

ADENOCARCINOMA COLORRETAL

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

ADENOCARCINOMA COLORRETAL

Doença inicial

PAULO MARCELO GEHM HOFF
IGNEZ BRAGHIROLI



Estadiamento

Doença localizada
ressecada, RO ou R1

Estadio I

Estadio II

Estadio III

Tratamento adjuvante
em pacientes com mais
de 70 anos

Com instabilidade de microssatélite (MSI-H)

De risco habitual

De alto risco

Estadiamento de acordo com a AJCC 7ª edição

T - Tumor primário

Tx	Tumor primário não pode ser acessado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invasão da lamina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor atravessa a muscular própria atingindo tecidos pericólicos
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral**
T4b	Tumor invade diretamente órgãos adjacentes ou esta aderido a eles***

* Incluindo células tumorais intraepiteliais ou intramucosas sem extensão através da muscular da mucosa para a submucosa.

** Invasão de outros órgãos ou segmentos do colon em tumores T4 são resultados de extensão direta através da serosa.

*** Tumores aderidos a outros órgãos são classificados como T4b. Entretanto na ausência microscópica de tumor no local de adesão, a classificação deve ser pT1-4a de acordo com a profundidade de invasão.

Estadiamento de acordo com a AJCC 7ª edição

N - Linfonodos**Nx** Linfonodos regionais não podem ser avaliados**NO** Ausência de metástases em linfonodos regionais**N1** Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais**N1a** Metástase em 1 linfonodos regional**N1b** Metástase em 2 a 3 linfonodos regionais**N1c** Depósito(s) tumoral(is) na subserosa mesentérica ou em tecidos pericólicos ou perirretais não peritonizados sem a presença de metástases linfonodais**N2** Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais**N2a** Metástase em 4 a 6 linfonodos regionais**N2b** Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais

Estadiamento de acordo com a AJCC 7ª edição

M - Metastases à distância

M0 Ausência de metástases à distância

M1

Presença de metástase a distância

M1a Metástase confinada a um órgão ou sítio de metástase (ex. fígado, pulmão, ovário, linfonodo não regional)

M1b Metástases em mais de um órgão ou sítio de metástase ou peritônio

Estadiamento de acordo com a AJCC 7ª edição

Estadio 0	Tis	NO	MO
Estadio I	T1	NO	MO
	T2	NO	MO
Estadio II A	T3	NO	MO
Estadio II B	T4a	NO	MO
Estadio II C	T4b	NO	MO
Estadio III A	T1-2	N1/N1c	MO
	T1	N2a	MO
Estadio III B	T3-T4a	N1/N1c	MO
	T2-T3	N2a	MO
	T1-T2	N2b	MO
Estadio III C	T4a	N2a	MO
	T3-T4a	N2b	MO
	T4b	N1-N2	MO
Estadio IV A	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estadio IV B	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Doença localizada ressecada, RO ou R1

Estadio I

Não recomendado tratamento adjuvante

Seguimento Repetir colonoscopia em 1 ano e depois a cada 3-5 anos, exceto se achado de pólipos, quando a colonoscopia deve ser repetida em 1 ano. (NE1 GRA)

Referência: CA Cancer J Clin. 2006 May-Jun;56(3):160-7; quiz 185-6.
Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer.
Rex DK1, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmgang C, Thorson AG, Winawer SJ.

Estadio II com instabilidade de microssatélite (MSI-H)

Não recomendado tratamento adjuvante

Seguimento Exame clínico a cada 3-6 meses por 2 anos e a cada 6-12 meses até 5 anos. Exames de imagem e CEA a cada 6-12 meses. (NE5 GRB)

Para pacientes com Lynch, as colonoscopias devem ser anuais.

Considerar avaliação por geneticista

Referência: CA Cancer J Clin. 2006 May-Jun;56(3):160-7; quiz 185-6.
Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer.
Rex DK1, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmgang C, Thorson AG, Winawer SJ.

Estadio II de risco habitual

Observação clínica. (NE1 GRB)

Exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Exames de imagem a cada 6 meses por 2 anos e anualmente até 5 anos. CEA a cada visita médica. (NE1 GRB)

Seguimento

Repetir colonoscopia em 1 ano e depois a cada 3-5 anos, exceto se achado de polipo, quando a colonoscopia deve ser repetida em 1 ano. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: Não há evidência baseada em estudo de fase III randomizado que indique o benefício da adjuvância para pacientes em estágio II de risco habitual. O estudo QUASAR (PMID18083404) randomizou 3238 pacientes com câncer de colon e reto em estágio II (91%) e III (8%) para receber esquema com 5-FU/LV ou observação. Para pacientes com estágio II, o tratamento conferiu redução de 22% no risco de recorrência de doença e 18% na mortalidade, que se traduz em um benefício absoluto de sobrevivência em 5 anos de 3,6%. Entretanto, mais de 60% dos pacientes tiveram menos de 12 linfonodos analisados, o que significa que poderiam ser pacientes de maior risco. Estes achados são semelhantes aos descritos pelo ACCENT (PMID19124803) que avaliou dados individuais de quase 6.900 pacientes com estágio II. Desta forma, a quimioterapia não pode ser recomendada como padrão para todos os pacientes com estágio II. A decisão deve ser individualizada e discutida com cada paciente.

Estadio II de alto risco*

Quimioterapia
adjuvante a base
de fluoropirimidina
(NE2 GRB)

Leucovorin 500 mg/m² em 2 horas + 5-FU 500 mg/m² bolus, 1 hora após início do leucovorin, repetido semanalmente x 6 semanas a cada 8 semanas (3-4 ciclos)¹

Leucovorin 400 mg/m² no D1 seguido de 5-FU 400 mg/m² bolus e então 1.200 mg/m² por 2 dias (total 2.400 mg/m² em 46-48 horas) em infusão contínua, repetido a cada 2 semanas (12 ciclos)²

Leucovorin 25 mg/m² no D1 seguido de 5-FU 370 mg/m² bolus uma vez por semana por 30 semanas³

Leucovorin 20 mg/