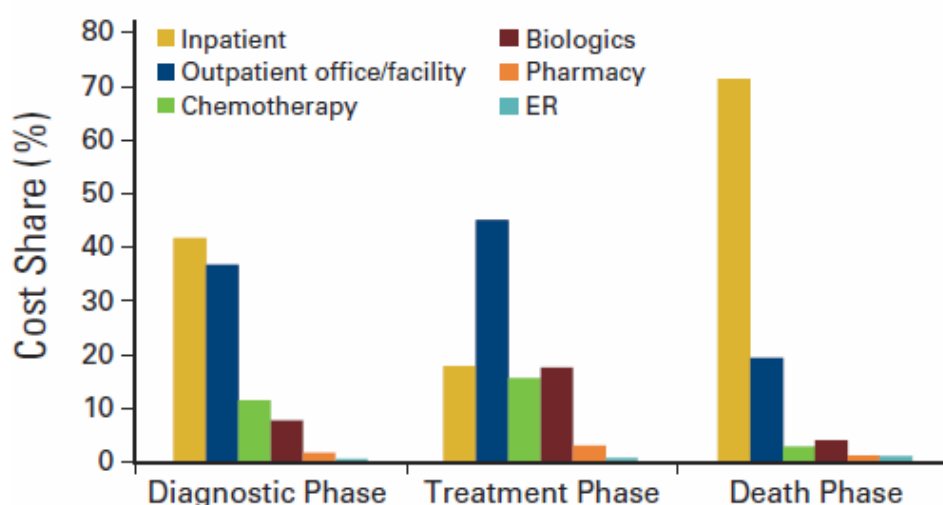
Tabela 2: Exames utilizados para diagnosticar o câncer colorretal

<p><u>Exame clínico:</u></p> <p>Exame físico do abdome para verificar o excesso de líquido e o aumento de órgãos. Exame físico do reto para verificar se há inchaços anormais ou traços de sangue</p>
<p><u>Colonoscopia:</u></p> <p>Inspeção visual para identificar áreas anormais ou crescimentos no revestimento interno do intestino grosso.</p>
<p><u>Exames de imagem:</u></p> <p>Tomografia computadorizada do intestino grosso</p> <p>Imagem de raios-X do intestino grosso para verificar se há áreas anormais ou crescimentos no revestimento interno usando sulfato de bário (enema de bário de duplo contraste).</p>
<p><u>Exames laboratoriais:</u></p> <p>Exames de rotina incluindo hemograma e provas de função hepática.</p> <p>Pesquisa de marcadores tumorais, incluindo CEA</p>
<p><u>Exames histopatológicos:</u></p> <p>Exames anátomo-patológicos de biópsias de pólipos, tecidos tumorais, e linfonodos</p>
<p>Legenda: CEA = antígeno carcinoembrionário.</p>

Fonte: (14)

As estimativas de custos diretos dos cuidados para o CCRm, na perspectiva do pagador de saúde, são altamente variadas. Um estudo baseado em modelagem econômica sobre o custo vitalício para o CCR em estágio IV variou de € 36.602 no sistema de saúde irlandês até US\$ 290.350 em uma análise de banco de dados dos EUA (valor relativo a 4 anos) (21,79). Outras estimativas de custos mensais para CCRm feitas sobre análises de banco de dados dos EUA variam de US\$ 4.722 a US\$ 27.554, dependendo da fase da doença, com os maiores custos relatados em pacientes em estágio terminal, definido como os 3 meses anteriores à morte (22,80). Algumas variações nos resultados dessas análises são atribuíveis a diferentes padrões de tratamento; as estimativas de custo antes da introdução de agentes biológicos são geralmente mais baixas, e os pacientes que recebem maior número de linhas de terapia acumulam custos mais altos, como seria de se esperar *a priori*. (21,22).

Figura 2: Padrões de custos de saúde por fase da doença, por uma análise de banco de dados dos EUA



Legenda: ER, Emergency Room

Fonte: (22)

Os custos diretos também podem aumentar com eventos hospitalares como resultado de efeitos adversos do tratamento, por exemplo, em pacientes que são intolerantes à quimioterapia, mas a evidência da magnitude desse ônus não foi identificada. Fora das fases de tratamento, os cuidados hospitalares parecem ser o principal motor dos custos dos cuidados de saúde, tal como descrito na Figura 2.

Além dos custos diretos, há perda de produtividade associada à CCRm, principalmente devido à aposentadoria antecipada, com aproximadamente 20% dos pacientes com CCRm em cuidados paliativos se aposentando devido à sua doença (74). Os custos de seis meses de ausência no trabalho, incluindo a aposentadoria antecipada, foram estimados em aproximadamente € 4.000,00 na Finlândia (74). Além disso, os custos de perda de produtividade devido ao óbito prematuro (definida como a morte em alguém laborativa) por CCR em toda a Europa foram estimados em € 6,3 bilhões em 2008(81).

No Brasil, para coletar dados sobre os recursos de saúde consumidos para o tratamento da CCR, foram realizadas buscas em bases de dados de acesso aberto de sistemas de saúde públicos e privados. Em relação ao sistema de saúde governamental (SUS), o site DATASUS foi consultado para fornecer informações para o período de 2015 a 2018, relacionadas ao código da doença denominado “neoplasia maligna de cólon, junção retossigmoide, reto, ânus e canal anal”¹, cujos resultados são apresentados na Tabela 3:

Tabela 3: Dados de internações hospitalares no SUS por "neoplasia maligna de cólon, junção retossigmoide, reto, ânus e canal anal" nos anos 2015 a 2018, valor total e por macrorregiões

Região do país	Numero de AIHs	Média de AIHs por ano	Valor total pago	Valor médio por AIH	Tempo médio de internação (dias)
Norte	6.111	2.037	R\$13.688.594,05	R\$2.239,99	7,9
Nordeste	42.876	14.292	R\$119.731.583,65	R\$2.792,51	5,7
Sudeste	139.167	46.389	R\$364.866.293,25	R\$2.621,79	6,3
Sul	87.927	29.309	R\$201.228.726,92	R\$2.288,59	4,7
Centro-Oeste	16.493	5.498	R\$38.454.293,33	R\$2.331,55	5,3
Total	292.574	97.525	R\$737.969.491,20	R\$2.522,33	5,7
Legenda: AIH = Autorização para Internação Hospitalar; SUS = Sistema único de Saúde					
Fonte: (82)					

Pesquisa semelhante foi realizada no banco de dados abertos ao pública da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), que relata os eventos registrados pelas operadoras de planos de saúde, com os respectivos valores reembolsados aos prestadores de cuidados de saúde. Essa busca abrange o período de 2015 a 2017 (o único período disponível no momento), e foi realizada apenas em dados de internações hospitalares, os únicos que possuem registros sobre o CID (Código Internacional de Doenças). Os resultados desta análise são mostrados na Tabela 4

¹ Em alguns casos, o site do governo DATASUS adota uma terminologia que não corresponde àquela definida pelo respectivo código CID-10

Tabela 4: Dados de internações hospitalares no sistema privado de saúde brasileiro para CID-10 código C78.7, anos 2015-2017

Distribuição de valores em quintis	Registros
Sem valor registrado	7
1o quintil: R\$ 7,28 - R\$ 998,52	242
2o quintil: R\$ 1.000,00 - R\$ 1.996,28	79
3o quintil: R\$ 2.016,87 - R\$ 2.968,14	37
4o quintil: R\$ 3.000,00 - R\$ 4.901,44	33
5o quintil: R\$ 5.074,37 - R\$ 31.000,00	33

Legenda: CID-10 = Código Internacional de Doenças 10ª edição

Fonte: (83)

No total, foram localizados 431 registros de internações hospitalares associadas ao código CID-10 C78.7 – neoplasia maligna secundária de fígado, cuja mediana do valor de reembolso foi de R\$ 777,03 e o valor médio foi de R\$ 1.726,01; 9 registros apresentaram valores superiores a R\$ 10.000,00. Do total da amostra de registros utilizados para a construção da Tabela 4, mais da metade dos valores de reembolso ficou abaixo de R\$ 1.000,00, o que provavelmente representa internações breves por eventos de menor complexidade. Então, um novo cálculo foi feito excluindo os registros do primeiro quintil, supondo que o conjunto de dados do 2º até o 5º quintis possa representar melhor os casos de moderada a alta complexidade, o que resultou no valor de R\$ 2.254,89, representando aproximadamente 42,9% do total de eventos e 87% do valor total reembolsado dos planos de saúde privados aos prestadores de serviços de saúde. É um valor 2,9 vezes maior que a mediana (R\$ 777,03) e 1,8 vezes maior que o valor médio (R\$ 1.726,01) calculados com o uso da amostra total de 431 registros.

Embora representativos, os dados obtidos pelo processamento das bases abertas de informações dos sistemas de saúde brasileiros (públicos e privados) apresenta limitações. A primeira é que não é possível realizar uma análise ao longo do tempo de pacientes individuais, uma vez que qualquer forma de divulgação de dados pessoais é proibida. Assim, os dados apresentados pela Tabela 3e Tabela 4 referem-se apenas a eventos isolados, e não o custo da doença. Outra limitação importante é que, particularmente no banco de dados do sistema de saúde privado, mais de 30% dos registros não apresentam os códigos CID. De qualquer forma, mesmo com essas limitações, essas tabelas podem fornecer algumas informações referentes aos números e custos em ambos os cenários do sistema de saúde brasileiro.

3.2.2. Linhas de cuidados para o CCRm

A principal recomendação de tratamento para CCRm é a ressecção, sempre que possível, pois é potencialmente curativa. A avaliação da elegibilidade para a ressecção inclui a avaliação da localização e tamanho das lesões metastáticas para permitir uma estimativa do volume hepático após a ressecção, bem como a avaliação da operabilidade geral / comorbidades; pacientes que não são elegíveis para ressecção cirúrgica podem ser adequados para remoção de tumor usando técnicas de ablação (84). Para pacientes com CCRm irresssecável, a estratégia de tratamento ideal é menos definida. Como resultado, as diretrizes clínicas internacionais recomendam uma abordagem de tratamento contínuo que visa principalmente atingir os alvos da terapia descrita na Figura 3.

Figura 3: Objetivos primários do tratamento de CCRm avançado inoperável



Fonte: adaptado de NCCN (25) e Van Cutsem et al 2014 (85)

Os regimes de tratamento de primeira e segunda linha na CCRm irresssecável geralmente consistem em quimioterapia sistêmica, potencialmente suplementada com agentes biológicos, de acordo com as recomendações das diretrizes clínicas. Muitos pacientes acabam se tornando não responsivos à quimioterapia (refratários) ou não conseguem tolerar múltiplos ciclos de quimioterapia (intolerantes à quimioterapia). Na prática clínica, de todos os pacientes com CCRm que recebem quimioterapia de primeira linha, aproximadamente 50% seguem para receber quimioterapia de segunda linha, e desses pacientes, aproximadamente 25% passam a receber quimioterapia de terceira linha (23,24). Em alguns países, as opções de tratamento sistêmico para pacientes refratários à quimioterapia ou intolerantes à quimioterapia estão restritas ao regorafenibe (disponível no Brasil, mas não aprovado para a indicação de tratamento do CCRm) e trifluridina / tipiracil (não registrado no Brasil até o momento).

Para pacientes com doença hepático-dominante, um tratamento direcionado ao fígado fornece uma opção de terapia direcionada, sem risco de toxicidade sistêmica, que tem maior probabilidade de oferecer um benefício de sobrevida, dada a forte correlação entre metástases hepáticas e morte na CCR. No entanto, o papel das terapias direcionadas ao fígado no tratamento de metástases colorretais é considerado controverso devido a evidências limitadas que apoiam o uso de tais terapias. (25). As primeiras linhas de tratamento dirigidas ao fígado incluem TACE e radioterapia de feixe externo (26,85).

As recomendações observadas nas diretrizes clínicas para CCR refletem as limitações das evidências que dão suporte ao uso dessas terapias na prática clínica. No caso de quimioembolização transarterial (TACE) e radioterapia de feixe externo, tais limitações incluem:

- Não-seletividade da terapia - isto é, parênquima hepático saudável também pode ser danificado junto com as células tumorais durante o tratamento, particularmente no caso de radiação externa, mas também no caso de TACE usando esferas carreadoras de irinotecano (DEBIRI), devido ao papel do fígado saudável no metabolismo do irinotecano;
- Múltiplas administrações são necessárias para que se obtenha a efetividade desejada

Além disso, há alguma incerteza em relação à eficácia do TACE em pacientes com metástases hepáticas apresentando tumores em grande quantidade ou volumosos (27); além disso, TACE pode ser um procedimento doloroso para os pacientes (28).

Como resultante das limitações e incertezas atualmente associadas às terapias direcionadas ao fígado, as opções de tratamento para pacientes com CCRm hepático-dominante, irressecável, que são refratários ou intolerantes à quimioterapia, estão frequentemente restritas aos cuidados de suporte com intenção paliativa na prática clínica. Tal abordagem falha em atingir qualquer um dos principais objetivos da terapia no CCRm (Figura 3) e está associadas com tempos médios de sobrevida de apenas 4-6 meses e casos de progressão da doença após duas linhas de tratamento (29). Claramente há uma necessidade médica não satisfeita de uma opção de tratamento direcionada ao fígado que pode fazer parte do padrão de tratamento para pacientes com CCRm hepático-dominante, irressecável, que são refratários ou intolerantes à quimioterapia e que atualmente recebem apenas o MSC ou palição.

Seidensticker et al (2011) afirmam que os principais desafios atuais do CCRm avançado são a crescente proporção de pacientes que mantem um bom status de desempenho, mesmo apresentam envolvimento hepático extenso ($\geq 20\%$), tendo sido esgotadas todas as outras opções terapêuticas. Neste contexto, a administração transarterial de microesferas para radioembolização representa uma abordagem promissora. Mesmo nesta fase tardia, o melhor controle da doença após a radioembolização hepática é altamente preditivo de sobrevida prolongada em comparação com controles históricos e pode reduzir o tamanho dos tumores o suficiente para permitir a ressecção ou ablação potencialmente curativa (36). Estas afirmações são apoiadas pelos achados de estudos publicados por Hendlitz et al (65), Bester et al (35) e daquele publicado por Seidensticker et al (36).

3.2.3. Melhores Cuidados de Suporte

O termo “cuidados paliativos” foi criado por volta de 1975 e, ao longo das últimas décadas, vários outros termos foram usados para descrever essa entidade em constante evolução, incluindo “cuidados terminais”, “cuidados no fim da vida”, “cuidados continuados”, “cuidados totais”, “cuidados holísticos”, “cuidados abrangentes”, “cuidados de conforto”, “gerenciamento de dor e sintomas” e “cuidados de qualidade de vida”. Mais recentemente, os termos “cuidados de suporte” e “melhores cuidados de suporte” ganharam popularidade. Alguns líderes de opinião chamaram esses termos de eufemismos e outros argumentaram pela necessidade de definições padronizadas (86).

A Organização Mundial de Saúde define os cuidados paliativos como “uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares frente ao problema associado à doença com risco de vida, através da prevenção e alívio do sofrimento por meio de identificação precoce e avaliação e tratamento impecáveis de dor e outros problemas, físicos, psicossociais e espirituais.” O Instituto Nacional do Câncer (INCA) define cuidados de suporte como “cuidados para melhorar a qualidade de vida de pacientes que têm uma doença grave ou com risco de vida. O objetivo do tratamento de suporte é prevenir ou tratar o mais cedo possível os sintomas de uma doença, os efeitos colaterais causados pelo tratamento de uma doença e os problemas psicológicos, sociais e espirituais relacionados a uma doença ou seu tratamento. Também chamado de cuidado de conforto, cuidados paliativos e gerenciamento de sintomas.” (87)

No Brasil, os cuidados paliativos para o fim da vida no câncer foram estudados por Ribeiro et al (2018), que procedeu a um estudo quantitativo, descritivo, transversal e econômico de um grupo de 46 pacientes hospitalizados e 17 domiciliares em cuidados paliativos, da região metropolitana de Recife, Pernambuco. Nesses grupos, 76,1% e 64,7% dos pacientes internados e domiciliares, respectivamente, estavam em estágio IV de câncer, com lapso de tempo médio desde o diagnóstico de 12 (1 - 108) e 24 (6 - 132) meses. Em 97% dos pacientes hospitalizados e 100% dos pacientes em tratamento domiciliar estavam sendo tratados para controle da dor; 13% e 5,9% dos pacientes em tratamento hospitalar e domiciliar, respectivamente, foram submetidos à quimioterapia e 2,2% dos pacientes internados foram submetidos à radioterapia (nenhum dos pacientes em tratamento domiciliar). A aplicação do questionário de qualidade de vida EORTC-QLQ C-30 para esses grupos mostrou escores de saúde global de 29,7 para grupo hospitalizado e 58,8 para grupo de atendimento domiciliar. Quanto aos custos, o grupo de internação foi tratado em unidade de Enfermagem de Cuidados Paliativos, com custo médio de R \$ 724,30 por mês, enquanto o grupo atendido por um serviço de atenção domiciliar apresentou um custo médio de R \$ 848,63 por mês. (88).

3.2.4. Posicionamento da radioembolização hepática na linha de cuidados

A radioembolização hepática é uma alternativa aos MCS em pacientes com CCRm avançado, irressecável, que são refratários ou intolerantes à quimioterapia, visando prolongar o tempo até a progressão do tumor, melhorar a sintomatologia, prolongar a sobrevida e manter a qualidade de vida relacionada à saúde, como mencionado na Figura 3.

3.3.. Descrição da radioembolização hepática no tratamento do CCRm

A radioembolização hepática é uma terapia locorregional que utiliza microesferas revestidas com radioisótopos, as quais são administradas via artéria intra-hepática, através de procedimentos de radiologia intervencionista, objetivando atingir os tumores intra-hepáticos. Os tumores hepáticos recebem a maior parte de seu suprimento sanguíneo da artéria hepática, enquanto o parênquima hepático normal recebe a maior parte de seu suprimento sanguíneo da veia porta; tumores hepáticos também mostram uma maior densidade microvascular do que o parênquima hepático circundante (43). A radioembolização seletiva usa essas diferenças para garantir que a terapia de radiação seja aplicada com precisão aos tumores do fígado, minimizando a exposição à radiação potencialmente prejudicial a outros tecidos orgânicos saudáveis (89).

Os produtos registrados pela ANVISA e disponíveis no Brasil para esta terapia (SIR-Spheres® Y-90 microesferas de resina e TeraSphere® microesferas de vidro) são impregnados com ítrio-90 (Y-90), um isótopo de emissão beta de alta energia, sem emissão de energia gama. A profundidade máxima das emissões de energia beta nos tecidos orgânicos é de 11 mm, com uma média de 2,5 mm. Esta penetração é suficiente para destruir as células tumorais locais sem atingir o parênquima hepático circundante. A meia-vida do Y-90 é de 64,1 horas e 94% da radiação presente no momento da administração é liberada em 11 dias (89).

A energia beta é responsável pelo efeito terapêutico, tendo como fundamento essencial o efeito de quebra do DNA, principalmente nas células durante a mitose, resultando na interrupção da divisão celular e morte. As células tumorais são geralmente mais sensíveis a este efeito porque existe uma taxa de divisão mais alta do que a taxa observada nas células normais (90).

O efeito antitumoral das microesferas radioativas não é devido à embolização dos leitos sanguíneos, mas puramente devido à radiação (91).

A radioembolização hepática pode ser administrada em monoterapia ou em combinação com quimioterapia sistêmica (89).

Algumas informações relativas ao procedimento da radioembolização hepática são apresentadas no Apêndice 2.

3.2.1. Indicações

Nas metástases hepáticas do câncer colorretal (CCRm), microesferas para radioembolização são indicadas na 3ª linha de tratamento de tumores CCRm irresssecáveis em pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia, como uma alternativa aos MCS (Melhores Cuidados de Suporte).

3.2.2. Contraindicações

As seguintes condições são consideradas contraindicações para o uso de microesferas para radioembolização:

- Pacientes que tenham sido previamente submetidos a radioterapia hepática (fonte externa);
- Pacientes que apresentem ascite, insuficiência hepática ou anomalias importantes em exames laboratoriais relacionados à função hepática, tais como bilirrubina total sérica > 2,0 mg / dL ou albumina < 3,0 g / dL;
- Pacientes que apresentem desvio do fluxo sanguíneo da artéria hepática para os pulmões em níveis superiores a 20% ou que, após um teste de quantificação de shunt pulmonar usando macroagregado de albumina marcado com ^{99m}Tc, mostrem ter absorvido uma dose de radiação maior que 30 Gy nos pulmões;
- Pacientes que após angiografia hepática mostrem anormalidades na anatomia vascular, com risco de refluxo significativo do sangue arterial hepático para o estômago, pâncreas ou intestino;
- Pacientes com doença maligna extra-hepática (metástases).

Não existem estudos que tenham avaliado a segurança e a eficácia da radioembolização hepática em mulheres grávidas, lactantes e crianças.

3.2.3. Riscos de uso

As microesferas para radioembolização são um produto radioativo e, portanto, seu uso é restrito a organizações e profissionais treinados e licenciados para lidar com este tipo de produto. Todas as pessoas que manuseiam, distribuem e implantam este dispositivo devem estar familiarizadas e cumprir todas as regulamentações locais, estaduais e federais relativas aos requisitos para o uso de materiais radioativos para uso terapêutico. Técnicas de proteção contra radiação devem ser usadas para proteger a equipe durante o manuseio do isótopo e do paciente. (89).

Todos os padrões de segurança definidos pela Comissão Nacional de Energia Nuclear do Brasil (CNEN) para o uso de produtos dessa natureza, incluindo o destino dos rejeitos, devem ser seguidos. No Brasil, solicita-se observar as normas dessa comissão, contidas no site <http://appasp.cnem.gov.br/seguranca/normas/normas.asp?grupo=6>.

Erros na administração deste produto, resultando na entrega de microesferas radioativas a estruturas extra-hepáticas, como o esôfago, estômago, duodeno, vesícula biliar ou pâncreas, podem resultar em lesão por radiação a essas estruturas. Uma técnica angiográfica cuidadosa deve ser empregada para evitar a disseminação de microesferas para radioembolização para quaisquer estruturas extra-hepáticas (89).

A administração de radiação excessiva ao parênquima hepático normal pode resultar em hepatite por radiação ou REILD (*radioembolization-induced liver disease* - doença hepática induzida por radioembolização). A hepatite por radiação é uma complicação rara após radioembolização hepática, sendo caracterizada por uma constelação de fatores bem definida, clínica, bioquímica e

histopatologicamente. Geralmente, manifesta-se cerca de 4 a 8 semanas após a radioembolização hepática e se apresenta clinicamente por icterícia e ascite, na ausência de progressão do tumor ou obstrução do ducto biliar. A avaliação mostra achados bioquímicos típicos: elevações das bilirrubinas (> 3 mg / dL), fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase, mas acompanhada por praticamente nenhuma alteração nas transaminases. Se uma biópsia hepática for realizada, a aparência histológica típica é uma obstrução sinusoidal que pode se assemelhar à doença veno-oclusiva. A hepatite por radiação pode ocorrer em pacientes não cirróticos e cirróticos. Um tratamento profilático com metilprednisolona e ácido ursodesoxicólico pode ser administrado a partir do dia da radioembolização hepática e mantido por dois meses, o que pode reduzir a incidência dessa complicação. Uma vez instalada, a hepatite por radiação pode ser tratada com heparina de baixo peso molecular e corticosteroides, mas esses medicamentos só são úteis se forem iniciados precocemente no curso da doença. (89).

Para reduzir os riscos de hepatite por radiação, a possibilidade de aplicar doses menores de microesferas para radioembolização pode ser considerada em pacientes que apresentam as seguintes condições clínicas (89):

- Reduzida reserva funcional hepática, devido a esteatose, esteato-hepatite, hepatite ou cirrose;
- Nível elevado de bilirrubina na linha de base;
- Pequena carga tumoral ($< 5\%$ de envolvimento hepático);
- Baixo volume hepático ($< 1,5$ L);
- Ressecção hepática prévia;
- Terapia prévia ao fígado;
- Extenso tratamento prévio com quimioterapia sistêmica e / ou terapias biológicas.

Recentemente, uma revisão sistemática foi publicada com recomendações sobre a aplicação segura da radioembolização hepática, desenvolvida por uma equipe de especialistas altamente experientes e representantes das disciplinas médicas envolvidas na administração e controle da radioembolização hepática do CHC na prática clínica (92).

3.2.4. Efeitos adversos

Quando o paciente é tratado com a técnica adequada de administração das microesferas para radioembolização, sem expor nenhum órgão ou tecido normal a radiação excessiva, os eventos adversos comuns após receber microesferas para radioembolização registrados nos ensaios clínicos conduzidos até o momento foram febre, diminuição transitória da hemoglobina, anormalidade leve a moderada dos testes de função hepática de (TGO/AST, fosfatase alcalina e bilirrubinas), dor abdominal, náusea, vômito e diarreia.

Mais detalhes a respeito dessas adversidades são apresentados no capítulo 5.4, que descreve os dados de segurança obtidos nos ensaios clínicos elaborados com microesferas para radioembolização no tratamento de CCRm.

3.2.5. Produtos registrados no Brasil pela ANVISA

Atualmente há apenas dois produtos comerciais registrados no Brasil para a radioembolização hepática, a seguir²:

- a) Nome do produto: SIR-SPHERES® MICROESFERAS E SISTEMA DE ENTREGA

² Site da ANVISA: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/?numeroRegistro=8010251>

Nome técnico: Sementes para irradiação

Número de registro: 80102511187

Área: 8 - CORRELATOS

Autorização: 8010251

Processo: 25351.403509 / 2012-55

Validade: 20/01/2014

Apresentação/Modelo: SIR-Y001, SIR-D001, SIR-V001, SIR-H001, SIR-B002, SIR-S001.

Classificação de Risco: IV - RISCO MÁXIMO

Nome da empresa / Proprietário: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA (04.718.143/0001-94)

Fabricante: Sirtex Wilmington LLC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Sirtex Medical Limited - AUSTRÁLIA

SIR-Spheres® é composto por microesferas de resina biocompatível, com diâmetro médio de 32,5µ (20-60µ) e densidade relativamente baixa (1,1 g/ml), como a dos glóbulos vermelhos. Estas duas características permitem que as microesferas sejam transportadas por via intra-arterial através da corrente sanguínea para alcançar a microvasculatura do tumor, mas tornando-as demasiado grandes para atingir o leito venoso subsequente. Isto tende a preservar os órgãos que estão na continuidade do fluxo sanguíneo, principalmente os pulmões. (89).

SIR-Spheres® Y-90 microesferas de resina é fornecido em um frasco estéril contendo 3 GBq ± 10% de Y-90 (no momento da calibração), impregnados em 40-80 milhões de microesferas contidas em um volume de 5 ml de água para injeção. Cada frasco é enviado dentro de um recipiente de chumbo com uma espessura mínima de 6,4 mm e este conjunto está contido dentro de uma unidade de empacotamento tipo A. Tais materiais devem ser armazenados no recipiente de transporte em temperatura ambiente (15-25 ° C) e só deverão ser abertos no momento da aplicação (89).

A data de calibração do conteúdo radioativo e as informações de expiração são citadas no rótulo do frasco. A vida útil de cada unidade SIR-Spheres® fornecida é de 24 horas após o tempo de calibração. O diâmetro da partícula também é validado antes do envio, para estar na faixa de 32,5 ± 2,5 µm (89) .

b) Nome do produto: Microesferas de vidro de Ítrio-90 TheraSphere

Nome técnico: Microparticulas Para Embolizacao

Número de registro: 80117580519

Área: 8 – CORRELATOS

Autorização: 8011758

Processo: 25351.341796/2016-99

Validade: 06/03/2027

Apresentação/Modelo: nenhum modelo encontrado

Classificação de Risco: IV - RISCO MÁXIMO

Nome da empresa / proprietário: EMERGO BRAZIL IMPORT IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA

3.4.

3.5. Descrição das alternativas de tratamento

Para a 3ª linha no tratamento da metástase hepática avançada do câncer colorretal, o tratamento sugerido é o melhor tratamento de suporte (ou cuidados paliativos, dependendo da definição adotada pelo prescritor).

Em 2016, o Consenso Brasileiro de Tratamento Multidisciplinar de Metástase Hepática de Origem Colorretal (apresentado no capítulo 5.8) definiu duas linhas de tratamento quimioterápico para câncer colorretal metastático incurável, afirmando que o tratamento é definido como paliativo quando a doença não é passível de ressecção completa mesmo após a quimioterapia de conversão e, nesses casos, os principais objetivos são aumentar a sobrevida global e/ou o Tempo de Vida Livre de Progressão (PFS) com controle dos sintomas secundários ao câncer e minimização dos efeitos colaterais da terapia (93). Favor observar o capítulo 5.8 deste PTC.

O Ministério da Saúde do Brasil publicou suas próprias Diretrizes para Cuidados Paliativos Básicos em outubro de 2018, englobando tratamentos que podem modificar o curso da doença, oferecer suporte essencial para a vida, o alívio da dor e o sofrimento psicossocial (94). Esta diretriz não descreve alternativas terapêuticas a serem utilizadas nos tratamentos, mas apenas fornece linhas gerais de cuidados paliativos e estabelece regras para a prestação de serviços na rede pública de saúde.

Pode-se perceber que, em ambas as diretrizes, os objetivos estão alinhados com aqueles descritos na Figura 3.

4. Bancos de dados e estratégia de busca

Para coletar as evidências referentes ao uso da radioembolização no tratamento da CCRm, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: Medline (via PubMed), Biblioteca Cochrane, BIREME - Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde e LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (via Bireme). A busca foi restrita a publicações em inglês, espanhol ou português e quando o texto completo estava disponível. As chaves de pesquisa são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Resumo das chaves primárias para a busca de publicações científicas

Base	Chaves de busca
Medline (via PubMed)	((((((((cancer, colorectal[MeSH Terms]) OR colorectal neoplasms[MeSH Terms]) AND yttrium radioisotopes[MeSH Terms]) AND "liver neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms]) AND salvage therapy[MeSH Terms]) AND (full text[sb] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) NOT hepatocellular carcinoma[MeSH Terms]

Cochrane	"colorectal cancer" in Keyword OR "colorectal adenoma" in Keyword AND "embolization" in Keyword AND "yttrium (90)" in Keyword OR "yttrium 90" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Bireme/LILACS	(tw:("cancer colorrectal")) OR (tw:("cancer colorectal")) OR (tw:("cancer colon")) AND (tw:("radioembolisation")) OR (tw:("radioembolizacao")) OR (tw:("radioembolization"))

Desta busca, 43 artigos foram recuperados do Medline, 1 da Cochrane Library e nenhum da BIREME / LILACS (ver **Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

4.1. Critérios para a inclusão e exclusão de artigos

Após a execução das chaves de busca em cada base de dados, os artigos recuperados foram avaliados através de seus resumos e excluídos pelos seguintes motivos: indicação diferente, não apresentando dados originais sobre desfechos clínicos de radioembolização hepática utilizando microesferas para radioembolização como monoterapia, não consideradas relevante para este PTC. Um importante estudo de Fase III é apresentado em separado no capítulo 5.1. Evidências comparativas oriundas de estudos não-randomizados são apresentadas no capítulo 5.2. Outros trabalhos referem-se a estudos não comparativos e foram resumidos no capítulo 5.3.

Por último, relatórios de agências de avaliação de tecnologia em saúde do NICE / UK, CNEDMIT / França, MSAC / Austrália e do Instituto de Salud Carlos III / Espanha são apresentadas no capítulo 5.6

5. Resumos dos artigos selecionados

5.1. Hendlitz et al. JCO 2010

Foi um estudo de Fase III, randomizado, controlado, conduzido por Hendlitz et al (2010). 46 pacientes com CCRm hepático irresssecável e refratário à quimioterapia foram randomizados para tratamento com fluorouracila (FU) em monoterapia ou com FU mais radioembolização hepática (65). Os pacientes foram tratados até a progressão tumoral intra-hepática e, por razões éticas, os pacientes originalmente randomizados para monoterapia com FU foram autorizados a cruzar para o braço de radioembolização hepática após a confirmação da progressão tumoral. O *endpoint* primário da eficácia foi o Tempo até a Progressão Tumoral no Fígado (TTLP), mediante avaliada sob o RECIST versão 1.0 (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos). Outros *endpoints* avaliados foram o Tempo para Progressão Tumoral (TTP) em qualquer sítio, a Taxa de Resposta (OR) hepática e a Sobrevida Global (OS) (34).

Uma cópia da publicação de Hendlitz et al (34) será fornecida junto ao processo de submissão à ANS, permitindo para acessar todos os dados publicados.

Ao avaliar a qualidade das evidências que este estudo fornece, é importante reconhecer que, embora o tamanho da amostra pareça pequeno em valores absolutos, ele está alinhado aos cálculos do tamanho da amostra, com apenas 35 progressões necessárias para demonstrar um aumento na mediana do TTLP de 6 para 18 semanas (a progressão do fígado foi documentada em 41 pacientes; portanto, a amostragem foi suficiente para satisfazer o plano estatístico).

Dos 46 pacientes randomizados, 44 eram elegíveis para tratamento. As características basais desses pacientes são apresentadas na Tabela 6. As populações dos braços estavam bem equilibradas dentro dos critérios clínicos e eram representativas de características comuns associadas ao CCRm. A maioria dos pacientes inscritos tinha doença hepática extensa (mais de uma metástase hepática com diâmetro mediano > 175 mm) e recidiva após quimioterapia de última linha em 6 meses.

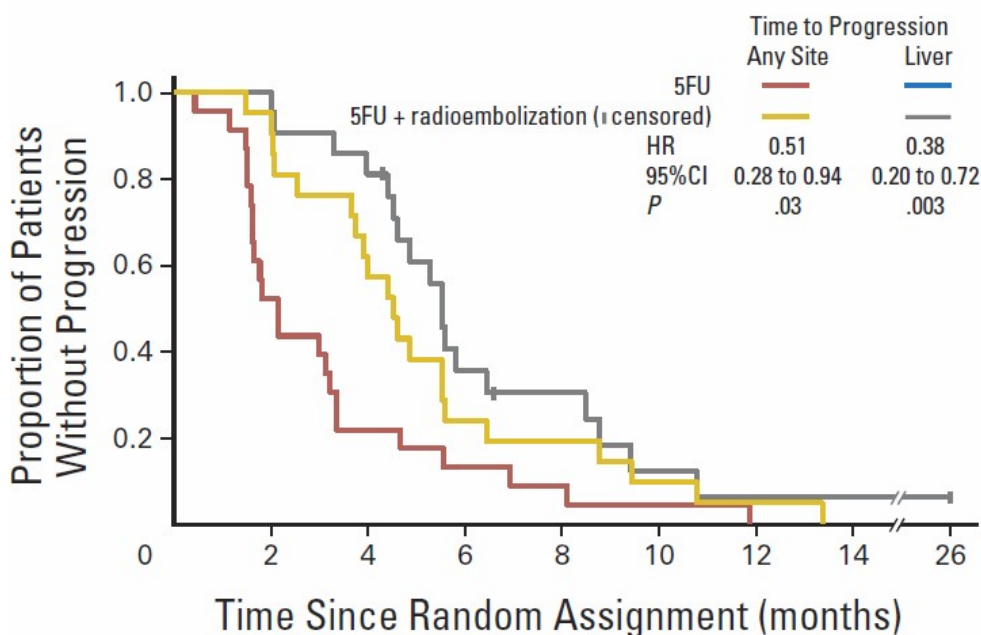
Tabela 6: Características basais dos grupos de pacientes envolvidos no estudo de Hendlisz et al

Parâmetro	Monoterapia com FU (n=23)	FU + radioembolização hepática (n=21)
Idade, mediana em anos (faixas)	62 (45-80)	62 (48-91)
Sexo masculino, n (%)	18 (78)	10 (48)
ECOG PS, n (%)	0: 17 (74) 1: 5 (22) 2: 1 (4)	0: 15 (71) 1: 5 (24) 0: 1 (5)
Tempo desde o diagnóstico em meses, mediana (faixa)	22 (12-44)	22 (7-52)
Tempo desde a última quimioterapia em meses, mediana (faixa)	14 (2-60)	8 (2-57)
Número de metástases intra-hepáticas, n (%)	1: 1 (4) 2-4: 10 (44) ≥5: 10 (44)	1: 2 (10) 2-4: 10 (48) ≥8 (38)
Soma dos diâmetros dos tumores em mm, mediana (faixa)	216 (51-416)	176.5 (31-324)
Presença de tumores não-alvo, n (%)	6 (26)	5 (24)
Legenda: ECOG, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; FU, fluorouracila; PS, <i>performance status</i> . Fonte: (65)		

O acompanhamento médio foi de 24,8 meses (intervalo de 2 a 41 meses). Na análise do desfecho primário, o TTLP foi significativamente estendido quando os pacientes receberam microesferas para radioembolização juntamente com quimioterapia de controle: 5,5 meses versus 2,1 meses (HR = 0,38; IC 95% 0,20 a 0,72; p = 0,003). A mediana do TTP (em qualquer local) também foi significativamente estendida: 4,5 meses versus 2,1 meses (HR = 0,51; IC95%, 0,28 a 0,94; p = 0,03). As curvas de Kaplan-Meier (KM) para a progressão do TTLP e TTP são apresentadas Figura 4.

A taxa de controle da doença hepática (definida como doença estável ou resposta parcial de acordo com RECIST) foi significativamente maior em pacientes tratados com radioembolização hepática mais FU em comparação com FU em monoterapia: 86% versus 35% (p = 0,001). Houve também uma superioridade numérica observada na análise secundária da OS (mediana 10,0 versus 7,3 meses); essa diferença não foi estatisticamente significativa (HR = 0,92; IC95%, 0,47 a 1,78; p = 0,80). No entanto, a análise do OS deste estudo deve ser interpretada com cautela, pois uma alta proporção de pacientes originalmente randomizados para monoterapia com FU (70%) recebeu tratamento adicional após apresentarem progressão tumoral, por razões éticas (incluindo radioembolização hepática [n = 10]), que provavelmente confundiu os dados do OS.

Figura 4: TTLP e TTP em qualquer sítio observados no estudo de Hendlisz et al



Legenda: IC, intervalo de confiança; 5FU, fluorouracila; HR, *hazard ratio* (razão de risco); TTLP, *time to liver progression* (tempo para progressão do tumor no fígado); TTP, *time to progression* (tempo para progressão do tumor em qualquer sítio).

Nota: Todos os pacientes alocados para FU experimentaram a progressão da doença intra-hepática inicial; assim, o tempo até a progressão do fígado é igual ao tempo até a progressão, então as duas curvas mostram-se sobrepostas.

Fonte: (65)

5.2. Evidências obtidas de ensaios clínicos não randomizados

5.2.1. Bester et al. *J Vasc Interv Radiol* 2012

Este é o ensaio clínico que agrupou o maior número de pacientes em um estudo que comparou radioembolização hepática com outras modalidades de tratamento. Foi um estudo coorte retrospectivo desenvolvido para avaliar se a radioembolização hepática contribui para ganhos de sobrevida no cenário de uma terapia de resgate (35).

Todos os pacientes incluídos no estudo tinham metástases hepáticas refratárias ao tratamento quimioterápico, principalmente originadas de CCR, e foram encaminhados a um centro especializado em New South Wales (Austrália) para a considerar a administração de radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização, pois não mais se qualificavam para outras modalidades de tratamento. Os pacientes que não foram considerados viáveis para esse tratamento foram encaminhados de volta ao seu médico assistente para tratamento conservador ou tratamento de suporte; deste grupo, aqueles não excluídos com base na doença avançada (como metástases extra-hepáticas extensas) foram considerados como uma coorte de tratamento-padrão para fins da análise comparativa. O *endpoint* primário de eficácia deste estudo foi OS.

Uma cópia da publicação de Bester et al (35) será fornecida junto ao processo de submissão à ANS, permitindo para acessar todos os dados publicados.

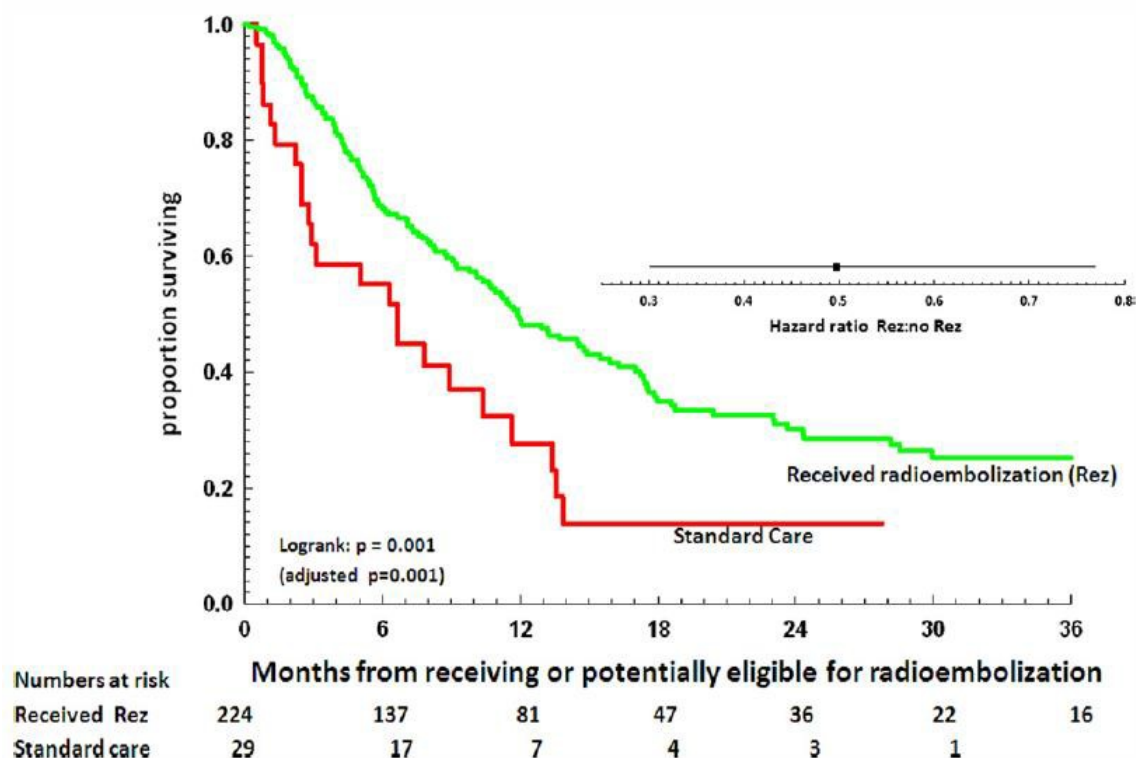
Durante um período de 5 anos (fevereiro de 2006 a fevereiro de 2011), 417 pacientes foram encaminhados para a consideração da administração da radioembolização hepática, 339 dos quais foram submetidos ao tratamento. Dos 78 pacientes que não foram considerados adequados para a radioembolização hepática, 51 foram identificados como elegíveis para compor a coorte de tratamento-padrão. As características basais dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 7. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as coortes de pacientes em relação às características basais. Pouco mais da metade de todos os pacientes apresentavam doença hepática extensa (> 25% da carga tumoral hepática) no início do estudo e aproximadamente 35% dos pacientes tinham doença extra-hepática no início do estudo.

Tabela 7: Características basais dos grupos de pacientes envolvidos no estudo de Bester et al

Parâmetro	Radioembolização hepática (n=339)	Tratamento-padrão (n=51)	p
Idade em anos, média	66	66	
≤65 anos, n (%)	159 (47)	24 (47)	0.98
>65 anos, n (%)	180 (53)	27 (53)	
Sexo masculino, n (%)	206 (91)	35 (69)	0.28
Quimioterapia sistêmica prévia, n (%)	290 (86)	47 (92)	0.20
Tratamento hepático local anterior, n (%)	87 (26)	9 (18)	0.21
Extensão tumoral em relação à massa hepática, n (%)	≤25%: 172 (51) 26-50%: 134 (39) >50%: 33 (10)	≤25%: 22 (43) 26-50%: 17 (33) >50%: 12 (24)	0.31
Doença extra-hepática, n (%)	124 (37)	17 (33)	0.65
Fonte: (35)			

Em análises de eficácia, a OS foi significativamente estendida em pacientes tratados com radioembolização hepática em comparação com o tratamento padrão, independentemente da localização do câncer primário. Em pacientes com metástases hepáticas colorretais, a mediana da OS associada à radioembolização hepática foi de 11,9 meses, quase o dobro do observado em pacientes no grupo tratamento-padrão (6,6 meses): HR = 0,50; p = 0,001. As curvas de Kaplan-Meier para OS em pacientes com metástases hepáticas colorretais são apresentadas na Figura 5. Um benefício semelhante para a OS foi observado na população total (incluindo metástases oriundas de outros sítios primários): 12,0 meses versus 6,3 meses (HR = 0,51; p <0,001). Na análise multivariada, o tratamento com a radioembolização hepática foi um preditor significativo para o prolongamento da OS (HR = 0,57; p = 0,002). Os únicos outros fatores prognósticos significativos que impactaram a sobrevida foram a extensão dos tumores hepáticos e quimioterapia prévia. A origem primária do tumor não foi um preditor significativo para os desfechos.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para OS entre os grupos no estudo de Bester et al



Legenda: OS, overall survival (sobrevida global); Rez, Hepatic radioembolization (radioembolização hepática).

Fonte: (35)

Na conclusão desta publicação, os autores afirmam que “o estudo sugere que a radioembolização se mostra promissora como um tratamento eficaz e seguro para pacientes com metástases hepáticas refratárias a quimioterapia, e melhora a sobrevivência global em uma população no cenário da terapia de resgate quando comparada com os melhores cuidados de suporte” (35).

5.2.2. Seidensticker et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012

Foi um estudo comparativo de coortes pareadas que fornece evidências adicionais de eficácia para a radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização em pacientes com CCRm hepático-dominante, irressecável, que são refratários ou intolerantes à quimioterapia (36). Pacientes selecionados receberam prospectivamente radioembolização hepática associada a MCS e foram retrospectivamente pareados com controles que receberam apenas MCS. O principal *endpoint* de eficácia foi OS e os *endpoints* secundários foram PFS (Sobrevida Livre de Progressão) e Taxa de Resposta Global (ORR), baseada em critérios RECIST.

Uma cópia da publicação de Seidensticker et al (36) será fornecida junto ao processo de submissão à ANS, permitindo para acessar todos os dados publicados.

Entre junho de 2005 e março de 2008, 29 pacientes foram tratados com radioembolização hepática e os próximos 29 pacientes consecutivos, em condições semelhantes, foram incluídos como braço-controle. As características basais dos pacientes foram bem pareadas, com mais da metade de todos os pares alinhados em todos os quatro critérios pré-definidos (envolvimento do fígado, metástases síncronas

versus metacrônicas, fosfatase alcalina e antígeno carcinoembrionário). As características basais dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas Tabela 8, mostrando que não há diferenças estatisticamente significativas entre nos grupos nas características basais.

Aproximadamente 60% de todos os pacientes apresentavam doença hepática extensa (> 25% de comprometimento da massa hepática) e quase metade de todos os pacientes tinham doença extra-hepática no início do estudo.

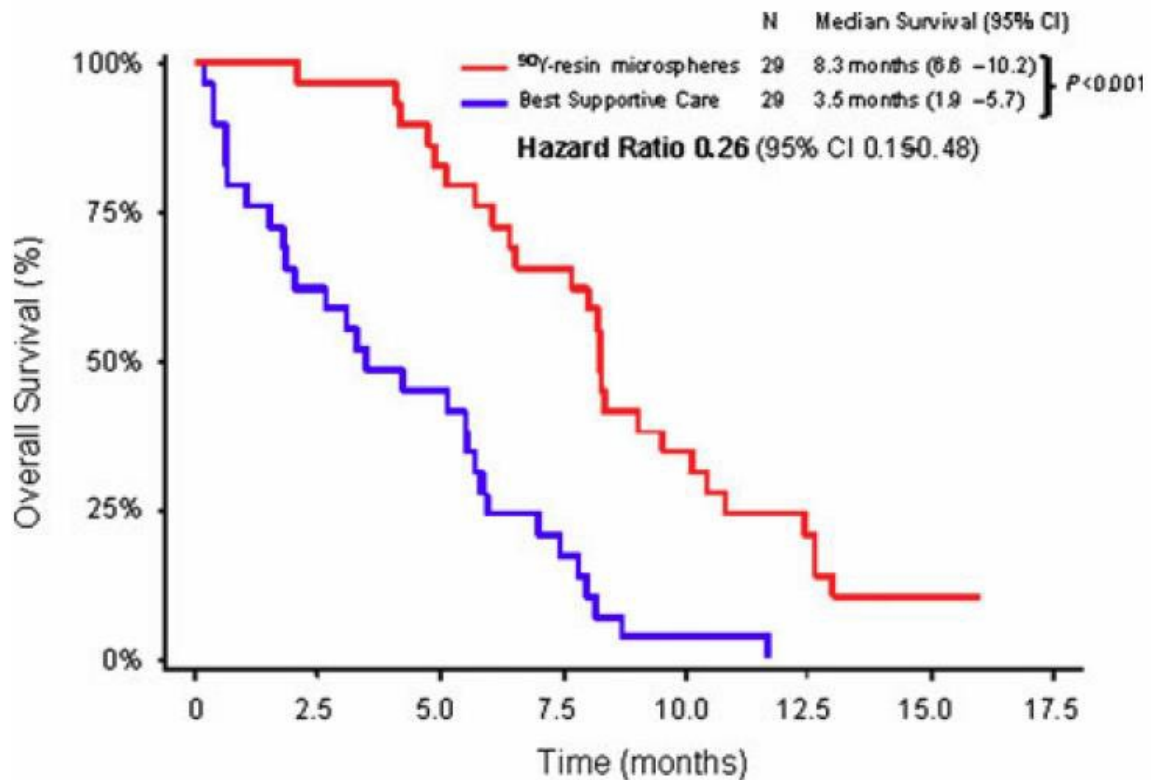
Tabela 8: Características basais dos grupos de pacientes envolvidos no estudo de Seidensticker et al

Parâmetro	Radioembolização hepática (n=29)	Tratamento-padrão (n=29)	p
Idade em anos, média (DP)	61.9 (7.4)	61.3 (8.7)	0.77
Sexo masculino, n (%)	22 (75.9)	23 (79.3)	0.75
Índice de Karnofsky em %, mediana (faixa)	80 (60-100)	80 (60-100)	0.08
Tempo desde o diagnóstico em meses, mediana (faixa)	28 (7-57)	23.5 (6.5-81)	0.65
Quimioterapia sistêmica previa, n (%)	29 (100)	29 (100)	0.80
Tratamentos hepáticos locais prévios, n (%)	13 (44.8)	13 (44.8)	≥0.19
Extensão tumoral em relação à massa hepática, n (%)	≤25%: 13 (44.8) 30-50%: 16 (55.2) 75%: 0	≤25%: 17 (58.6) 30-50%: 11 (37.9) 75%: 1 (0.03)	0.48
Doença extra-hepática, n (%)	14 (48.3)	14 (48.3)	1.00
Metástases síncronas, n (%)	18 (62.1)	17 (58.6)	1.00
FAI aumentada, n (%)	27 (93.1)	18 (85.7)	0.64
CEA >200 ng/ml, n (%)	17 (58.6)	17 (58.6)	1.00
Legenda: CEA, antígeno carcinoembrionário; DP, desvio-padrão; FAI, fosfatase alcalina			
Nota: índice de Karnofsky é uma escala que classifica os pacientes de acordo com o grau de suas inaptidões ou deficiências funcionais; a escala varia de 100 (condições normais) até 0 (morte), com incrementos de 10 em 10 pontos ³			
Fonte: (36)			

Na análise do desfecho primário, a OS foi significativamente aumentada em pacientes tratados com radioembolização hepática em comparação com MCS: 8,3 meses versus 3,5 meses (HR = 0,26; IC95%, 0,15 a 0,48; p < 0,001). As curvas de Kaplan-Meier são apresentadas na Figura 6; observa-se ganho de sobrevida evidente em 3 meses, que é sustentado durante os 12 meses de acompanhamento do estudo. Nas análises univariada e multivariada, o tratamento com radioembolização hepática foi um preditor significativo para aumento da OS (HR = 0,26 e 0,3; p < 0,001). Na análise multivariada, o único fator associado ao aumento do risco de morte foi a extensão do envolvimento hepático. Este fator ajuda a explicar as diferenças numéricas observadas nas OSs alcançadas nos grupos tratados por radioembolização hepática entre os estudos de Seidensticker et al. (36) versus Bester et al. (35), já que o estudo de Seidensticker et al incluiu mais pacientes com maior extensão de comprometimento hepático na linha de base

³ http://farmabrasilis.org/dbarquivos/Karnofskyportugues_14831077.pdf

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para OS entre os grupos avaliados no estudo de Seidensticker et al



Legenda: CI, confidence interval

Fonte: (36)

Os pesquisadores deste estudo concluíram que a radioembolização hepática oferece uma adição promissora aos pacientes refratários ao tratamento de MCS, para os quais existem opções limitadas. A sobrevida foi prolongada e os eventos adversos foram geralmente de natureza leve a moderada e manejável (36).

5.3. Estudos não comparativos

Estudos não comparativos, prospectivos e retrospectivos, estão resumidos na Tabela 9. Todos estes estudos foram realizados com o uso de microesferas para radioembolização.

Tabela 9: Exposição ao tratamento e principais dados de segurança obtidos de estudos observacionais não comparativos **prospectivos**

Referência	Desenho do estudo	Características dos pacientes	Principais desfechos
White et al, 2019	Um estudo prospectivo, de braço único, observacional, de avaliação de serviço realizado entre 2013 e 2017 em 10 hospitais do NHS na Inglaterra. Os pacientes eram adultos com metástases hepáticas de CRC irresssecáveis, refratárias a quimioterapia e com evidência de progressão clínica durante ou após a quimioterapia, ou intolerância. A mediana do tempo de follow-up foi de 14,3 meses (IC95% 9,2 - 19,4)	N: 399 Idade em anos, mediana: 66 (IQR 57 - 72) Homens, n (%): 266 (67) ECOG 0-1: 93% Doença extra-hepática, n (%): 159 (40) Carga tumoral, mediana (%): 15 (IQR 7 - 30) Marca usada para SIRT: - SIR-Spheres (resin): 343 (86%) - TeraSphere (glass): 53 (13%)	OS, meses: 7,6 (IC95% 6.9 - 8.3) Taxas de sobrevida - 3 meses: 92% - 6 meses: 83% - 12 meses: 30% - 24 meses: 7% PFS, meses: 3,0 (IC95% 2.8 - 3.1) LPFS, meses: 3,7 (IC95% 3.2 - 4.3) 143 pacientes experimentaram um EA grade 3
Fidelman et al, 2016	Um ensaio-piloto prospectivo, unicêntrico, usando microesferas de vidro Y-90, projetado para documentar a viabilidade, segurança e eficácia da radioembolização de câncer de fígado metastático, hepático-dominante refratário à quimioterapia, oriundo de câncer colorretal, neuroendócrino, intra-hepático, pâncreas e esôfago	N: 42 Dados do grupo CCRm: Idade em anos, mediana (faixa): 58 (42-85) Homens, n (%): 14 (67) Doença extra-hepática, n (%): 5 (24) ECOG PS (0/1): 13/8 CEA, mediana mg/L (faixa): 124 (1.5 - 5,000)	Resultados apenas do grupo CCRm Follow-up em meses, mediana (faixa): 4.4 (1.0-21.9) OS em meses, mediana (faixa): 4.4 (1.0-12.8) PFS (global) em meses, mediana (faixa): 1.0 (0.8-21.9) Taxa de controle da doença: 80% Resposta radiológica: - Resposta completa: 0 - Resposta parcial: 5 (25%) - Doença estável: 11 (55%)
Golfieri et al, 2015	Uma série prospectiva de casos em Bolonha, Itália, para avaliar a resposta à lesão-alvo, a segurança e sobrevida após a radioembolização de Y-90 para o CCRm hepático-dominante refratário a quimioterapia. A mediana do follow-up foi de 7 meses (1,3 a 72,3 meses).	N: 52 Idade em anos, mediana (faixa): 62.7 (42-82) Homens, n (%): 40 (76.9) ECOG PS 0-1, n/N (%): 35/35 (100) Doença extra-hepática, n (%): 12 (23.1) Carga tumoral hepática <25%, n (%): 38 (77.6)	OS em meses, mediana (IC95%): 11.0 (8.0 - 14.0) ORR pelo critério de Choi, n/N (%): 33/51 (64.7) Taxa de controle da doença pelo critério de Choi, n/N (%): 42 (82.4) Redução de CEA no mês 6, ng/ml (n=19): 68.8

Sofocleous et al, 2014	Estudo de coorte prospectivo, unicêntrico, de fase I em Nova York, EUA, para avaliar a segurança, a toxicidade dose-limitante e a dose máxima tolerada de microesferas em pacientes com metástases hepáticas de CCR após quimioterapia insuficiente. O período de acompanhamento mediano foi de 31,2 meses (faixa de 19 a 40,5 meses).	N: 19 ECOG 0-1, n (%): 19 (100)	mediana OS, meses (IC95%): 14.9 (6.4 to 25.6) mediana PFS, meses (IC95%): 2 (1.1 to 2.9) mediana PFS hepática, meses (IC95%): 5.2 (3.3 to 6.4) Taxas de controle da doença por RECIST, %: 4-8 semanas pós tratamento: 53 3-4 meses pós tratamento: 58 Taxa de redução do CEA, %: 4-8 semanas pós tratamento: 58 3-4 meses pós tratamento: 42
Benson et al, 2013	Estudo prospectivo, multicêntrico, fase II, com pacientes com metástases hepáticas irressecáveis de origem colorretal, neuroendócrina e outras, refratárias a terapias padrão, que foram submetidos a radioembolização utilizando microesferas de vidro Y-90. O estudo foi realizado no período de 2007 a 2009. O tempo médio de acompanhamento foi de 30 meses (IC95% 26,4-33,8).	N: 151; 61 eram CRCm Dados da população como um todo: Idade em anos, mediana (faixa): 66 (25-88) Homens, n (%): 84 (56) Carga tumoral, n (%): - ≤25%: 98 (65) - 26-50%: 52 (34) - >50%: 1 (1) Doença extra-hepática, n (%): 53 (35) ECOG OS, n (%): - 0: 78 (52) - 1: 66 (44) - 2: 7 (5)	Resultados apenas do grupo CCRm OS em meses, mediana (faixa): 8.8 (6.6-11.9) OS em pacientes com doença exclusivamente hepática e carga tumoral ≤25% Carga tumoral: 11.8 meses (IC95% 6.5-14.1) Taxa de sobrevida em 2 anos: 67,4% Taxa de controle da doença: 63.9% PFS e PFS hepática: 3 meses
Cosimelli et al, 2010	Um estudo prospectivo e multicêntrico de Fase II na Itália, elaborado para avaliar a eficácia e segurança da radioembolização hepática em pacientes com metástases hepáticas colorretais refratárias à quimioterapia e irressecáveis. A mediana do follow-up foi de 11 meses (2 a 29 meses).	N: 50 Idade em anos, média: 64 Homens, n (%): 37 (74) WHO PS, mediana (faixa): 0 (0-3) Doença extra-hepática, n (%): 11 (22) Carga tumoral hepática <25%, n (%): 20 (40)	OS em meses, mediana (IC95%): 12.6 (7.0 - 18.3) Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 50.4; 2 anos: 19.6 PFS em meses, mediana (IC95%): 3.7 (2.6 - 4.9) ORR por RECIST, % (IC95%): 24 (12.2 to 35.8) Taxa de controle da doença por RECIST, n (%): 24 (48)

Tabela 10: Exposição ao tratamento e principais dados de segurança obtidos de estudos observacionais não comparativos **retrospectivos**

Referência	Desenho do estudo	Características dos pacientes	Principais desfechos
Jakobs et al, 2017	Um estudo retrospectivo pacientes com CCRm hepático com metástases refratárias que, após a progressão tumoral documentada, receberam radioembolização com microesferas de resina Y-90, com o objetivo de fornecer mais evidências para a segurança e eficácia com base no acompanhamento de longo prazo. Os pacientes foram acompanhados até a morte.	N: 104 Idade em anos, mediana (DP): 64.0 (± 10.3) Homens, n (%): 73 (70.2) Doença extra-hepática, n (%): 57 (54.8) Diagnóstico até SIRT em meses, mediana: 26.0 (IQR 21.0)	OS, mediana meses: 10.2 (95 CI 7.8 - 13.0) OS associada à redução dp CEA $\geq 30\%$ em 3 meses, mediana (IC95%): - Sem resposta do CEA: 6.7 (5.9 - 10.1) meses - Com resposta do CEA: 15 (11.0 - 25.9) meses
Kalva et al, 2017	Um estudo retrospectivo de um único centro em Dallas, Texas, EUA, projetado para relatar os resultados de segurança e sobrevivência da radioembolização com microesferas de resina Y-90 para metástases hepáticas resistentes a quimioterapia de CRC. O período de acompanhamento mediano foi de 149 dias (faixa de 7 a 1.716 dias).	N: 45 Idade em anos, mediana (faixa): 66.7 (41 to 85) Homens, n (%): 24 (53) ECOG PS 0-1, n (%): 42 (93.3) Doença extra-hepática: 22 (49)	OS em dias, mediana (IC95%): 186 (149 - 227 (aproximadamente ~6.1 meses) Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 29 ORR por RECIST, n/N (%): 1/38 (2) Controle da doença por RECIST, n/N (%): 35/38 (92) ORR por PET, n (%): 22 (49)
Cho et al, 2017	Um estudo unicêntrico retrospectivo desenvolvido para avaliar o impacto da radioembolização hepática isolada versus radioembolização hepática associada à quimioterapia concomitante, usando microesferas de resina Y-90.	N: 27 - braço SIRT: 14 - braço SIRT + chemo: 13 Idade em anos, média: 62 (SIRT); 63 (SIRT+C) Homens, n: 10 (SIRT); 8 (SIRT+C) Doença extra-hepática, n: 7 (cada braço) Quimioterapia concorrente, n: - 5-FU: 5 - Capecitabina: 3 - FOLFOX: 4 - Irinotecan: 1	OS, dias: - SIRT: 154 - SIRT + C: 212 (p=0.1023) PFS, dias: - SIRT: 91 - SIRT + C: 176 (p=0.0009) taxa de controle da doenças por RECIST 1.1: - SIRT: 14,3% - SIRT + C: 84,6% (p=0,001) EAs relacionados ao tratamento (graus 1/2): - SIRT, n: 12 - SIRT + C, n: 18

Homensux et al, 2016	Um estudo retrospectivo de um único centro em Leuven, Bélgica, projetado para avaliar os resultados técnicos e clínicos, OS e fatores prognósticos para sobrevida prolongada após radioembolização com microesferas de resina Y-90 como terapia de resgate para pacientes com metástases hepático-dominantes de CCR. Os pacientes foram tratados de janeiro de 2005 a janeiro de 2014.	N: 71 Idade em anos, mediana (faixa): 62.0 (42-82) Homens, n (%): 51 (72) Doença extra-hepática, n (%): 22 (31) Carga tumoral hepática, média % (DP): 34.9 (28.1)	mediana OS, meses: 8.0 Taxas de sobrevida, %: 1 ano = 30 mediana tempo para progressão tumoral no fígado, meses (DP): 4.0
Hickey et al, 2016	Um estudo retrospectivo, multicêntrico (8 instituições) de pacientes tratados por radioembolização hepática usando microesferas de vidro Y-90 devido a metástases hepáticas irresssecáveis de câncer colorretal com doença progressiva.	N: 531 Idade em anos: - <65: 63% - ≥65: 37% Homens: 59% Carga tumoral hepática, n (%): - ≤25%: 370 (70%) - 26-50%: 103 (19%) - > 50%: 58 (11%) ECOG 0-1, n (%): 509 (96%) Doença extra-hepática, n (%): 202 (38%)	OS, mediana meses (IC95%): 10.6 (8.8-12.4) OS relacionada a doença extra-hepática: - Sem doença extra-hepática: 14.4 (12.7 - 16.1) - Com doença extra-hepática: 6.6 (5.2 - 8.1)
Saxena et al, 2015	Um estudo de coorte retrospectivo, de centro único, em Sydney, Austrália, projetado para determinar a segurança e a eficácia da radioembolização de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de metástases hepáticas de CRC irresssecáveis e refratárias à quimioterapia. A mediana do follow-up foi de 7,2 meses (faixa 0,2 a 72,8 meses).	N: 302 Idade em anos, média (DP): 63.7 (11.0) Homens, n (%): 195 (64.6) ECOG PS 0-1, n (%): 289 (95.7) Doença extra-hepática, n (%): 124 (41.1) Carga tumoral hepática ≤25%, n (%): 163 (54.0)	mediana OS, meses: 10.5 Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 42; 2 anos: 21; 3 anos: 13; 5 anos: 7 ORR por RECIST, n (%): 113 (37.4) taxa de controle da doença por RECIST, n (%): 209 (69.2)

Sofocleous et al, 2015	Um estudo retrospectivo, unicêntrico, em Nova York, EUA, projetado para determinar os desfechos oncológicos da radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90 para o manejo de CCRm não ressecável e refratária à quimioterapia e para identificar fatores que influenciam esses desfechos na população tratada. A mediana do follow-up foi de 15 meses.	N: 53 Idade em anos, mediana (faixa): 54 (24-86) Homens, n (%): 30 (56.6) ECOG PS 0-1, n (%): 52 (98.1) Doença extra-hepática, n (%): 41 (77.4) Carga tumoral hepática <25%, n (%): 45 (84.9)	mediana OS, meses (IC95%): 12.7 (5.2 to 20.2) Taxas de sobrevida, % (IC95%): 1 ano: 50 (35 - 63); 2 anos: 25 (13 - 39) mediana PFS no fígado, meses (IC95%): 4.7 (3.5 - 5.8) taxa de controle da doença por RECIST, %: 4-8 semanas pós-tratamento: 82 12-16 semanas pós-tratamento: 68 Taxa de redução do CEA, %: 4-8 semanas pós-tratamento: 45 12-16 semanas pós-tratamento: 47
Abbott et al, 2015	Uma revisão retrospectiva sobre os desfechos de pacientes que apresentaram metástases não-ressecáveis de CCR hepático-dominantes que foram submetidas a tratamento Y-90 microesferas de resina ou vidro, de 2009 a 2013	N: 68 Idade em anos, mediana (faixa): 63 (31-95) Homens, n (%): 38 (55,9%) ECOG PS: 0=58,8%; 1=38,2%; ≥2=3,9% Carga tumoral hepática: - ≤25% = 82,4% - >25% = 17,6% Doença extra-hepática, n (%): 15 (22,1%)	OS, mediana meses (faixa): 11.6 (9.72-24.67) Sobrevida em 2 anos: 34% OS relacionada à carga tumoral: - ≤25%: 19 meses - >25%: 3.4 meses
Schonewolf et al, 2014	Um estudo retrospectivo, unicêntrico, em New Jersey, EUA, projetado para avaliar desfechos de doenças e padrões de falha, incluindo fatores que afetam os padrões de recorrência em pacientes com CCR tratados com radioembolização hepática usando microesferas de resina Y-90 em casos de falhar em pelo menos um linha de quimioterapia. O período de follow-up foi de 7 meses	N: 30 idade em anos, mediana (faixa): 61.0 (33.0-83.1) Homens, n (%): 18 (60)	mediana OS, meses (IC95%): 9.4 (6.4 - 15.2) mediana PFS, meses (IC95%): 3.2 (1.1 - 7.2)

Turkmen et al, 2013	Foi uma análise retrospectiva, unicêntrica, que avaliou os benefícios em desfechos de sobrevida da SIRT com ítrio-90 em microesferas de vidro ou resina como terapia de resgate em metástases hepáticas irresssecáveis de carcinoma colorretal, tumor neuroendócrino, colangiocarcinoma e outros . Os pacientes foram submetidos a SIRT entre 2008 e 2012. Todos os pacientes foram tratados em um cenário de resgate. O tempo médio de acompanhamento foi de 11 meses	N=61; 23 com CCRm Dados do grupo como um todo Idade, n (%): - >65: 20 (32,7) - ≤65: 41 (67.3) Homens, n: 36 (59) ECOG OS, n (%): - 0: 41 (67.2) - 1-2: 20 (32.8) Carga tumoral hepática, n (%): - 50%-70%: 19 (31.3) - 25%-49%: 33 (54.1) - 0%-24%: 9 (1,6%) Doença extra-hepática, n (%): 25 (41)	Resultados apenas do grupo CCRm OS, mediana meses (DP): 14.0 (±5.8)
Martin et al, 2012	Uma análise retrospectiva em um único centro em Ohio, EUA, para avaliar os desfechos em pacientes com metástases hepáticas refratárias a QT que receberam tratamento por radioembolização com microesferas de resina Y-90 entre os anos de 2005 e 2009.	N: 24 Idade em anos, mediana (faixa): 63 (35-83) Homens, n (%): 16 (67) Doença extra-hepática, n (%): 13 (54)	mediana OS, meses (IC95%): 8.9 (4.2 to 16.7) mediana PFS, meses (IC95%): 3.9 (2.4 to 4.8) Taxa de redução do CEA, n (%): 5 (21)
Nace et al, 2011	Uma revisão retrospectiva, de centro único, em Pittsburgh, PA, EUA, projetada para estudar a resposta, sobrevida e segurança da radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90 em pacientes com CCRm hepático-dominante após falha de quimioterapia de primeira e segunda linha. O período de follow-foi de 1 a 6 meses.	N: 51 Idade em anos, mediana (faixa): 64 (37-83) Homens, n (%): 35 (68.6) ECOG 0-1, n (%): 51 (100) Doença extra-hepática, n (%): 28 (58.3) Carga tumoral hepática <25%, n (%): 51 (100)	mediana OS, meses (IC95%): 10.2 (7.5-13.0) ORR por RECIST, n/N (%): 4/31 (13) taxa de controle da doença per RECIST, n/N (%): 24/31 (77)

Evans et al, 2010	Foi um estudo unicêntrico projetado para investigar retrospectivamente a sobrevida de pacientes tratados com microesferas de resinas Y-90 em pacientes no cenário de resgate - isto é, esgotaram as alternativas ou há inviabilidade para usar outras terapias no tratamento de metástases hepáticas refratárias à quimioterapia e inoperáveis. A coorte consistia principalmente de pacientes com metástases primariamente originadas de CCR, mas também de tumores pancreáticos, neuroendócrinos e outros tumores primários.	N=208; 140 com CCRm Dados do grupo como um todo Idade em anos, mediana (faixa): 65 (33-88) Homens, n (%): 133 (63.9) Carga tumoral hepática (%): - 0%-25%: 50% - 26%-50%: 39% - 50%-75%: 11%	Resultados apenas para o grupo CCRm OS, mediana meses: 7.9 (IC95% 6.3-10.1)
Cianni et al, 2009	Um estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, realizado na Itália, para avaliar a toxicidade e sobrevida em pacientes com metástase hepática de CCR e sem resposta à quimioterapia, pelo tratamento com radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90. Os pacientes foram tratados de fevereiro de 2005 a janeiro de 2008 e todos os pacientes foram acompanhados durante 8 semanas de acompanhamento.	N: 41 Idade em anos, média: 51.2 Homens, n (%): 30 (73.1) ECOG PS, mediana: 0.7 Doença extra-hepática, n (%): 4 (9.7) Carga tumoral hepática <25%, N (%): 25 (60,9)	mediana OS, dias: 354 (~11.6 meses) mediana PFS, dias: 279 (~9.1 meses) ORR por RECIST, n (%): 19 (46.3) taxa de controle da doença por RECIST, n (%): 33 (80.5)

Tabela 11: Exposição ao tratamento e principais dados de segurança para estudos observacionais não-comparativos: estudos retrospectivos

Jakobs et al. 2008 (95)	Uma revisão retrospectiva projetada para avaliar a resposta e a segurança da radioembolização hepática em Munique, Alemanha, para pacientes com metástases hepáticas de CCR refratárias à quimioterapia. A mediana do período de acompanhamento foi de 7,9 meses (variação de 1,3 a 38,3 meses).	N: 41 Idade anos, média: 61 Homens, n (%): 30 (73,1) Doença extra-hepática, n (%): 7 (17)	OS em meses, mediana: 10,5 PFS em meses, mediana: 9,3 ORR (RECIST), n (%): 7 (17) Controle da doença (RECIST), n (%): 32 (78) Redução tumoral, mediana: 29%
Soydal et al. 2013 (96)	Um estudo retrospectivo, unicêntrico, em Ancara, na Turquia, para avaliar o valor prognóstico da resposta tumoral usando 18F-FDG PET / CT em pacientes refratários à quimioterapia que receberam radioembolização com Y-90 para metástases hepáticas de CCR. O tempo médio de seguimento foi de 18,3 meses (intervalo de 3 a 38 meses).	N: 35 Idade anos, média (DP): 61,9 (9,0) Homens, n (%): 20 (57,1)	OS em meses, média (DP): 12,7 (8,0)
Schonewolf et al. 2012 (97)	Um estudo retrospectivo de um único centro em New Jersey, EUA, projetado para avaliar desfechos de doenças e padrões de falha, incluindo fatores que afetam os padrões de recorrência em pacientes com CCR tratados com radioembolização hepática para doença hepática metastática que falharam em pelo menos uma linha de quimioterapia. O período médio de acompanhamento foi de 7 meses.	N: 30 Idade anos, mediana (faixa): 61,0 (33,0-83,1) Homens, n (%): 18 (60)	OS em meses, mediana (IC95%): 9,4 (6,4 - 15,2) PFS em meses, mediana (IC95%): 3,2 (1,1 - 7,2)
Zerizer et al. 2012 (98)	Um estudo retrospectivo de um único centro em Londres, Reino Unido, projetado para avaliar o papel da PET/TC com 18F-FDG precoce em comparação com RECIST versus densidade tumoral na avaliação da resposta à radioembolização com Y-90 e para prever a PFS em pacientes com CCRm hepático-dominante tratado no cenário da terapia de resgate. O acompanhamento foi realizado 6 semanas após o tratamento, a cada 12 semanas até 2 anos e a cada 6 meses a partir de então.	N: 25 Idade anos, média (faixa): 58,5 (30-78) Homens, n (%): 14 (56) Karnofsky PS ≥ 70 , n (%): 25 (100) Doença extra-hepática, n (%): 3 (12)	PFS em meses, mediana (IC95%): 9 ORR (RECIST), n (%): 2 (8) Controle da doença (RECIST), n (%): 25 (100) ORR por PET, n (%): 15 (60) ORR pelo critério de densidade tumoral, n (%): 2 (8)

Martin et al. 2012 (99)	Uma análise retrospectiva de um único centro em Ohio, EUA, para avaliar os resultados de pacientes com CCRm refratário a quimioterapia e que fizeram tratamento com radioembolização de Y-90 entre os anos de 2005 e 2009.	N: 24 Idade anos, mediana (faixa): 63 (35-83) Homens, n (%): 16 (67) Doença extra-hepática, n (%): 13 (54)	OS em meses, mediana (IC95%): 8,9 (4,2 to 16,7) PFS em meses, mediana (IC95%): 3,9 (2,4 to 4,8) ORR (RECIST), n (%): 0 Taxa de redução de CEA, n (%): 5 (21)
Legendas: CCR, câncer colorretal; CCRm, câncer colorretal metastático; CEA, antígeno carcinoembriogênico; ECOG, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; DP, desvio-padrão; FDG, <i>fludeoxyglucose</i> ; IQR, faixa interquartil; MT, mutante; ORR, <i>objective response rate</i> (taxa de resposta objetiva); OS, <i>overall survival</i> (sobrevida global); PET, tomografia por emissão de pósitrons; PFS, <i>progression-free survival</i> (sobrevida livre de progressão); PS, performance status; RECIST, <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> ; SUV, <i>standardised uptake value</i> (valor de captação padronizado); TC, tomografia computadorizada; TTEP, <i>time to extrahepatic progression</i> (tempo para progressão extra-hepática); TTLP, <i>time to liver progression</i> (tempo para progressão hepática); WHO, <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde); WT, <i>wild-type</i> (selvagem); Y-90, <i>yttrium-90</i> (ítrio-90).			

Embora os tempos de sobrevida associados à radioembolização hepática variem entre os estudos não-comparativos, os intervalos relatados ao longo destes quadros (11,0 a 14,9 meses em estudos prospectivos e 6,1 a ~15 meses em estudos retrospectivos) ultrapassa consistentemente os tempos médios de sobrevida associados a MCS para pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia em estudos comparativos (3,5 a 6 meses (35,36)) e as medianas de tempo de sobrevida associados à MCS para pacientes com doença refratária ou intolerantes à quimioterapia encontradas na literatura científica (4 a 6 meses (29)), ainda que esta comparação informal deva ser avaliada com cautela. Tal variação observada nos resultados dos estudos mencionados é mais provável devido a diferenças nas características dos pacientes entre os estudos, como foi observado na base das comparações de evidências e nas diferenças entre as características de cada estudo (tamanho, duração, objetivos). Como resultado desta heterogeneidade, conclusões relevantes não devem tiradas destas comparações.

No maior estudo não comparativo realizado até o momento, o MORE (100,101), várias análises de subgrupos foram realizadas que ajudam a demonstrar o impacto das características dos pacientes no início do estudo sobre os tempos de sobrevida com a radioembolização hepática, conforme apresentado Tabela 12.

Tabela 12: Análise de OS em função das principais características basais no estudo MORE

Característica	N	Medianas de OS em meses (IC95%)	p
Escore de ECOG performance status			
0	168	11,2 (9,1-13,1)	P=0,009
1	72	8,1 (6,4-11,0)	
2	14	6,0 (2,3-12,2)	
3	3	5,0 (1,3-11,0)	
Idade			
<70 anos	446	9,7 (9,0-11,4)	P=0,335
≥70 anos	160	9,3 (8,0-12,1)	
<75 anos	508	9,6 (9,0-11,2)	P=0,987
≥75 anos	98	9,3 (7,4-12,1)	
Doença extra-hepática			
Sim	213	7,4 (6,1-8,5)	P<0,001
Não	393	12,1 (10,8-13,6)	
Tumor primário <i>in situ</i>			
Sim	78	8,1 (6,2-10,4)	P=0,016
Não	522	10,0 (9,1-11,8)	
Extensão do tumor hepático			
<25%	388	12,8 (10,8-13,6)	P<0,001
25-50%	148	6,5 (5,7-8,1)	
>50%	22	6,0 (3,6-9,1)	
Níveis de CEA			
< mediana	215	13,6 (12,2-16,3)	P<0,001
≥ mediana	215	7,4 (6,6-8,5)	
Linhas prévias de quimioterapia			
1	206	13,0 (10,5-14,6)	P<0,001
2	184	9,0 (7,8-11,0)	
≥3	158	8,1 (6,4-9,3)	
Legenda: CEA, antígeno carcinoembrionário; ECOG, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .			
Fonte: (100,101)			

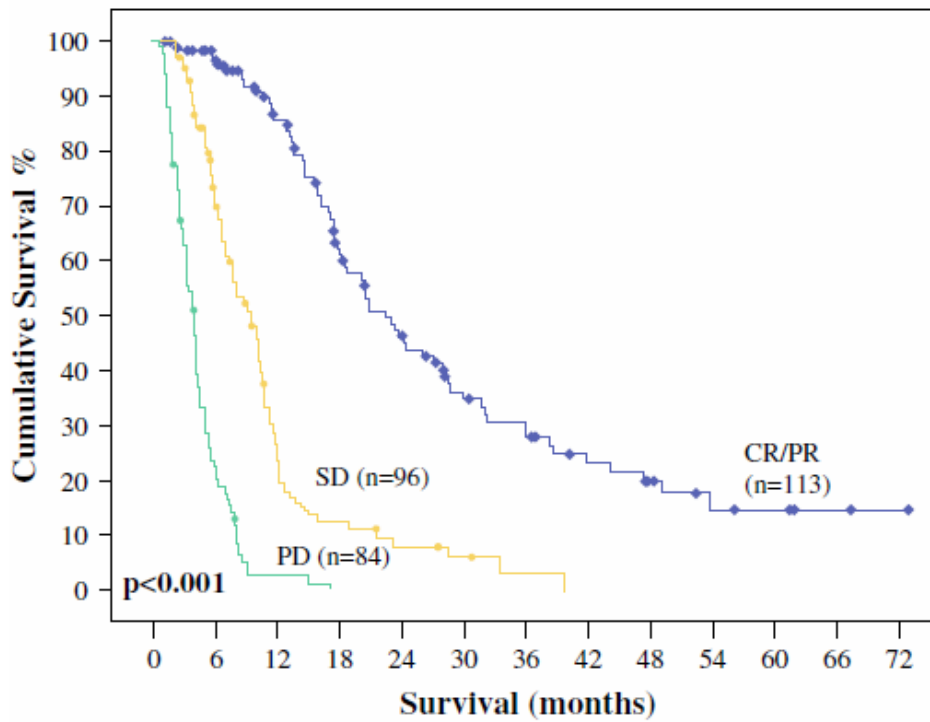
Ausência de doença extra-hepática e/ou uma limitada extensão do comprometimento hepático também foram associados a uma tendência de melhor sobrevida em vários estudos adicionais, incluindo o

recentemente relatado por Sofocleous et al. (2015), que investigaram especificamente fatores que influenciam os desfechos como parte do desenho do estudo (95,102–105). Menores tempos de sobrevida também foram associados a metástases hepáticas colorretais síncronas, comprometimento bilobar, evidência de invasão vascular na patologia da doença primária, status de mutação KRAS, elevação do valor basal de CEA, fosfatase alcalina basal elevada, baixa hemoglobina pré-operatória, bom estado de desempenho, maior número de linhas anteriores aplicadas de quimioterapia e administração prévia de cetuximabe com ou sem bevacizumabe, em uma base de evidências não comparativas (99,102–108). A análise univariada dos fatores preditivos para PFS foi relatada apenas em um estudo que mostrou que a idade avançada e a doença extra-hepática resultaram em PFS mais curta (99).

A resposta à radioembolização hepática foi avaliada de várias formas em estudos não comparativos. Avaliações convencionais de resposta (por exemplo, RECIST) avaliam a massa tumoral através de ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Avaliações alternativas envolvem avaliação metabólica por meio de PET-Scan de captação de traçador ou avaliação bioquímica de fatores como CEA, para o CCR. Nas análises não comparativas, a ORR por RECIST variou de 0 a 64,7%; as taxas de controle da doença por RECIST variaram de 40% a 100%; as taxas de avaliação da resposta metabólica variaram de 21% a 85%, e as taxas de redução do CEA (redução $\geq 50\%$) variaram de 21% a 58%. Como observado anteriormente, essa variação é provavelmente devida a uma heterogeneidade significativa entre os estudos, o que impede obter conclusões definitivas sobre os estudos não comparativos.

No entanto, em geral, as análises das respostas ao tratamento demonstram bom controle da doença com a radioembolização hepática, e vários estudos também relatam uma correlação significativa entre a resposta ao tratamento e a sobrevida em longo prazo. No estudo observacional prospectivo relatado por Cosimelli et al.(109), a mediana da OS em pacientes que responderam ao tratamento ($n = 24$) foi de 16 meses, enquanto apenas 8 meses foram observados em pacientes que não responderam ao tratamento, com base no RECIST, ($n = 22$) ($p = 0,0006$). Uma diferença com magnitude comparável também foi observada em estudos retrospectivos de maior escala. No estudo multicêntrico relatado por Kennedy et al. (110), os pacientes que responderam ao tratamento com microesferas para radioembolização mostraram uma mediana de OS de 10,5 meses, enquanto os pacientes que não responderam obtiveram uma mediana de 4,5 meses ($p = 0,0001$) (avaliado por RECIST). Uma correlação entre resposta tumoral e sobrevida é observada em um estudo de coorte mais recente publicado por Saxena et al.(104) apresentado na forma de curva de Kaplan-Meier na Figura 7. Em outro estudo, retrospectivo, desenvolvido por Nace et al. (102), a resposta bioquímica ao tratamento por microesferas para radioembolização foi associada com uma mediana de sobrevida de 19,1 meses, enquanto a ausência dessa resposta resultou em mediana de 9,3; uma resposta parcial de acordo com o RECIST foi associada com uma mediana de sobrevida de 21,5 meses, sendo a mesma de 9,3 e 13,6 meses em pacientes com resposta estável ou doença progressiva, respectivamente. De forma semelhante, Jakobs et al. (95) relataram sobrevida mediana de 19,1 e 29,3 meses em pacientes com resposta bioquímica e redução de massa tumoral comparada com sobrevida mediana de 5,4 e 4,3 meses, respectivamente, naqueles que não responderam ao tratamento com radioembolização hepática. A resposta bioquímica (CEA) também foi associada a uma PFS mais longa no estudo relatado por Martin et al., mas não houve diferença na OS com base na resposta bioquímica (99). Por último, pacientes que mostraram resposta metabólica à radioembolização hepática no estudo retrospectivo relatado por Kalva et al. (111) mostraram uma mediana da OS de 10,6 meses, enquanto que aqueles não responsivos mostraram OS de apenas 5,4 meses.

Figura 7: Sobrevida Global estratificada pela resposta tumoral no estudo de Saxena et al.



Legenda: CR/PR, *complete response/partial response* (resposta completa/resposta parcial; OS, *overall survival* (sobrevida global); PD, *progressive disease* (doença progressiva); SD, *stable disease* (doença estável).

Fonte: (104)

Por outro lado, no estudo retrospectivo relatado por Fendler et al. (112), que avaliou o valor prognóstico de vários parâmetros de resposta, nenhuma correlação significativa foi observada entre a resposta RECIST e a sobrevida, ou a resposta e a sobrevida baseadas no valor de captação padronizado metabólico (SUV). No entanto, uma correlação significativa foi observada entre as mudanças no volume metabólico e as mudanças na glicólise tumoral total e na sobrevida. O estudo relatado por Sabet et al. (108), que foi desenhado para avaliar o valor prognóstico da resposta metabólica precoce, mostrou que os pacientes que mostraram uma redução de pelo menos 50% das taxas de SUV (*Standardised Uptake Value* – Valor de Captação Padronizado) dos tumores hepáticos em 4 semanas de após a radioembolização hepática, mostraram uma OS significativamente maior que os não respondedores: 10 versus 4 meses; $p < 0,001$. Soydal et al. (96), avaliando o valor prognóstico da glicólise tumoral total (TLG – *Total Lesion Glycolysis*), identificaram o TLG como um fator significativo para a OS na análise univariada ($p = 0,01$), mas não na análise multivariada após ajuste por idade, sexo e extensão da doença ($p = 0,09$). O estudo elaborado para avaliar o papel das respostas tumorais, relatado por Zerizer et al. (98), mostraram que pacientes com uma resposta ao PET tiveram PFS significativamente mais longa do que pacientes com doença estável. No entanto, não houve separação clara nas curvas de Kaplan-Meier da PFS na comparação entre pacientes que responderam ao tratamento e os pacientes que não responderam, quando utilizados os critérios RECIST ou densidade tumoral.

Em outra análise pré-planejada, Schonewolf et al. (97) relataram que a progressão da doença extra-hepática foi mais comum (50%) em padrões de avaliação de falha, e menores volumes tumorais revelaram maior padrão preditivo para falha extra-hepática.

Alguns pacientes tratados por radioembolização hepática com microesferas para radioembolização em estudos não comparativos mostraram um *downsizing* das metástases hepáticas até níveis que permitiram a ressecção ou ablação cirúrgica potencialmente curativa, conforme resumido na Tabela 13.

Tabela 13: Downsizing de metástases hepáticas relatadas na base de evidências não comparativas

Publicação	N	Pacientes cujas metástases hepáticas foram reduzidas ao ponto de possibilitar ressecção cirúrgica ou ablação, n (%)
Cosimelli et al. 2010 (109)	50	2 (4)
Sofocleous et al. 2014 (113)	19	4 (21)
Maleux et al. 2015 (106)	71	1 (1)
Sofocleous et al. 2015 (105)	53	5 (28)

Estudos de coortes mistas de pacientes apoiam ainda mais o uso da radioembolização hepática para potencialmente facilitar a ressecção de metástases hepáticas. Em um recente estudo retrospectivo relatado por. (114), sete entre 44 pacientes (16%) envolvidos apresentaram *downsizing* tumoral suficiente para procedimentos curativos, incluindo quatro entre 22 pacientes (18%) com metástases hepáticas de origem colorretal. A redução do tamanho das metástases hepáticas também foi observada em cinco pacientes (11%) tratados com radioembolização hepática em um estudo retrospectivo projetado especificamente para avaliar se pacientes que sofrem de doença hepática extensa podem se tornar candidatos adequados para ablação por radiofrequência se tratados com microesferas para radioembolização; um desses cinco pacientes apresentava metástases originárias de CCR (115). Da mesma forma, em outro estudo retrospectivo especificamente desenhado para avaliar o uso da radioembolização com Y-90 para o *downsizing* no cenário da terapia de resgate, quatro pacientes (9%) atingiram esse objetivo, sendo um deles portador de CCRm (116); no momento da publicação (2 anos após a ressecção hepática), este paciente ainda estava vivo, demonstrando os potenciais ganhos de sobrevida em longo prazo que o *downsizing* associado à radioembolização hepática permitir oferecer.

5.4. Dados de segurança coletados nos estudos com microesferas para radioembolização

Ao avaliar o benefício geral de uma nova terapia, é importante entender como o impacto das toxicidades relacionadas ao tratamento pesa contra os efeitos clínicos do tratamento. Toxicidades potencialmente associadas à radioembolização hepática com o uso de microesferas para radioembolização incluem eventos adversos leves devido a efeitos agudos de radiação (por exemplo, náusea, vômito, dor abdominal, fadiga) bem como EAs mais graves associados a desvios no posicionamento das microesferas, atingindo órgãos que não são alvo do tratamento (por exemplo, úlceras gástricas e duodenais) e hepatotoxicidade (por exemplo, hepatite por radiação ou doença hepática induzida por radiação [RILD]). Em estudos clínicos de radioembolização hepática em pacientes com CCRm irressecável, hepático-dominante, que são refratários ou intolerantes à quimioterapia, as toxicidades relacionadas à radioembolização hepática foram dessa natureza e, portanto, previsíveis e controláveis em sua maioria, sob o ponto de vista médico. Com os dados disponíveis até agora, as microesferas para radioembolização também mostraram não ter um impacto adverso na HR-QoL dos pacientes.

Os dados de exposição ao tratamento para radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização através da base de evidências comparativas são apresentados na Tabela 14. A maioria dos pacientes ($\geq 90\%$) recebeu uma média de atividade de radiação de 1,8 Gigabequerels (Gbq) em uma única administração.

Tabela 14: Dados de exposição ao tratamento através da base comparativa de evidências

Publicação	Natureza do tratamento, n (%)	Implantes, n (%)	Mediana da atividade radioativa aplicada, Gbq (faixa)
Hendlisz et al. 2010 (34)	Não relatada	1: 21 (100)	1,79 (1,32 - 2,15)
Bester et al. 2012 (35)	Fígado inteiro: 227 (67) Lobo único: 112 (33)	>1: 25 (7,4) ^a	1,8 (0,42 - 2,55)
Seidensticker et al. 2012(36)	Fígado inteiro: 16 (55,2) Lobos em sequência: 6 (20,7) Lobo direito: 2 (6,9) Lobo esquerdo: 2 (6,9) Fígado inteiro & lobo esquerdo: 3 (10,3)	1: 26 (89,7) 2: 3 (10,3)	1,76 (0,93 - 2,56)
Legenda: Gbq, gigabequerels. Notes: ^a , apenas o primeiro tratamento foi considerado para a análise dos dados de desfechos.			

No estudo pivotal de Fase III (65), a administração concomitante de FU com microesferas para radioembolização não aumentou a toxicidade em relação aos EAs de Graus 3-4, os quais foram mais comuns nos pacientes do grupo da monoterapia com FU, conforme apresentado na Tabela 15. É importante ressaltar que nenhuma morte potencialmente associada à toxicidade resultante do tratamento com radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização foi relatada.

Tabela 15: Incidência de EA (Eventos Adversos) no estudo pivotal de Hendlisz et al

	FU em monoterapia (n=22)		Microesferas para radioembolização + FU (n=21)	
	Graus 1-2, n (%)	Graus 3-4, n (%)	Graus 1-2, n (%)	Graus 3-4, n (%)
Gastrointestinais				
Estomatite	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (9,5)	0 (0)
Diarreia	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Náusea	0 (0)	0 (0)	5 (23,8)	0 (0)
Vômitos	2 (9,1)	0 (0)	2 (9,5)	0 (0)
Constipação	3 (13,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	6 (27,3)	1 (4,5)	5 (23,8)	0 (0)
Outros efeitos GI	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)
Dor				
Dor abdominal	3 (13,6)	0 (0)	4 (19,0)	0 (0)
Mialgias	1 (4,5)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)
Outros tipos de dor	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Efeitos gerais				
Fadiga	6 (27,3)	5 (22,7)	8 (38,0)	0 (0)
Febre	3 (13,6)	0 (0)	3 (14,3)	0 (0)
Reações dermatológicas				
Pele	2 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndrome mão-pé	2 (9,1)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)

Pulmonares				
Dispneia	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)
Outros efeitos pulmonares	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)
Neurológicos				
Dist. neurossensoriais	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dist. cognitivos	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)
Cardiovasculares				
Arritmias cardíacas	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alergias/Problemas imunológicos				
Alergia	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)
Outras toxicidades	1 (4,5) ^a	0 (0)	2 (9,5) ^b	0 (0)
Legenda: AE, adverse event; FU, fluorouracil; Y-90, yttrium-90. Notas: ^a , ascite (pode ser sinal de RILD); ^b , um caso de trombocitopenia, um de úlcera estomacal e um de ascite. Fonte: (34)				

Em um estudo comparativo de coortes relatado por Bester et al. (35), a incidência e a gravidade dos EAs associados à radioembolização hepática foram baixas em geral. Neste estudo, os EAs foram divididos em aqueles experimentados imediatamente após o tratamento (nas 24 horas após a administração) e complicações tardias (EAs ocorridas até 3 meses após a administração), tal como apresentado em Tabela 16. Todos os EAs foram manejáveis clinicamente, sem mortes no período de acompanhamento de 3 meses, consideradas causadas pelo tratamento com microesferas para radioembolização.

Tabela 16: Incidência de EA (Eventos Adversos) em 339 pacientes tratados por radioembolização hepática no estudo de Bester et al

	Graus 1-2, n (%)	Graus 3, n (%)
Eventos adversos de manifestação imediata (24 horas após administração)		
Dor abdominal	51 (15)	0
Náusea/vômitos	24 (7)	0
Eventos adversos que se manifestam até 1 mês de acompanhamento		
Dor abdominal	62 (18)	0
Letargia	41 (12)	0
Gastrite	6 (2)	0
Úlceras	2 (<1)	0
Problemas na vesícula biliar	2 (<1)	0
RILD	1 (<1)	0
Eventos adversos que se manifestaram até 3 meses de acompanhamento		
RILD	9 (3)	1 (<1)
Úlceras	8 (2)	3 (<1)
Problemas na vesícula biliar	6 (2)	0
Legenda: AEs, adverse events; RILD, radiation-induced liver disease; Y-90, yttrium-90. Fonte: (35)		

No estudo comparativo de coortes combinadas relatado por Seidensticker et al. (36), os EAs foram transitórios e autolimitados na maioria e, mais importante, não foram considerados como perigosos à vida. EAs considerados potencialmente relacionados ao tratamento incluíram fadiga Grau 1-2, relatada por 20 pacientes (69%) em 2 semanas de administração de radioembolização hepática, e dor abdominal e náusea Grau 1, relatada por 14 pacientes (48%) pós-administração. Três pacientes desenvolveram uma úlcera gastrointestinal de grau 2 atribuída a radioembolização hepática, e houve três casos de RILD.

Por último, algumas preocupações sobre a segurança da cirurgia após a radioembolização hepática foram relatadas (117), e, portanto, julgou-se valioso avaliar especificamente a segurança do *downsizing* pós-radioembolização hepática com microesferas para radioembolização, na busca por permitir a ressecção

cirúrgica. O estudo *Post-SIR-Spheres Surgery Study* (P4S) foi um estudo internacional, multicêntrico, retrospectivo, projetado especificamente para avaliar os resultados da ressecção hepática ou transplante após radioembolização hepática (118). Os dados foram coletados de 100 pacientes, 30 dos quais receberam tratamento por microesferas para radioembolização para metástases hepáticas de CCR. Complicações peri ou pós-operatórias foram observadas em 20 (66,7%) pacientes com CCRm (Grau ≥ 3 em 16 [53,3%]) e insuficiência hepática no pós-operatório em sete (23,3%) pacientes (Grau ≥ 3 em 5 [16,7%]); os autores observam que isso parece estar de acordo com outros estudos publicados sobre ressecção hepática. A mortalidade cumulativa de 30 dias e 90 dias por causa de primeira cirurgia hepática foi de um (3,3%) e três (10,0%) pacientes, respectivamente, mas nenhuma morte pareceu estar diretamente relacionada à radioembolização hepática. Uma série de casos de ressecção hepática após radioembolização hepática na Alemanha relatou experiência comparáveis intra e pós-operatórias em pacientes após ressecção hepática prolongada sem tratamento por radioembolização hepática (119). No entanto, deve-se notar que, embora não seja explicitamente declarado, é provável que esse seja um relato de um subconjunto de pacientes incluídos no P4S (há pontos em comum entre centro (s), autor (es) e datas de atendimento do paciente).

5.5. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HR-QoL)

Do ponto de vista do paciente, bem como de uma perspectiva mais ampla da sociedade e dos serviços de saúde, é importante entender como as toxicidades relacionadas ao tratamento podem afetar a HR-QoL. Isto é particularmente importante no CCRm, onde a HR-QOL é frequentemente mais afetado pelo tratamento do que a própria doença, e a manutenção da HR-QOL é um *continuum* específico de cuidados.

A HR-QOL não foi rotineiramente avaliada nos estudos que investigaram o uso de microesferas para radioembolização em pacientes com CCRm, mas foi avaliado em 14 dos 50 pacientes tratados no estudo prospectivo relatado por Cosimelli e cols. (109). Neste ensaio, a HR-QoL foi medida por questionários específicos de câncer e para avaliação da qualidade de vida: o EORTC (*European Organization of Research and Treatment of Cancer*) e o HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*). O HR-QOL não foi adversamente afetado pela radioembolização hepática, e 6 semanas após o tratamento, os níveis de ansiedade do paciente foram significativamente reduzidos ($p < 0,01$) em comparação com os níveis pré-tratamento.

A avaliação do HR-QOL está sendo incluída como parte do programa de estudos clínicos em andamento e esses dados permitirão uma avaliação mais abrangente do impacto da radioembolização hepática no HR-QOL de pacientes com CCRm hepático-dominante. Análises precoces do estudo SIRFLOX sugerem que o mais importante determinante da HR-QoL (medida pelo EQ-5D) em pacientes com CCRm hepático-dominante é o estado de progressão tumoral; isto é apoiado com resultados de qualidade de vida de estudos adicionais em CCRm (73,120). Além disso, qualquer terapia que ofereça uma extensão de vida a pacientes com metástases hepáticas colorretais é naturalmente encarada favoravelmente e oferece esperança aos pacientes. (121). Considerando os ganhos de PFS e OS observados com a radioembolização hepática em pacientes com CCRm hepático-dominante e refratários ou intolerantes à quimioterapia, em comparação com MCS que normalmente é de natureza paliativa, existe um potencial de melhora da HR-QoL com a adoção dessa terapia. Além disso, uma vez que esses benefícios clínicos são geralmente obtidos com uma única administração, a radioembolização com microesferas para radioembolização oferece menores dificuldades para a manutenção dos tratamentos, beneficiando pacientes, cuidadores e serviços de saúde.

5.6. Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde

Ao longo dos resumos de relatórios das agências de avaliação de tecnologias em saúde e sociedades médicas internacionais, a PTC utilizará a terminologia "SIRT" (*Selective Internal Radiation Therapy*) em vez de "radioembolização hepática" (terminologia brasileira), pois os documentos que serviram à construção deste PTC usam essa abreviação em suas versões originais.

5.6.1. NICE – National Institute for Health and Care Excellence – United Kingdom

De acordo com o *Interventional Procedures Guidance* (IPG) 401 (30), publicado em 2011, o NICE recomenda SIRT para pacientes com doença limitada ao fígado / não extra-hepática para o tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal que não são adequadas para ressecção ou ablação. Pode ser usado sozinho ou em combinação com quimioterapia.

Neste documento, o NICE afirma que as evidências atuais sobre a segurança da terapia de radiação interna seletiva (SIRT) para metástases colorretais não ressecáveis no fígado são adequadas. Para os pacientes que já foram tratados com quimioterapia, há evidências de que a SIRT pode prolongar o tempo até a progressão tumoral das metástases hepáticas, mas são necessárias mais evidências sobre a sobrevida e a qualidade de vida. Portanto, para pacientes que foram previamente tratados com quimioterapia, este procedimento deve ser usado sob acordos especiais em relação à governança clínica, consentimento e auditoria (30).

5.6.2. NHS (National Health Service) England

Em dezembro de 2018, o NHS England publicou o documento "*Clinical Commissioning Policy: Selective internal radiation therapy (SIRT) for chemotherapy refractory/intolerant metastatic colorectal cancer (adults)*", contendo a seguinte declaração: "O NHS England revisou cuidadosamente a evidência sobre o tratamento por SIRT do câncer colorretal metastático refratário / intolerante à quimioterapia. Concluímos que há evidências suficientes para tornar o tratamento disponível para adultos, onde a doença metastática é limitada apenas ao fígado." Esta política foi declarada efetiva a partir de 1º de abril de 2019. (37).

O *NHS England's Specialised Commissioning Team*, autor deste documento, estudou as evidências relativas a três produtos disponíveis no Reino Unido para tratar CCRm: SIR-Spheres® (microesferas de resina com ítrio-90), Therasphere® (microesferas de vidro com ítrio-90) e QuiremSpheres® (microesferas de ácido poli-l-lático com Holmium-166). O processo de revisão de evidências foi focado em eficácia, segurança e custo-efetividade na comparação entre SIRT e MCS para cada marca mencionada anteriormente. Para cada grupo de desfechos, as conclusões emitidas no documento afirmam que não havia evidências sobre o Therasphere® e o QuiremSpheres®. Por outro lado, o SIR-Spheres® mostrou evidências para todos os elementos de decisão

É mencionado que "O uso de SIRT para tratar metástases de câncer colorretal irresssecáveis no fígado é apoiado pela *Interventional Procedures Guidance* (IPG) 401 (*National Institute of Health and Care Excellence, 2011*), que concluiu que "as evidências atuais sobre a segurança da SIRT para metástases colorretais irresssecáveis no fígado é adequada". O IPG cita ainda que as evidências sobre a eficácia do SIRT em pacientes naïve (iniciantes) em quimioterapia eram "inadequadas em quantidade" e que mais evidências eram necessárias sobre a sobrevida global e a qualidade de vida dos pacientes que receberam SIRT previamente tratados com quimioterapia.

Sobre o SIR-Spheres®, as evidências sobre eficácia e segurança que basearam a revisão do NHS England foram as mesmas mencionadas ao longo deste PTC: Hendlisz et al (34), Bester et al (35) e Seidensticker et al (36). Para uma avaliação de dados de custo-efetividade, o NHS usou o estudo de Pennington et al (122).

Além deste processo de revisão, o documento também apresenta uma análise dos dados obtidos de um programa denominado *Commission-for-Evaluation* (CtE), instituído em 2013 pelo NHS England para gerar mais evidências sobre o impacto do SIRT na sobrevida global em CCRm hepático em pacientes que são refratários ou intolerantes à quimioterapia.

Foi realizado um estudo de registro de braço único, multicêntrico, entre 2013 e 2017, que incluiu 399 pacientes com CCRm tratados com SIRT usando microesferas de ítrio-90 (86% de resina e 14% de vidro). Entre tais pacientes, 93% apresentavam status de desempenho ECOG 0 - 1, 60% não apresentaram doença extra-hepática e 78% dos pacientes haviam recebido 2 ou 3 linhas de quimioterapia antes da SIRT. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 14,3 meses (intervalo de confiança de 95% 9,2-19,4).

Os resultados deste estudo mostraram que a mediana de OS foi de 7,6 meses (IC95% 6,9 - 8,3) e a taxa de sobrevida em 1 anos após SIRT foi de 30%. A mediana da PFS foi de 3,0 meses (IC95% 2,8 - 3,1) e a mediana da PFS específica no fígado foi de 3,7 meses (IC95% 3,2 - 4,3). Análises de subgrupos mostraram que a ausência de doença extra-hepática, menor número de tumores hepáticos e menor volume tumoral em relação ao volume hepático total foram fatores associados ao aumento do benefício de sobrevida. A HR-QoL usando os questionários EQ-5D-5L e EQ-VAS permaneceu relativamente alta e constante antes e após o procedimento SIRT, sem alterações significativas aos 6 e 9 meses.

Complicações graves no dia do tratamento foram relatadas em 11 pacientes (3%). Durante o período de acompanhamento, 36% dos pacientes apresentaram um evento adverso, dos quais 8% foram de grau ≥ 3 . Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram fadiga leve e dor abdominal.

Tendo como base a publicação de Pennington et al (122), foi criado um novo modelo de custo-efetividade usando os dados do estudo. Neste, o ICER para SIRT comparado com MCS foi de £ 85.350 no caso base. O tratamento com SIRT resultou em um aumento 0,32 QALYs (0,58 vs 0,26) e um aumento de gastos de £ 27.406 em relação a MCS (£ 31.028 contra £ 3.623, em valores descontados). Isto se deu principalmente devido aos altos custos iniciais do procedimento no braço SIRT.

O custo do procedimento SIRT e o tempo de sobrevida foram os principais influenciadores dos resultados deste modelo. Uma análise de cenários com uma estimativa de sobrevida mais longa e um custo de procedimento mais baixo resultou em um menor ICER, de £ 31.888. Isso demonstra o impacto da sobrevida global e o custo do procedimento nos resultados do modelo.

Ao ler as conclusões apresentadas por este projeto, foi interessante observar a afirmação de que "dados de desfechos (sobrevida livre de progressão e sobrevida global) de SIRT realizados no esquema de CtE são comparáveis aos das evidências publicadas" (37). Isso mostra que os estudos usados para construir este PTC foram considerados confiáveis pelo NHS England.

5.6.3. Medical Services Advisory Committee – Australian Government Department of Health

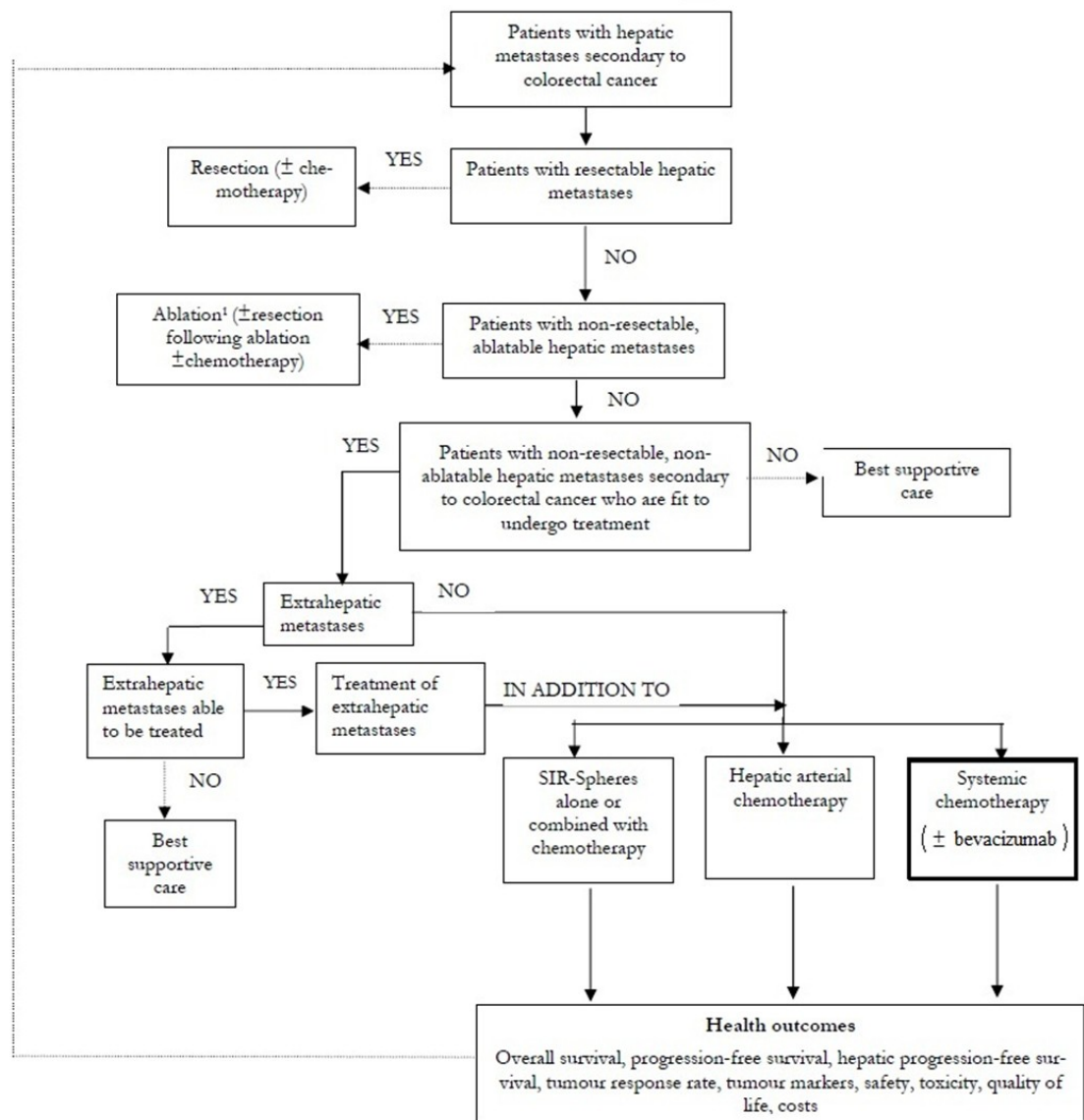
A SIRT foi introduzida no MBS (*Medicare Benefits Schedule*) da Austrália de forma provisória em maio de 2006 (mas ainda válida) seguindo uma recomendação do MSAC (*Medical Services Advisory Committee*), sob o algoritmo apresentado in Figura 8.

SIRT é reembolsado sob os seguintes códigos aprovados no sistema de saúde da Austrália:

- MBS 35404 – dosimetria, manuseio e injeção de microesferas para radioembolização;

- MBS 35406 - Cateterismo transfemoral da artéria hepática para administrar as microesferas na embolização da microvasculatura de metástases hepáticas;
- MBS 35408 - Cateterização da artéria hepática para administrar microesferas para radioembolização

Figura 8: Gerenciamento de metástases hepáticas secundárias ao câncer colorretal



¹Ablation: Radiofrequency ablation (RFA), cryoablation, microwave ablation or laser ablation

O PASC (*Protocol Advisory Sub-Committee*) observou que os itens atuais do MBS sugerem que o SIRT não deve ser realizado em um ambulatório, mas concordou que o SIRT poderia ser realizado em um hospital-dia. Foi afirmado que esta pode ser uma das principais vantagens sobre outras opções de tratamento que devem ser capturadas na avaliação econômica e consideradas na decisão de listar as microesferas Y90 no MBS. As SIR-Spheres estão atualmente incluídas na Lista de Próteses sob a categoria Geral / Diversas e, como tal, é obrigatório que o tratamento seja coberto por planos de saúde privados (32).

5.6.4. HAS (*Haute Autorité de Santé*) / *Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé* (CNEDiMTS) (França)

Em março de 2015, esta agência publicou o “*Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé* (CNEDiMTS)” (Parecer da Comissão Nacional para Avaliação de Dispositivos Médicos e Tecnologias de Saúde) a respeito do valor terapêutico de SIR-Spheres Y-90 microesferas de resina no tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal, como uma terapia de resgate (31).

Esta Comissão considerou que SIR-Spheres é de interesse no tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal como terapia de resgate, em pacientes que devem atender a todos os seguintes critérios:

- Escore ECOG PS ≤ 2 ;
- Ausência de invasão hepática significativa
- Ausência de metástases extra-hepáticas
- Refratariedade ou intolerância a todas as opções IV ou orais reconhecidas

O CNEDiMTS considerou que, face à gravidade da doença (CCRm), SIR-Spheres é um produto de interesse à saúde pública na ausência de alternativas disponíveis quando os pacientes não respondem ou são intolerantes a outras opções de tratamento (31).

5.6.5. Instituto de ATS Carlos III (Espanha)

Em outubro de 2016, a “*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III*” de Madri, Espanha, publicou um documento intitulado “*Efectividad terapéutica y seguridad de la radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90 en tumores hepáticos: Revisión sistemática y Meta-análisis*” (33).

Este documento apresenta a avaliação do uso de SIRT com microesferas para radioembolização no tratamento de carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intra-hepático e metástases hepáticas originadas de vários tumores primários, como tumores colorretais, mama, pulmão e neuroendócrinos, entre outros.

Em comentários gerais, este documento afirma que a radioembolização com Y-90 é um procedimento terapêutico seguro e bem tolerado, mesmo em pacientes que já passaram por outros tratamentos e cuja doença hepática progrediu.

Quando se refere especificamente às metástases hepáticas de câncer colorretal, o documento faz as seguintes afirmações:

- A radioembolização com Y-90 (RE-Y90) permitiu maior controle da doença em pacientes com metástases de CCR (RR 1,67, IC95%: 1,25-2,24). Comparado à quimioterapia sistêmica, o RE-Y90 foi significativamente mais efetivo em termos de controle da doença (RR 1,95, IC95% 1,23-2,99).
- Estudos não comparativos em pacientes com metástases de CCR permitiram observar taxas de controle da doença variando de 66% a 89%, dependendo dos critérios utilizados para avaliar a resposta do tumor. Foram alcançados uma sobrevida total de 14 meses (DP: 5,3), uma mediana de TTP de 6,4 meses (DP: 5,3) e um TTLP médio de 8,2 meses (DP: 5,5). A mortalidade geral foi de 68%.
- RE-Y90 seria indicado em pacientes com metástases de câncer colorretal, mama e neuroendócrinos e em pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático que não são elegíveis para outros tratamentos, devido à sua relativa eficácia, juntamente com um bom perfil de segurança.
- Os benefícios do RE-Y90 em comparação com outras terapias locorregionais incluem a alta aceitação e tolerabilidade do paciente, o fato de que ele não requer hospitalização e que seu uso

não é limitado por fatores específicos do tumor, como tamanho, localização, forma ou número de lesões, e não limitado por comorbidades do paciente, tudo isso associado a um perfil de segurança adequado.

Em sua conclusão, a *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III* afirma que RE-Y90 é um procedimento terapêutico seguro e bem tolerado para os pacientes, que seria indicado em pacientes com metástases de câncer colorretal, de mama e neuroendócrino, devido à sua relativa eficácia associado a um bom perfil de segurança. O uso do RE-Y90 requer uma equipe multidisciplinar de profissionais com experiência suficiente, e é essencial que ele esteja em conformidade com os protocolos de planejamento e administração do ER para maximizar o risco / benefício. (33).

5.7.Diretrizes Internacionais de Sociedades Médicas

5.7.1. European Society for Medical Oncology (ESMO)

ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer (2016)
(14)

A radioembolização [terapia de radiação interna seletiva (SIRT)] envolve tipicamente uma entrega única de ítrio-90 ligada a partículas de resina ou de vidro na artéria hepática, com o efeito terapêutico essencialmente limitado à irradiação.

Para pacientes com metástases limitadas ao fígado, que apresentaram falha terapêutica às opções quimioterápicas disponíveis, foi demonstrado que a radioembolização com microesferas de resina de ítrio-90 prolonga o tempo até a progressão do tumor no fígado, com base em um pequeno estudo randomizado de fase III.

Recentemente, um estudo randomizado de fase III de SIRT com microesferas de resina como adjuvante à quimioterapia no tratamento de primeira linha falhou em mostrar um benefício geral da PFS (como desfecho primário do estudo) e os dados da OS ainda não estão disponíveis (estudo SIRFLOX). No entanto, um melhor tempo (potencialmente relevante) para a progressão intra-hepática foi demonstrado em doentes tratados com quimioterapia mais radioembolização. Neste estudo, cerca de 45% dos pacientes tinham o tumor intra-hepático e cerca de 40% tinham doença extra-hepática, sugerindo que a radioembolização pode ser mais benéfica em pacientes com doença restrita ao fígado.

Partículas marcadas com ítrio-90 também podem ser uma boa alternativa em pacientes candidatos a ressecção, mas que exibem um pequeno volume de tecido residual. Uma análise de pares combinados comparando partículas marcadas com ítrio-90 com embolização da veia porta mostrou um benefício menor, mas ainda pronunciado a favor das partículas marcadas com ítrio-90 para promover a hipertrofia hepática contralateral, após tratamento simultâneo da carga tumoral ipsilateral com ítrio-90.

- Recomendação 16: embolização.
 - Para pacientes com doença limitada ao fígado, após falha das alternativas quimioterápicas disponíveis:
 - Radioembolização com microesferas de ítrio-90 devem ser consideradas [II, B].
 - Quimioembolização pode ser considerada como uma alternativa de tratamento [IV, B].
 - A radioembolização (e quimioembolização) de metástases hepáticas de CCR em linhas de tratamento anteriores pode ser interessante como "tratamento de consolidação", mas deve ser limitada a ensaios clínicos.

5.7.2. NCCN – National Comprehensive Cancer Network (USA)

NCCN Guidelines Version 1.2019 – Colon Cancer (25)

Subseção “Principles of Radiation Therapy”

- *A terapia com cateter intraarterial dirigido e, em particular, por radiação interna seletiva com microesferas de ítrio-90, é uma opção em pacientes altamente selecionados com doença resistente/refratária à quimioterapia e com metástases hepáticas predominantes*

Ao descrever a radioembolização em mais detalhes, as Diretrizes do NCCN declararam:

- Enquanto muito poucos dados mostram impacto na sobrevida do paciente e os dados que sustentam sua eficácia são limitados, a toxicidade com a radioembolização é relativamente baixa. O consenso entre os membros do painel é que a radiação interna seletiva direcionada por via intra-arterial e, em particular, com ítrio-90, é uma opção em pacientes altamente selecionados com doença resistente / refratária a quimioterapia e com metástases hepáticas predominantes.

5.8. Diretrizes Brasileiras

No Brasil, Torres et al (2016) publicaram o Consenso Brasileiro de Tratamento Multidisciplinar de Metástase Hepática de Origem Colorretal, que é suportado pelas seguintes sociedades médicas: Capítulo Brasileiro da *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* – CB-IHPBA; Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica – SBCO; Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC; Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD; Colégio Brasileiro de Cirurgiões – CBC, e *Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association* – AHPBA, com a participação da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista – SOBRICE (93).

Nesta publicação, afirma-se que o tratamento é definido como paliativo quando a doença não é passível de ressecção completa mesmo após a quimioterapia de conversão e, nesses casos, os principais objetivos são aumentar a sobrevida global e / ou sobrevida livre de progressão com controle de sintomas secundários ao câncer e minimização dos efeitos colaterais da terapia (93). Embora esta publicação não mencione a radioembolização hepática entre as alternativas terapêuticas para o CCRm hepático, o texto será apresentado para informar sobre as opções reconhecidas no Brasil para o Melhor Tratamento de Suporte.

5.8.1. Primeira linha para o CCRm incurável

O tratamento do câncer colorretal metastático incurável é um *continuum* de linhas em sequência. É importante identificar, a priori, os critérios que afetam a escolha do tratamento. Recomenda-se avaliar: a) o status das mutações nos genes KRAS e NRAS e a avaliação do BRAF é opcional; b) variáveis clínicas: volume da doença, presença de sintomas, idade, status de performance, comorbidades e desejo do paciente.

As opções de quimioterapia em primeira linha são:

- a) Esquemas FOLFOX⁴, CAPOX ou FOLFIRI são equivalentes;
- b) Monoterapia com capecitabina ou fluorouracila são opções válidas para pacientes fragilizados;
- c) FOLFOXIRI é uma opção válida, mas com grande toxicidade;

⁴ Legendas: CAPOX = capecitabina e oxaliplatina; FOLFIRI = fluorouracila, ácido folínico e irinotecano; FOLFOXIRI = ácido folínico, fluorouracila, oxaliplatina e irinotecano; FOLFOX = ácido folínico, fluorouracila e oxaliplatina; XELOX = oxaliplatina e capecitabina

- d) Infusão com fluorouracila é melhor do que esquemas em *bolus*.

Após obter a melhor resposta, são válidas as seguintes opções: manter o tratamento; manter fluoropirimidina (com ou sem anticorpo monoclonal); ou fazer um intervalo livre de quimioterapia. Essa decisão baseia-se no conjunto de variáveis clínicas (volume da doença, presença de sintomas, idade, estado de performance, comorbidades, resposta ao tratamento e desejo do paciente).

Pacientes que são expostos a todas as drogas disponíveis têm sobrevida mais longa e pacientes que recebem mais drogas em linha precoces têm mais chances de serem expostos a todas as drogas.

Opções em primeira linha de anticorpos monoclonais:

- a) KRAS⁵ ou NRAS mutado: não utilizar cetuximabe ou panitumumabe⁵⁷. Bevacizumabe pode ser combinado com FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI;
- b) KRAS e NRAS selvagem: bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe podem ser combinados aos protocolos de quimioterapia. Não há evidência definitiva de qual combinação seja superior.

Não combinar cetuximabe ou panitumumabe à quimioterapia contendo capecitabina. Bevacizumabe pode ser combinado com FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI. Cetuximabe e panitumumabe podem ser combinados com FOLFOX ou FOLFIRI.

Os anticorpos monoclonais não devem ser utilizados em combinação entre si, pois a associação é deletéria.

5.8.2. Tratamento em linhas subsequentes

As opções em linhas subsequentes são:

- a) se primeira linha baseada em oxaliplatina, utilizar esquema baseado em irinotecano, ou vice-versa;
- b) se primeira linha foi monoterapia com capecitabina ou fluorouracila, considerar oxaliplatina e irinotecano sequenciais (em qualquer ordem), oxaliplatina não deve ser utilizada em monoterapia e irinotecano pode ser utilizado em monoterapia;
- c) após progressão à fluoropirimidina, capecitabina em monoterapia não é recomendada;
- d) após FOLFOXIRI, não há esquema de quimioterapia padrão definido.

Opções de anticorpos monoclonais e droga-alvo em linhas subsequentes:

- a) KRAS ou NRAS mutado⁶: não utilizar cetuximabe ou panitumumabe e o bevacizumabe pode ser utilizado com FOLFOX, XELOX, FOLFIRI ou irinotecano. Afibercept pode ser utilizado com FOLFIRI;
- b) KRAS ou NRAS selvagem: cetuximabe ou panitumumabe somente estão indicados se não houve progressão a uma destas drogas em linha anterior; após progressão a cetuximabe, não está indicado panitumumabe e vice-versa; cetuximabe e panitumumabe podem ser combinados com FOLFOX, FOLFIRI ou irinotecano; cetuximabe e panitumumabe podem ser utilizados como monoterapia e são equivalentes entre si; bevacizumabe pode ser utilizado com FOLFOX, XELOX, FOLFIRI ou irinotecano; aflibercept pode ser utilizado com FOLFIRI;
- c) Bevacizumabe e aflibercept não devem ser utilizados em monoterapia;
- d) após progressão a bevacizumabe em primeira linha, podem ser utilizados em segunda linha bevacizumabe ou aflibercept;

⁵ KRAS = Kirsten RAt Sarcoma virus oncogene

⁶ NRAS = oncogene isolado do neuroblastoma humano

- e) após progressão a fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe e/ou aflibercept e cetuximabe ou panitumumabe (se KRAS e NRAS selvagem), está indicado o uso de regorafenibe, se disponível⁷.

6. Análise econômica

Conforme mencionado no item **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, a indicação médica adotada para a radioembolização hepática neste PTC e modelagem é o tratamento de tumores metastáticos hepático-dominantes originários de câncer colorretal (CCRm), em pacientes que mostram refratariedade ou intolerância à quimioterapia (3ª linha), como alternativa ao Melhor Tratamento de Suporte (MSC).

As abordagens médicas e os custos associados ao MSC abrangem diversas possibilidades, mas o modelo que serviu como base para este PTC prevê que os cuidados oferecidos aos dois braços avaliados (radioembolização hepática ou MSC) sejam semelhantes (exceto pela administração de SIRT), o que permitiu não considerar tais custos na modelagem. Essa suposição também faz sentido em função de que os custos da radioembolização hepática são os grandes direcionadores dos resultados, com o MSC exercendo pequena influência nos resultados finais. Além disso, foram incluídos custos associados aos últimos ciclos de vida antes do óbito, usando como referência valores obtidos em um estudo brasileiro publicado por Ribeiro et al (88), que desenvolveram um estudo quantitativo, descritivo, transversal e econômico a respeito de tratamentos hospitalares (n=46) ou em regime de *home care* (n=17) em pacientes terminais de câncer atendidos entre agosto e dezembro de 2015 pelo *Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira/IMIP* em Recife/PE. No cenário do tratamento hospitalar, os custos foram estimados pelos investigadores como sendo de R\$ 843,60 por mês, e no cenário do *home care* foram de R\$ 724,30 por mês.

O preço de SIR-Spheres® Y-90 microesferas de resina utilizado neste modelo foi de R\$ 82.775,00 por cada frasco-ampola contendo 3 Gbq ($\pm 10\%$) de Y-90, calculado com base no preço internacional de US\$ 21.500 e a taxa de câmbio referente ao dia 4 de abril de 2019, de R\$ 3,85 por cada dólar (segundo o Banco Central do Brasil).

A perspectiva analítica adotada pelo modelo foi a das fontes pagadoras do sistema suplementar de saúde (medicinas de grupo, seguradoras, cooperativas médicas e autogestões, entre outros).

A estrutura básica da análise corresponde àquela que é comumente adotada nos estudos em oncologia, com três estados de saúde mutuamente exclusivos: não progressão da doença, progressão da doença e morte (Figura 10). Os tempos e proporções para as transições dos pacientes entre os estados de saúde utilizam-se de curvas paramétricas correspondentes aos dados de sobrevida coletados nos estudos publicados. Entre estes, aquele que ofereceu o melhor conjunto de dados foi o estudo publicado por Bester et al. (35), pois foi desenhado para a comparação que melhor se ajusta à prática clínica. No entanto, este estudo relatou apenas dados de sobrevida global (OS), mas não de sobrevida livre de progressão. Desta forma, o modelo empregado para este PTC assumiu que, em qualquer momento do horizonte temporal analisado, o número de pacientes que ainda não haviam transitado para o estado de saúde “morte” estaria dividido em partes iguais (50%-50%) entre pacientes com ou sem progressão tumoral.

⁷ Nota do autor: as indicações aprovadas pela ANVISA para regorafenibe até o momento em que este PTC foi elaborado não incluíam o tratamento de câncer colorretal metastático

6.1. Cálculos de custos

6.1.1. Obtenção de dados de custos e reembolso no cenário da saúde suplementar

Alinhado à perspectiva analítica do modelo construído para este PTC, os valores financeiros apresentados refletem aqueles que são usualmente pagos pelos planos de saúde em favor dos prestadores de cuidados em saúde.

De uma forma geral, os custos de rotina adicionados ao modelo incluem consultas médicas e exames de acompanhamento; além destes foram incluídos os custos relacionados ao tratamento de eventos adversos, particularmente de grau ≥ 3 , que tem potencial de causar hospitalização, e os custos de final de vida fornecidos pela publicação de Ribeiro et al (2018), conforme foi mencionado anteriormente.

Os valores relativos a exames e procedimentos foram obtidos da base aberta “Portal da Transparência”, que contém arquivos da base de dados disponibilizada pela ANS com os registros de atendimentos hospitalares e ambulatoriais (83,123). As bases de dados disponíveis englobam os anos de 2015 até 2017. Tais arquivos foram baixados, passaram por um processamento intermediário e foram transferidos para o sistema de processamento em nuvem da Amazon (AWS – Amazon Web Services), plataforma Redshift. A partir dessa plataforma de processamentos, os dados foram acessados e trabalhados consultados com o uso do software Tableau 2019.2 (Tableau Software, Seattle/WA, USA).

Essa fase de processamento inicial resultou em mais de 1,1 bilhões de registros de eventos em saúde, dos quais 8.549.734 referiam-se a hospitalizações no sistema suplementar de saúde. Esse volume massivo de dados foi filtrado através de diversas chaves, mas os mais utilizados foram aqueles relacionados com internações hospitalares, por estes apresentarem informação sobre o CID-10 relacionado ao evento. Através desta metodologia, foi possível isolar os eventos cujo CID-10 identificava a “neoplasia maligna secundária de fígado” (C78.7) e coletar frequências e valores desses eventos. Além disso, foi possível coletar informações sobre CIDs que guardam relações com os eventos adversos comuns aos tratamentos investigados, tais como K12.1 – estomatite, R53 – fadiga e R06.0 – dispneia, entre outros.

Os registros coletados com essa metodologia foram isolados e utilizaram-se as medianas de valor para a entrada de dados no modelo.

Uma limitação a ser observada é a expressiva quantidade de registros de internações hospitalares para os quais não consta o CID-10 que deu causa ao evento, e nem os CIDs secundários; cerca de 32,5% da base de dados de internações hospitalares não apresentavam essa informação. Os dados de atendimentos ambulatoriais, em quantidade bem maior, não apresentam nenhuma informação sobre o CID. Além dessas limitações, tais bases de dados não fornecem qualquer dado que permita o acompanhamento de casos ao longo do tempo, mas apenas eventos isolados (dados transversais). Desta forma, os dados que são passíveis de gerar informações para esta base são relativos a eventos isolados.

Um custo que não foi coletado a partir desse processamento é a radioembolização hepática, pois este procedimento foi criado em 23 de março de 2019 pela Associação Médica Brasileira (AMB), sob o código CBHPM 4.08.14.21-1. Desta forma, não há dados retrospectivos que possam ser coletados das bases da ANS. O valor do procedimento foi calculado com base nos parâmetros definidos pela AMB, conforme segue:

O procedimento médico denominado “radioembolização hepática” foi adicionado à codificação AMB / CBHPM, sob o código 4.08.14.21-1, em 23 de março de 2019. Não havia registros prévios no banco de dados da ANS para coleta de dados retrospectivos. Como a publicação do registro mencionou os valores

de referência dos honorários relacionados a esse procedimento, foi viável calcular os honorários médicos esperados, conforme segue:

Tabela 17: Honorários estimados para o procedimento Radioembolização Hepática – CBHPM 4.08.14.21-1

Item	Valor
Primeiro cirurgião	R\$1.620,15
Auxiliar	R\$972,00
Anestesista	R\$1.043,81
Total	R\$3.635,96

Além das taxas médicas acima, uma radioembolização hepática requer outros procedimentos e itens que são divididos em duas fases: *work-up* e implantação.

Para os pacientes que atendem aos critérios de elegibilidade para a aplicação da radioembolização hepática no tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal, o primeiro passo é conduzir uma fase de trabalho para fornecer informações essenciais sobre o bem-estar do paciente, o status do fígado, bem como a extensão e localização da doença, que são usadas para avaliar a adequação do paciente ao tratamento. A fase de elaboração envolve os procedimentos mencionados na **Erro! Fonte de referência não encontrada. Erro! Fonte de referência não encontrada..**

A fase de *work-up* é necessária porque alguns pacientes podem ter vasculatura que impedirá a colocação precisa e confiável do cateter e, portanto, atrapalhar a entrega segura das microesferas, bem como se a vasculatura hepática pode levar microesferas do fígado para o estômago, duodeno ou vesícula biliar; além disso, a fase de *work-up* é preparatória para o planejamento da administração das microesferas para radioembolização (Tabela 18).

Tabela 18: Principais procedimentos e exames realizados na fase de work-up

CBHPM/TUSS	Descrição	Valor
40708128	PET dedicado oncológico	R\$ 3.162,30
41001222	TC para PET dedicado oncológico	R\$ 560,22
10101012	Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)	R\$ 69,00
40701018	Angiografia radioisotópica	R\$ 1.211,50
40812103	Portografia trans-hepática	R\$ 471,79
40301885	Fosfatase alcalina - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 4,62
40301990	Gama-glutamil transferase - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 5,03
40302504	Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40302512	Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40304361	Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)	R\$ 6,64
40302423	Sódio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85

PTC – Parecer Técnico-Científico: Radioembolização para o CCRm

40302318	Potássio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40316521	Tireoestimulante, hormônio (TSH) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 25,09

Total

R\$ 5.531,59

Fonte: (89); Opinião de especialistas brasileiros;

Legenda: TUSS = Terminologia Unificada de Saúde Suplementar⁸

Esta fase de trabalho é realizada geralmente uma vez e normalmente não requer uma estadia de um dia no hospital.

Para pacientes que são considerados adequados para serem submetidos a procedimento de radioembolização hepática, o implante das microesferas para radioembolização é realizado como um procedimento eletivo e os custos são estimados como segue:

Tabela 19: Lista de procedimentos e custos para implante de microesferas para radioembolização

Item	Valor
Microesferas para radioembolização - preço por frasco-ampola	R\$ 82.775,00
Materiais, medicamentos, taxas e outros custos do procedimento	R\$ 3.586,21
Honorários da radioembolização hepática	R\$ 3.635,81
41001222 - TC para PET dedicado oncológico	R\$ 560,22

Total

R\$ 90.557,24

O item “Materiais, medicamentos, taxas e outros custos de procedimento” foram assumidos como sendo assemelhados àqueles que ocorrem com o procedimento registrado na TUSS sob o código 40813916 - Quimioembolização para tratamento de tumor hepático.

A tomografia computadorizada para PET dedicado oncológico é necessária para verificar se o implante foi posicionado conforme pretendido (89).

Para o grupo MCS, os custos a serem considerados são aqueles que constam na Tabela 20.

Tabela 20: Custos para exames de monitoramento em cuidados de suporte

CBHPM/TUSS	Descrição	Valor
40301885	Fosfatase alcalina - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 4,62
40301990	Gama-glutamil transferase - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 5,03
40302504	Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40302512	Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40304361	Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)	R\$ 6,64
40302423	Sódio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40302318	Potássio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85

⁸ (http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/in/anexo_in34_dides.pdf)

40316521	Tireoestimulante, hormônio (TSH) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 25,09
41001109	TC - Abdome superior	R\$ 250,00
Total		R\$ 5.781,59

Para ambos os grupos, o custo para atingir o estado de saúde “morte” foi obtido com base na publicação de Ribeiro et al (88). O valor aplicado ao modelo foi ponderado pelo número de pacientes que atingia esse estágio, uma única vez.

6.1.2. Estimativa da população elegível para tratamento

Tomando a perspectiva do setor privado de saúde brasileiro, o número de indivíduos utilizados no início do processo de modelagem foi o número de beneficiários das seguradoras de saúde no site da ANS: 47.340.503 em dezembro de 2018⁹, a informação mais recente divulgada pela ANS.

A partir desse número, o volume de pacientes potencialmente elegíveis para receber o tratamento com Y-90 foi obtido aplicando o fluxograma apresentado pela Figura 10, o que resultou em um número de 308 pacientes tratáveis por radioembolização hepática ou receber MCS. Esse algoritmo pode ser visto em detalhes no modelo fornecido à ANS (incluindo referências). Para a inclusão inicial no modelo, o número de pacientes a iniciar a modelagem foi calculado em 308, aplicável a cada braço da análise (radioembolização hepática e MCS).

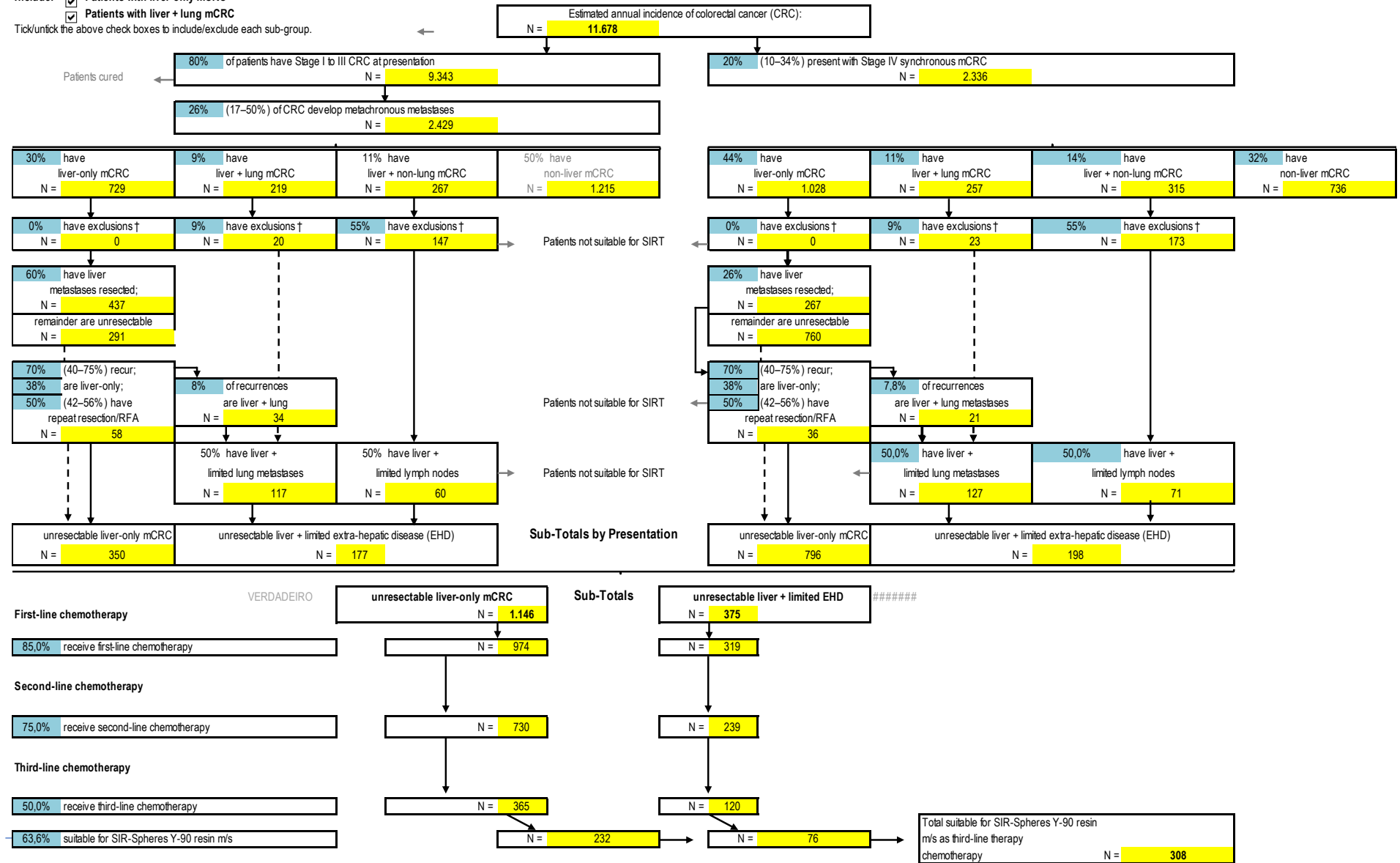
⁹ <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

PTC – Parecer Técnico-Científico: Radioembolização para o CCRm

Figura 9: Algoritmo para estimar a população potencialmente elegível para receber os tratamentos avaliados

Include: ☒ Patients with liver-only mCRC
☒ Patients with liver + lung mCRC

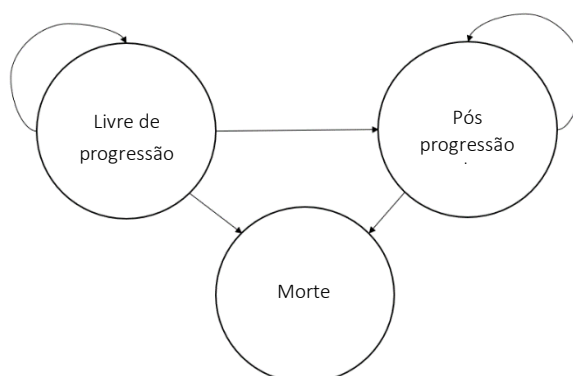
Tick/untick the above check boxes to include/exclude each sub-group.



6.1.3. Aplicando o fluxo de pacientes aos cálculos de custos

Ambos os modelos (CEA e BIM) foram baseados na comparação de pacientes submetidos à radioembolização hepática versus pacientes em uso de MCS, sem cruzamento entre os grupos. A Figura 10 apresenta um modelo tradicional de diagrama para o tratamento do câncer com estados de saúde mutuamente exclusivos, em que os pacientes podem permanecer em seu estado atual de saúde (sem progressão da doença, progressão da doença ou morte); a possibilidade de que um paciente passando do estado "sem progressão" para o estado "pós-progressão" não deva retornar ao estado anterior de saúde, assim como o estado de "morte" é terminal.

Figura 10: Model diagram



Todos os pacientes do grupo radioembolização hepática têm os custos de implantação (Tabela 19) considerados no primeiro ciclo de tratamento.

Este modelo usou períodos diários para representar os ciclos, já que nenhum esquema de quimioterapia foi incluído para gerar períodos definidos. Excluindo os custos relacionados à implantação de microesferas para radioembolização, todos os outros elementos de custos foram distribuídos igualmente entre os dois braços. Todos os custos e resultados são calculados proporcionalmente em função dessa periodicidade diária.

Excluindo os custos de radioembolização hepática, todas as diferenças entre grupos referem-se apenas a diferenças no tempo de permanência em cada estado de saúde. O número de pacientes ao longo do horizonte temporal e o tempo de permanência em cada estado de saúde foram calculados com base no estudo publicado por Bester et al (35). As tabelas completas podem ser vistas no modelo fornecido junto aos documentos submetidos à ANS.

6.2. Análise de Impacto Orçamentário

Como mencionado, o tempo de permanência em cada estado de saúde é um fator fundamental para o desenvolvimento deste modelo. Dados obtidos pelo estudo publicado pelo estudo de Bester et al (35) foram usados para estimar o número de pacientes em cada grupo ao longo do tempo, reproduzindo o comportamento das curvas de sobrevida global apresentadas na Figura 5.

Tabela 21: Proporções de pacientes que permanecem vivos ao longo do tempo, comparando SIRT vs MSC, com base no estudo de Bester et al

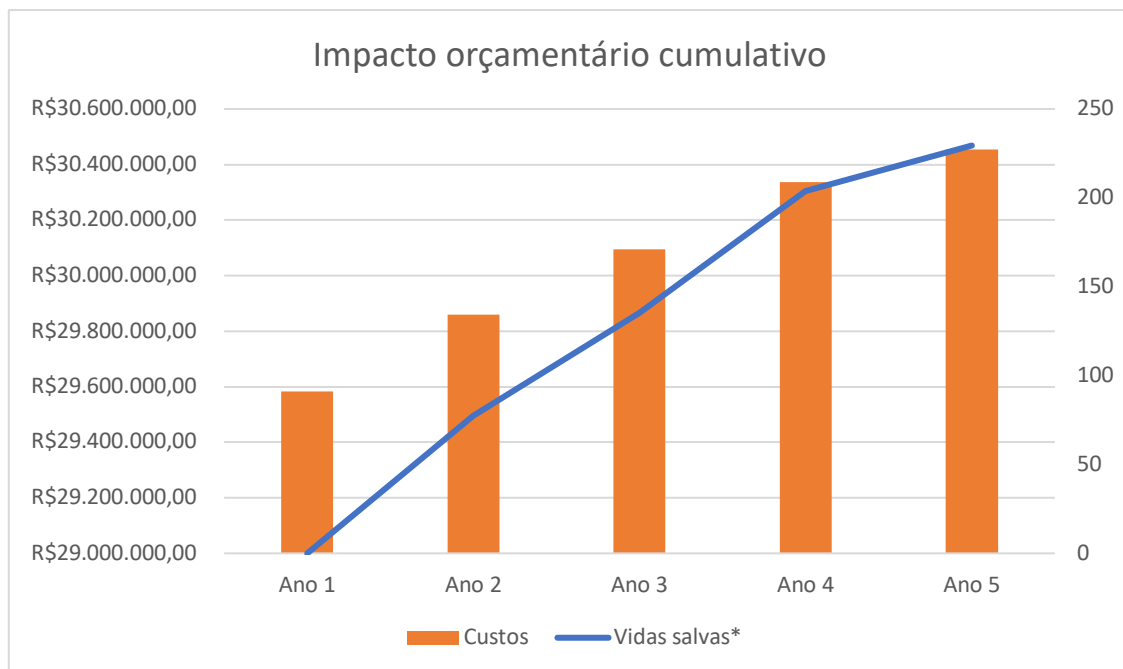
	SIRT	MSC
1 ano	0,53200	0,28100
2 anos	0,31599	0,12733
3 anos	0,21186	0,07213
4 anos	0,15234	0,04584
5 anos	0,11477	0,31132

Fonte: (35), adaptado

A Tabela 21 é apenas um exemplo dos valores calculados. A planilha do modelo econômico apresenta tais dados calculados em bases diárias, o que permite estabelecer, com precisão estatística, as probabilidades de sobrevivência de uma população com CCRm que se enquadra nos critérios de inclusão do tratamento

Utilizando os cálculos de custos primários apresentados no capítulo 6.1 deste PTC e as tabelas de sobrevivência apresentadas no modelo econômico, é possível identificar os custos acumulados ao longo do tempo e produzir a análise de impacto orçamentário da inclusão da radioembolização hepática no tratamento do CCRm irresssecável em pacientes que são refratários ou intolerantes à quimioterapia, quando esta opção é comparada aos melhores cuidados de suporte (Figura 11).

Figura 11: Budget impact for the adoption of SIRT instead MCS for 3rd-line mCCR treatment



O impacto orçamentário estimado para a inclusão da radioembolização hepática com o uso de microesferas para radioembolização no tratamento dos pacientes com metástases hepáticas originadas de câncer colorretal, no cenário da refratariedade ou intolerância a outras alternativas quimioterápicas, é de aproximadamente R\$ 30.5 milhões em 5 anos, na perspectiva das operadoras de planos de saúde privados.

6.2.1. Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade, foram aplicadas alterações nos preços das microesferas para radioembolização, pois este é o principal direcionador do custo incremental. Além disso, excluindo a administração de radioembolização hepática, o modelo prevê que os outros cuidados de saúde sejam oferecidos a ambos os grupos de maneira semelhante.

As tabelas a seguir mostram os resultados dessa análise.

Tabela 22: Impacto orçamentário para a adoção de SIRT em lugar dos cuidados de suporte na 3ª linha de tratamento das metástases hepáticas do CCRm

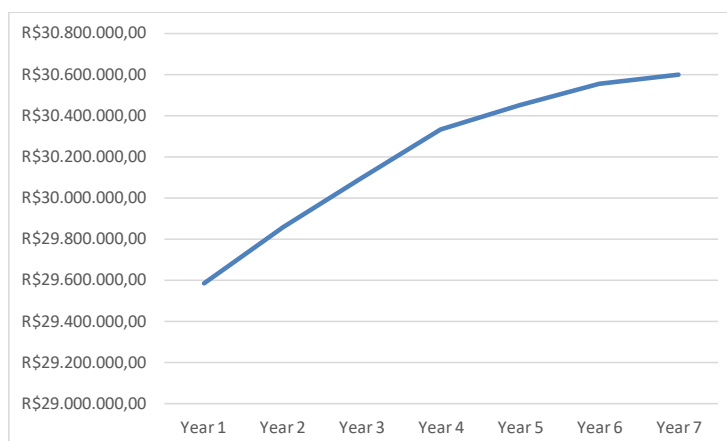
Caso base	Custo Incremental
Ano 1	R\$ 29.581.781,45
Ano 2	R\$ 29.859.128,16
Ano 3	R\$ 30.093.893,14
Ano 4	R\$ 30.337.431,41
Ano 5	R\$ 30.453.321,40

20% aumento no preço das microesferas para radioembolização	Custo Incremental
Ano 1	R\$ 34.688.749,65
Ano 2	R\$ 34.965.157,18
Ano 3	R\$ 35.198.894,16
Ano 4	R\$ 35.557.821,63
Ano 5	R\$ 35.556.294,09

Como complemento à análise de sensibilidade, observou-se que, com o avanço dos anos na modelagem, há uma tendência de os custos incrementais da radioembolização hepática reduzirem a velocidade de crescimento e quase se estabilizarem em torno de R\$ 30,6 milhões a cada ano. Isso se deve à dinâmica da doença e às variações entre o número de pacientes que permanecem vivos ao longo do tempo, que continuaram a crescer nos sete anos, simulados pela mesma planilha e apresentados na Figura 12.

É bem conhecido que as diretrizes brasileiras para análise de impacto orçamentário estabelecem um horizonte de tempo de 5 anos, bem como mudanças demográficas e de custo podem influenciar os resultados de longo prazo, mas uma visão um pouco mais longa dos efeitos da adoção de microesferas para radioembolização para o tratamento de CCRm pode contribuir para uma decisão mais baseada.

Figura 12: Análise de impacto orçamentário da adoção de SIRT em lugar dos MSC, por um período de 7 anos



Um comentário importante é que os valores reembolsados pelos planos de saúde para os cuidados paliativos são relativamente baixos, quando comparados a outros países. Um estudo prospectivo, observacional, e de custos publicado por May e cols. (124) avaliaram 969 pacientes com diagnóstico avançado de câncer internados em cinco hospitais dos EUA de 2007 a 2011, e estimaram um custo de ~ US \$ 7,400 durante 6 dias de internação hospitalar, em média. No Brasil, uma busca na base de dados da ANS mencionada no item 6.1.1 deste PTC para o CID-10 código Z51.5 - Cuidados Paliativos, obteve 4.719 eventos com valor mediano de R \$ 1.635,11 por evento. Esse valor não foi utilizado neste modelo, pois uma análise detalhada dos registros mostrou a inclusão de itens que são, a priori, estranhos aos cuidados paliativos, como 28 eventos de implantes de dispositivos intra-uterinos, 63 eventos de gastroplastias para obesidade mórbida e outros.

6.3. Análise de Custo-Efetividade

Uma análise de custo-efetividade foi desenvolvida para avaliar a comparação entre a radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização versus MCS para pacientes com CCRm hepático dominante e irresssecável que são refratários à quimioterapia ou intolerantes à quimioterapia.

A estrutura básica desta análise segue aquela que foi usada na Análise de Impacto Orçamentário. O HR-QOL foi incorporado ao modelo usando valores de utilidade de uma avaliação econômica recente de tratamentos para CCRm após quimioterapia de primeira linha pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) no Reino Unido (125). Esta abordagem foi tomada como valores de utilidade não estão disponíveis a partir de ensaios clínicos de microesferas para radioembolização em pacientes com CCRm dominante, não ressecável, que são quimioterápicos refratários ou intolerantes à quimioterapia. Um valor de utilidade de 0,75 foi usado para pacientes que não haviam progredido e 0,69 para pacientes cuja doença havia progredido; um decréscimo de utilidade adicional de 0,1 foi incorporado para os 28 dias anteriores à morte, conforme recomendado pelos médicos britânicos.

A relação de custo-efetividade é impulsionada principalmente pelos ganhos de sobrevida obtidos com a radioembolização hepática, na comparação com MSC. Os resultados do modelo demonstram que a sobrevida pode aumentar em 1,35 anos em números absolutos (2,38 anos para radioembolização hepática vs 1,03 para MCS) e 0,74 QALYs (1,43 para radioembolização hepática vs 0,69 para MCS). Custos e QALYs foram descontados em 5% ao ano, taxa recomendada pelas “Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação de tecnologias em saúde” do Ministério da Saúde. (126).

Os resultados dessa análise de custo-efetividade, apresentada como ICER em termos de custo / QALY, são apresentados no Tabela 23.

Tabela 23: Resultados da análise de custo-efetividade da comparação entre SIRT e MSC no tratamento do CCR com metástase hepática em 3ª linha

	Anos de vida	Custos	QALYs	Incremental		ICER
				Custos	QALYs	
SIRT	2,38	R\$ 100.533,18	1,43	R\$ 97.916,84	0,74	R\$ 131.797,37
MCS	1,03	R\$ 2.616,33	0,69			

O ICER para a adoção da radioembolização hepática no tratamento das metástases hepáticas irresssecáveis e refratárias à quimioterapia, em lugar dos melhores cuidados de suporte, é de R\$ 131.797,37 por QALY adicional.

Considerando que o Brasil ainda não está adotando um valor de referência para definir o limiar de ICER, assim como não estabelece o QALY como sendo um desfecho de escolha, apresentamos também o custo incremental por ano de vida ganho (1,35 anos), o que resulta em um ICER de R\$ 72.588,36.

7. Conclusão

Ao longo deste PTC, foi demonstrado que as metástases hepáticas avançadas de câncer colorretal (CCRm) são um grande problema devido à falta de alternativas em pacientes intolerantes ou refratários à quimioterapia, quando a única opção atualmente é o melhor tratamento de suporte.

Os estudos apresentados demonstraram que a radioembolização hepática com o uso de microesferas para radioembolização melhorou a OS em 11,9 meses versus 6,6 meses para MCS, em estudo de Bester et al (35), e em 8,3 meses versus 3,5 meses para MCS no estudo de Seidensticker et al (36). Tais achados são claramente apresentados através da Figura 5 e da Figura 6, com diferenças estatisticamente significativas. As diferenças observadas entre ambos os estudos se devem a diferenças na seleção dos pacientes, pois os volumes tumorais médios eram muito maiores na linha de base no estudo desenvolvido por Seidensticker et al.

Diversos estudos não comparativos apresentados no capítulo 5.3 reforçam que a radioembolização é um procedimento eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com CCRm avançado, quando os mesmos apresentam tumores predominantemente hepáticos e são intolerantes ou refratários à quimioterapia. Para essa população, a radioembolização hepática pode oferecer uma extensão de vida e melhor HR-QoL.

O aumento de custos relacionado ao uso de microesferas para radioembolização não é surpreendente, considerando que o MCS é uma opção de baixo custo. No entanto, o número de anos de vida adicionado pela adoção de radioembolização hepática em lugar do MCS pode ser considerado mais significativo do que o custo incorrido.

Em conclusão, a resposta para a questão formulada no início deste PTC (capítulo 2) é sim para a afirmação de que a radioembolização hepática, em comparação com MCS, pode prolongar o tempo de vida de pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal em estágio avançado, apresentando tumores predominantemente intra-hepáticos, irresssecáveis e que são intolerantes ou refratários à quimioterapia sistêmica.

8. Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov 1;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
2. Kumar R, Jain K, Beeke C, Price TJ, Townsend AR, Padbury R, et al. A population-based study of metastatic colorectal cancer in individuals aged ≥ 80 years: Findings from the South Australian Clinical Registry for Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer*. 2013;119(4):722–8.
3. Kumar R, Price TJ, Beeke C, Jain K, Patel G, Padbury R, et al. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2014;13(2):87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2013.11.008>
4. Lok SW, Wong H li, Kosmider S, Field K, Tie J, Desai J, et al. Translation of clinical trial outcomes to metastatic colorectal cancer patients in community practice. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(4):361–7.
5. Meulenbeld HJ, van Steenberghe LN, Janssen-Heijnen MLG, Lemmens VEPP, Creemers GJ. Significant improvement in survival of patients presenting with metastatic colon cancer in the south of The Netherlands from 1990 to 2004. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1600–4.
6. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* [Internet]. 1999;86(2):158–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10100781>
7. Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):501–6.
8. McMillan DC, McArdle CS. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* [Internet]. 2007 Jul;16(1):3–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740407000242>
9. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* [Internet]. 1979;189(4):496–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/443905%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1397255>
10. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist*. 2012;(17):1225–39.
11. Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* [Internet]. 2009 Jan;4(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149763>
12. Landreau P, Drouillard A, Launoy G, Ortega-Deballon P, Jooste V, Lepage C, et al. Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):82–5.
13. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Br J Cancer* [Internet]. 2006 Apr 14;94(7):982–99. Available from: <http://www.nature.com/articles/6603033>
14. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386–422.
15. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997 Mar;15(3):938–46. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1997.15.3.938>
16. Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal

- metastases: Solutions and controversies. *Surg Oncol*. 2007;16(1):71–83.
17. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2003;9(2):193–200.
18. Nakagawa K, Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Ueda M, et al. The Modified Glasgow Prognostic Score as a Predictor of Survival After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 May 23;21(5):1711–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-013-3342-6>
19. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2005 May;241(5):715–22, discussion 722–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>
20. Petrelli NJ. Perioperative or Adjuvant Therapy for Resectable Colorectal Hepatic Metastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Oct 20;26(30):4862–3. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.18.5868>
21. Chastek B, Kulakodlu M, Valluri S, Seal B. Impact of Metastatic Colorectal Cancer Stage and Number of Treatment Courses on Patient Health Care Costs and Utilization. *Postgrad Med* [Internet]. 2013 Mar 13;125(2):73–82. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3810/pgm.2013.03.2642>
22. Song X, Zhao Z, Barber B, Gregory C, Schutt D, Gao S. Characterizing Medical Care by Disease Phase in Metastatic Colorectal Cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2011 May;7(3S):25s–30s. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2011.000304>
23. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014 Feb 7;106(2):djt371–djt371. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djt371>
24. Zafar SY, Marcello JE, Wheeler JL, Rowe KL, Morse MA, Herndon JE, et al. Longitudinal Patterns of Chemotherapy Use in Metastatic Colorectal Cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2009 Sep;5(5):228–33. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.091010>
25. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer version 1.2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 2]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
26. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers - Version 2.2016 [Internet]. Vol. I, Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016. p. 1–121. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
27. Huppert P, Wenzel T, Wietholtz H. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of Colorectal Cancer Liver Metastases by Irinotecan-Eluting Microspheres in a Salvage Patient Population. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2014 Feb 14;37(1):154–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-013-0632-0>
28. Stutz M, Mamo A, Valenti D, Hausvater A, Cabrera T, Metrakos P, et al. Real-Life Report on Chemoembolization Using DEBIRI for Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2015;2015:1–6. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/grp/2015/715102/>
29. Foubert F, Matysiak-Budnik T, Touchefeu Y. Options for metastatic colorectal cancer beyond the second line of treatment. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014 Feb;46(2):105–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865813002430>
30. NICE - UK National Institute for Health and Care Excellence. Selective Internal Radiation Therapy for non-resectable colorectal metastases in the liver. 2011;(May 2013):1–8.
31. CNEDiMTS H/. SIR-Spheres dans les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique - Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des

- Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé [Internet]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2023879/fr/sir-spheres
32. MSAC - Medical Services Advisory Committee. 1242 - yttrium-90 microsphere radioembolisation to embolise the microvasculature of hepatic primary and secondary cancers - Australian Government Department of Health [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1242-public>
33. Asensio del Barrio, C., Carmona Alférez, R., Sarria Santamera, A., Fernández Ramos A. Efectividad terapéutica y seguridad de la radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90 en tumores hepáticos: Revisión sistemática y Meta-análisis. IPE 2016/74. Ipe 2016/74 [Internet]. 2016; Available from: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=01/12/2016-c47efc2c7f>
34. Hendlisz A, Eynde M Van den, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or With Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Aug 10;28(23):3687–94. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.28.5643>
35. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: Comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol [Internet]. 2012;23(1):96–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2011.09.028>
36. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(5):1066–73.
37. NHS England. Selective internal radiation therapy for chemotherapy refractory intolerant metastatic colorectal cancer (NHS England Reference: 170102P) [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/selective-internal-radiation-therapy-for-chemotherapy-refractory-intolerant-metastatic-colorectal-cancer/>
38. Abdel-Rahman O, Cheung WY. Integrating Systemic Therapies into the Multimodality Treatment of Resectable Colorectal Liver Metastases. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2018 Jun 21;2018(6A):1–4. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2018/4326082/>
39. American Cancer Society. Colorectal Cancer [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 2]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>
40. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. 2019;21(1):46–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02002-w>
41. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Kamata H. Hematogenous metastatic patterns of curatively resected colon cancer were different from those of stage IV and autopsy cases. Jpn J Clin Oncol. 2013;43(4):444–7.
42. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. Surg Clin North Am [Internet]. 2010 Aug;90(4):643–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610910000526>
43. Miller JC, Blaszkowsky LS, Kalva SP. Selective Internal Radiation Therapy—Tackling the Tumor, Sparing the Organ. Oncol Hematol Rev [Internet]. 2015;04(01):68. Available from: <http://www.touchoncology.com/articles/selective-internal-radiation-therapy-tackling-tumor-sparing-organ>
44. Mekenkamp LJM, Koopman M, Teerenstra S, Van Krieken JHJM, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. Br J Cancer [Internet]. 2010;103(2):159–64.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605737>

45. Slessor AAP, Georgiou P, Brown G, Mudan S, Goldin R, Tekkis P. The tumour biology of synchronous and metachronous colorectal liver metastases: A systematic review. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(4):457–70.
46. Oh SY, Kim DY, Suh KW. Oncologic outcomes following metastasectomy in colorectal cancer patients developing distant metastases after initial treatment. *Ann Surg Treat Res*. 2015;88(5):253.
47. Kennecke H, Yu J, Gill S, Cheung WY, Blanke CD, Speers C, et al. Effect of M1a and M1b Category in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2014;19(7):720–6.
48. van der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457–65.
49. Tan KK, Lopes GDL, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? a review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(4):642–8.
50. Laporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93(4):465–74.
51. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254–9.
52. Roth ES, Fetzer DT, Barron BJ, Joseph UA, Gayed IW, Wan DQ. Does colon cancer ever metastasize to bone first? A temporal analysis of colorectal cancer progression. *BMC Cancer*. 2009;9:1–6.
53. Fearon ER. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2011 Feb 28;6(1):479–507. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-011110-130235>
54. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. 2016; Available from: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/colorectal-cancer-facts-figures>
55. Anticancer Fund. Colorectal Cancer: a guide for patients [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 2]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/15729/270768/file/ESMO-ACF-EN-Colorectal-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>
56. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2014 Apr;383(9927):1490–502. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613616499>
57. Tsoi KKF, Pau CYY, Wu WKK, Chan FKL, Griffiths S, Sung JJY. Cigarette Smoking and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009;7(6):682-688.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.02.016>
58. van der Pool AEM, Damhuis RA, Ijzermans JNM, de Wilt JHW, Eggermont AMM, Kranse R, et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: A population-based series. *Color Dis*. 2012;14(1):56–61.
59. Saif MW. Secondary hepatic resection as a therapeutic goal in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Aug 21;15(31):3855–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701965>
60. Sclafani F, Incarbone M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, Aloisio M, et al. The role of hepatic metastases and pulmonary tumor burden in predicting survival after complete pulmonary resection for colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Jan;145(1):97–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522312009440>

61. Meriggi F. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2013;5(5):138. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v5/i5/138.htm>
62. Abbas S, Lam V, Hollands M. Ten-Year Survival after Liver Resection for Colorectal Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis. *ISRN Oncol* [Internet]. 2011;2011:1–11. Available from: <https://www.hindawi.com/archive/2011/763245/>
63. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Aug;27(22):3677–83. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.20.5278>
64. Taylor A, Primrose, Langeberg W, Kelsh, Mowat F, Alexander D, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Nov;4:283. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3496330&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
65. Hendlisz A, Van Den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannootte J, et al. Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or With Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Aug 10;28(23):3687–94. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.28.5643>
66. Husson O, Thong MSY, Mols F, Smilde TJ, Creemers G-J, van de Poll-Franse L V. Information Provision and Patient Reported Outcomes in Patients with Metastasized Colorectal Cancer: Results from the PROFILES Registry. *J Palliat Med* [Internet]. 2013 Mar;16(3):281–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2012.0430>
67. Buetto LS, Zago MMF. Meanings of quality of life held by patients with colorectal cancer in the context of chemotherapy. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2015 Jul 3;23(3):427–34. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692015000300427&lng=en&tling=en
68. Bennett L, Zhao Z, Barber B, Zhou X, Peeters M, Zhang J, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 11;105(10):1495–502. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc2011409>
69. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. *Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D*. 2014. 1–196 p.
70. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015 Sep 1;1(6):778. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.2378>
71. Grothey A, Cutsem E Van, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2013 Jan;381(9863):303–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361261900X>
72. Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, et al. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2011 Feb;26(2):173–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-010-1112-5>
73. Mayrbäurl B, Giesinger JM, Burgstaller S, Piringer G, Holzner B, Thaler J. Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016 Feb 1;24(2):667–

74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-015-2828-0>
74. Färkkilä N, Torvinen S, Sintonen H, Saarto T, Järvinen H, Hänninen J, et al. Costs of colorectal cancer in different states of the disease. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2015 Apr 21;54(4):454–62. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2014.985797>
75. Hanly P, Maguire R, Hyland P, Sharp L. Examining the role of subjective and objective burden in carer health-related quality of life: the case of colorectal cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 Jul 12;23(7):1941–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-014-2551-2>
76. Hanly P, Céilleachair AÓ, Skally M, O’Leary E, Kapur K, Fitzpatrick P, et al. How much does it cost to care for survivors of colorectal cancer? Caregiver’s time, travel and out-of-pocket costs. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013 Sep 7;21(9):2583–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-013-1834-3>
77. Van Houtven CH, Ramsey SD, Hornbrook MC, Atienza AA, van Ryn M. Economic Burden for Informal Caregivers of Lung and Colorectal Cancer Patients. *Oncologist* [Internet]. 2010 Aug 1;15(8):883–93. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2010-0005>
78. Mittmann N, Liu N, Porter JM, Isogai PK, Saskin R, Cheung MC, et al. End-of-life home care utilization and costs in patients with advanced colorectal cancer. *J community Support Oncol* [Internet]. 2014 Mar;12(3):92–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971414>
79. Tilson L, Sharp L, Usher C, Walsh C, S W, O’Ceilleachair A, et al. Cost of care for colorectal cancer in Ireland: a health care payer perspective. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2012 Aug 3;13(4):511–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-011-0325-z>
80. Paramore LC, Thomas SK, Knopf KB, Cragin LS, Fraeman KH. Estimating Costs of Care for Patients with Newly Diagnosed Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2006 May;6(1):52–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002811702432>
81. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Feb 15;136(4):E136–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29105>
82. DATASUS. Procedimentos ambulatoriais / Procedimentos hospitalares do SUS [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 13]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
83. Portal Brasileiro de Dados Abertos - ANS. Procedimentos Hospitalares por UF [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <http://dados.gov.br/dataset/procedimentos-hospitalares-por-uf>
84. Garden OJ. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* [Internet]. 2006 Aug 1;55(suppl_3):iii1–8. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2006.098053>
85. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii1–9. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdu260>
86. Hui D, De La Cruz M, Mori M, Parsons HA, Kwon JH, Torres-Vigil I, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013 Mar 31;21(3):659–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-012-1564-y>

87. Zafar S, Currow D, Daugherty C, Abernethy A. Standards for palliative care delivery in oncology settings. *Cancer J* [Internet]. 2010;16(5):436–43. Available from: <http://myaccess.library.utoronto.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=104936434&site=ehost-live>
88. Ribeiro SZ da SR, Vidal SA, Oliveira AG De, Silva MIC, Vicente CD, Lopes LGF. Custos e Qualidade de Vida de Pacientes em Cuidados Paliativos. 2018;12(6):1688–95.
89. Sirtex Medical Limited. SIR-Spheres® Y-90 resin microspheres. 2017;57(3):3–5.
90. Maani E V, Maani C V. Radiation Therapy: Definition / Introduction [Internet]. StatPearls Publishing. 2019 [cited 2019 Feb 8]. p. 2018–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537036/?report=printable>
91. Bilbao JI, De Martino A, De Luis E, Díaz-Dorransoro L, Alonso-Burgos A, Martínez De La Cuesta A, et al. Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: Histological findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(4):727–36.
92. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JI, Coldwell DM, Flamen P, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology*. 2017;66(3):969–82.
93. TORRES OJM, MARQUES MC, SANTOS FN, FARIAS IC de, COUTINHO AK, OLIVEIRA CVC de, et al. BRAZILIAN CONSENSUS FOR MULTIMODAL TREATMENT OF COLORECTAL LIVER METASTASES. MODULE 3: CONTROVERSIES AND UNRESECTABLE METASTASES. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)* [Internet]. 2016 Sep;29(3):173–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202016000300173&lng=en&tng=en
94. Ministério da Saúde do Brasil. Resolução n. 41 de 31/10/2018 - Cuidados Paliativos [Internet]. Vol. Seção 1, Diário Oficial da União. Brasília / DF; 2001. p. 276. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/23/RESOLUCAO-N41.pdf>
95. Jakobs TF, Hoffmann R-T, Dehm K, Trumm C, Stemmler H-J, Tatsch K, et al. Hepatic Yttrium-90 Radioembolization of Chemotherapy-refractory Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2008 Aug;19(8):1187–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044308005071>
96. Soydal C, Kucuk ON, Gecim EI, Bilgic S, Elhan AH. The prognostic value of quantitative parameters of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of response to internal radiation therapy with yttrium-90 in patients with liver metastases of colorectal cancer. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2013 May;34(5):501–6. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006231-201305000-00013>
97. Schonewolf CA, Patel B, Gensure RH, Narra V, Haffty BG, Noshier JL, et al. Patterns of Failure in Colorectal Patients With Liver Metastases After Yttrium-90 Radioembolization. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jun;37(3):234–40. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000421-201406000-00004>
98. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H, et al. The role of early 18F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after 90Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2012 Sep 30;39(9):1391–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-012-2149-1>
99. Martin LK, Cucci A, Wei L, Rose J, Blazer M, Schmidt C, et al. Yttrium-90 Radioembolization as Salvage Therapy for Colorectal Cancer With Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2012 Sep;11(3):195–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153300281100171X>
100. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell DM, Drooz A, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable

- colorectal liver metastases selected as candidates for 90 Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(2):134–42.
101. Kennedy AS, Ball DS, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell D, Drooz A, et al. Safety and Efficacy of Radioembolization in Elderly (≥ 70 Years) and Younger Patients With Unresectable Liver-Dominant Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2016 Jun;15(2):141-151.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002815001115>
102. Nace GW, Steel JL, Amesur N, Zajko A, Nastasi BE, Joyce J, et al. Yttrium-90 Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Single Institution Experience. *Int J Surg Oncol* [Internet]. 2011;2011:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijso/2011/571261/>
103. Golfieri R, Mosconi C, Giampalma E, Cappelli A, Galaverni MC, Pettinato C, et al. Selective transarterial radioembolisation of unresectable liver-dominant colorectal cancer refractory to chemotherapy. *Radiol Med* [Internet]. 2015 Aug 13;120(8):767–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11547-015-0504-6>
104. Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Morris DL, Bester L. Is Yttrium-90 Radioembolization a Viable Treatment Option for Unresectable, Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases? A Large Single-Center Experience of 302 Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Mar 17;22(3):794–802. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-014-4164-x>
105. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, Shady W, Gonen M, Pandit-Taskar N, et al. Radioembolization as a Salvage Therapy for Heavily Pretreated Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors That Affect Outcomes. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2015 Dec;14(4):296–305. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002815000754>
106. Maleux G, Deroose C, Laenen A, Verslype C, Heye S, Haustermans K, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of chemorefractory colorectal liver metastases: Technical results, clinical outcome and factors potentially influencing survival. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2016 Apr 2;55(4):486–95. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2015.1101151>
107. Lahti SJ, Xing M, Zhang D, Lee JJ, Magnetta MJ, Kim HS. KRAS Status as an Independent Prognostic Factor for Survival after Yttrium-90 Radioembolization Therapy for Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2015 Aug;26(8):1102–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044315005436>
108. Sabet A, Meyer C, Aouf A, Sabet A, Ghamari S, Pieper CC, et al. Early post-treatment FDG PET predicts survival after 90Y microsphere radioembolization in liver-dominant metastatic colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2015 Mar 29;42(3):370–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2935-z>
109. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Jul 13;103(3):324–31. Available from: <http://www.nature.com/articles/6605770>
110. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE, Loehr SP, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: Modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Jun;65(2):412–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301606000939>
111. Kalva SP, Rana RS, Liu R, Rachamreddy N, Dave B, Sharma A, et al. Yttrium-90 Radioembolization as Salvage Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jun;40(3):288–93. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-201706000-00013>
112. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, et al.

- Validation of Several SUV-Based Parameters Derived from 18F-FDG PET for Prediction of Survival After SIRT of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2013 Aug 1;54(8):1202–8. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.112.116426>
113. Sofocleous CT, Garcia AR, Pandit-Taskar N, Do KG, Brody LA, Petre EN, et al. Phase I Trial of Selective Internal Radiation Therapy for Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases Progressing After Hepatic Arterial Pump and Systemic Chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2014 Mar;13(1):27–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002813001266>
114. Moir JAG, Burns J, Barnes J, Colgan F, White SA, Littler P, et al. Selective internal radiation therapy for liver malignancies. *Br J Surg* [Internet]. 2015 Nov;102(12):1533–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.9924>
115. Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, Stemmler HJ, Trumm C, Tatsch K, et al. Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver disease—Is it feasible? *Eur J Radiol* [Internet]. 2010 Apr;74(1):199–205. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X09000813>
116. Whitney R, Tatum C, Hahl M, Ellis S, Scoggins CR, McMasters K, et al. Safety of Hepatic Resection in Metastatic Disease to the Liver After Yttrium-90 Therapy. *J Surg Res* [Internet]. 2011 Apr;166(2):236–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022480409002790>
117. Henry LR, Hostetter RB, Ressler B, Bowser I, Yan M, Vaghefi H, et al. Liver Resection for Metastatic Disease After Y90 Radioembolization: A Case Series with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Feb 5;22(2):467–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-014-4012-z>
118. Schon M, Pardo F, Sangro B. The Post-SIR-Spheres Surgery Study (P4S): Influence of prior chemotherapy on survival following hepatic resection in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). In: 11th European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA) Congress. Manchester/UK; 2015.
119. Justinger C, Kouladouros K, Gärtner D, Tatsch K, Reimer P, Rüdiger T, et al. Liver resection after selective internal radiotherapy (SIRT): Proof of concept, initial survival, and safety. *J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Aug;112(4):436–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.24000>
120. Conroy T, Hebbar M, Bennouna J, Ducreux M, Ychou M, Llédó G, et al. Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Jan 17;102(1):59–67. Available from: <http://www.nature.com/articles/6605442>
121. Vidnes TK, Wahl AK, Andersen MH. Patient experiences following liver transplantation due to liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. 2013 Jun;17(3):269–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1462388912000701>
122. Pennington B, Akehurst R, Wasan H, Sangro B, Kennedy AS, Sennfält K, et al. Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in treating patients with inoperable colorectal liver metastases in the UK. *J Med Econ* [Internet]. 2015;18(10):797–804. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2015.1047779>
123. Portal Brasileiro de Dados Abertos - ANS. Procedimentos Ambulatoriais por UF [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <http://dados.gov.br/dataset/procedimentos-ambulatoriais-por-uf>
124. May P, Garrido MM, Cassel JB, Kelley AS, Meier DE, Normand C, et al. Prospective cohort

- study of hospital palliative care teams for inpatients with advanced cancer: Earlier consultation is associated with larger cost-saving effect. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2745–52.
125. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(14):1–144.
126. Brasil - Ministério da Saúde - SCTIE/DCT. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde - 2a edição [Internet]. Brasília/DF; 2014. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf

9. Apêndice 2: Aplicação da radioembolização hepática

9.1. Seleção de pacientes

A seleção adequada dos pacientes é fundamental para maximizar o benefício e minimizar os efeitos colaterais do procedimento de radioembolização hepática; essa técnica deve ser usada em pacientes com câncer de fígado irresssecáveis com:

- Doença exclusiva ou predominantemente intra-hepática;
- Escore de 0 a 2 na classificação *Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]/World Health Organisation [WHO] Performance Status*;
- Expectativa de vida superior a 3 meses
- Funções hepáticas adequadas (bilirrubinas <34µmol/L ou 2.0mg/dL)

Uma investigação inicial é conduzida para fornecer informações essenciais sobre o bem-estar do paciente, o status do fígado, bem como a extensão e a localização da doença, que são usadas para avaliar a adequação do paciente ao tratamento. Uma vez identificado como um potencial candidato para a radioembolização hepática pela equipe multidisciplinar, os pacientes são convidados para uma avaliação mais aprofundada, que inclui um angiograma hepático e uma tomografia computadorizada de emissão de fótons (SPECT) de albumina humana macroagregada de tecnécio-99m (^{99m}Tc-MAA).

A avaliação angiográfica completa da vasculatura do fígado é realizada para detectar e ocluir quaisquer vasos que possam transportar microesferas do fígado para o estômago, duodeno ou vesícula biliar e para planejar a subsequente administração de microesferas para radioembolização. Durante esta arteriografia, a ponta do cateter é colocada na mesma posição onde as microesferas serão entregues, e o ^{99m}Tc-MAA é administrado na artéria hepática como um marcador para determinar a extensão do desvio arteriovenoso. para os pulmões e confirmar a ausência de fluxo gástrico e duodenal.

Uma vez que a extensão do desvio extra-hepático tenha sido avaliada e o paciente considerado aceitável para o tratamento, as microesferas para radioembolização serão administradas em uma visita subsequente. No entanto, alguns pacientes podem ter vasculatura que impedirá a colocação precisa e confiável do cateter e, portanto, impedir a colocação segura das microesferas. A quantidade de desvio ao pulmão pode alterar a atividade que pode ser implantada com segurança, proporcional ao risco aceitável de pneumonite por radiação. Em tais casos, a decisão de não tratar pacientes pode ser tomada.

Uma tomografia computadorizada e / ou uma ressonância magnética contrastada do fígado devem ser conduzidas em paralelo para avaliar o volume tumoral e não tumoral, a permeabilidade da veia porta e a extensão da doença extra-hepática.

Essas avaliações são essenciais para confirmar a adequação dos pacientes para o tratamento e preparar o fígado para a SIRT. Eles também garantem a aplicação ótima e segura das microesferas para radioembolização nos tumores do fígado, limitando o impacto da radioembolização no tecido saudável. Além disso, este processo permite o cálculo da atividade apropriada das microesferas para radioembolização que precisam ser administradas.

9.2. Recomendações de cuidados peri-procedurais

Um inibidor da bomba de prótons (p.ex., omeprazol ou pantoprazol) ou um bloqueador H2 (p.ex., ranitidina) deve ser iniciado 1 semana antes do tratamento) e continuado durante 4 semanas

após. Embora o radiologista intervencionista deva assegurar que as microesferas para radioembolização não entrem no trato gastrointestinal, a radiação de tumores de grande volume no lobo esquerdo do fígado sobrejacente ao estômago pode ser suficiente para irritar o estômago e causar gastrite e ulceração.

Como resultado da lesão por radiação e efeito embólico das microesferas para radioembolização na neo-vasculatura do tumor, podem ocorrer febre, mal-estar e letargia. Desde que o paciente não seja diabético - e os esteroides orais não sejam contraindicados - recomenda-se uma dose de corticosteroides orais (por exemplo, metilprednisolona ou dexametasona).

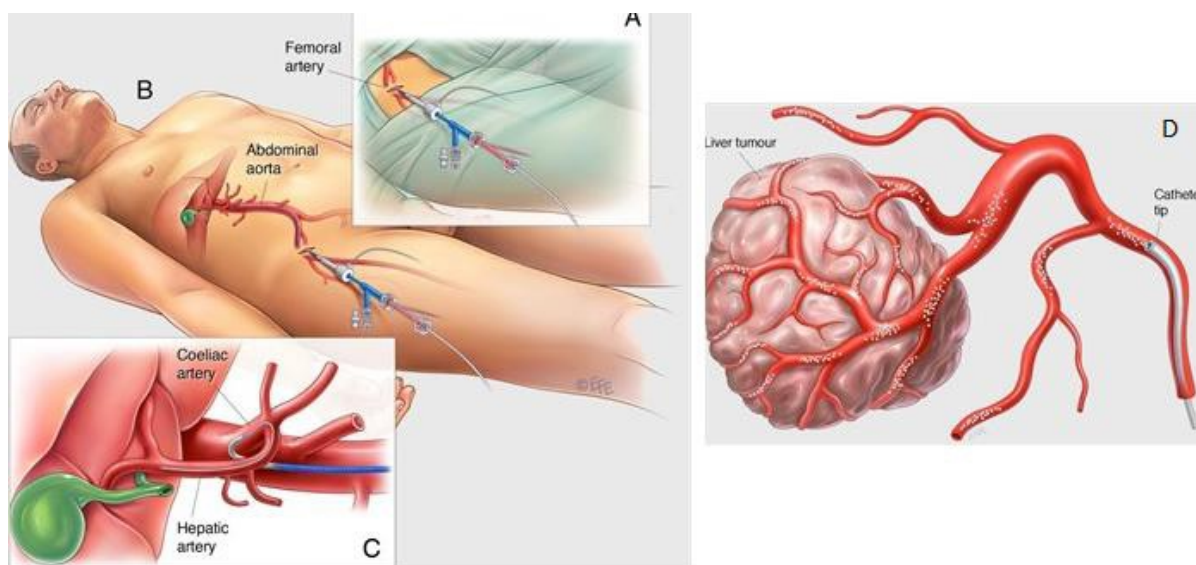
Analgesia oral pode ser necessária por uma semana após o tratamento, para aliviar a dor da lesão por radiação e o efeito embólico das microesferas para radioembolização e dor capsular do fígado por edema tumoral.

O uso de profilaxia antibiótica empírica não é rotineiramente recomendado e deve ser baseado na avaliação do risco de infecção individual de cada paciente.

9.3.Administração das microesferas para radioembolização

Para aqueles pacientes considerados adequados para o tratamento, as microesferas para radioembolização são administradas por um radiologista intervencionista especialmente treinado, sob anestesia local. Como mostrado na Figura 12, o radiologista faz uma pequena incisão na artéria femoral próxima à virilha (A). Um microcateter é então guiado através da artéria femoral para um sítio pré-especificado na artéria hepática (identificado como parte do planejamento pré-tratamento) (B). As microesferas para radioembolização são administradas através deste cateter (C), de onde elas viajam diretamente para a microvasculatura do tumor (D).

Figura 13: Administração das microesferas para radioembolização



Os procedimentos de avaliação (item 9.1) e administração normalmente levam de 60 a 120 minutos cada. Tradicionalmente, o processamento e a administração seriam agendados como compromissos separados; no entanto, a prática pode evoluir com maior experiência para um único compromisso para ambos os procedimentos no futuro. A administração é realizada de forma lenta e deliberada, a uma taxa não superior a 5mL / minuto, para otimizar a cobertura

tumoral, mesmo em pacientes com doença intra-hepática extensa. Durante o procedimento, o radiologista deve verificar periodicamente a posição do microcateter para garantir que ele permaneça corretamente localizado e confirmar que o sangue está fluindo para frente sem estase. Quando o procedimento estiver concluído, o microcateter será removido e o paciente retornará à enfermaria para observação antes da alta. Alguns pacientes podem receber alta no dia do procedimento (hospital-dia), enquanto outros podem ficar durante a noite (internação) para posterior observação. Recomenda-se que, no prazo de 24 horas após a administração, um exame de imagem (p.ex., tomografia por emissão de fóton único) seja realizado para confirmar o correto posicionamento das microesferas para radioembolização.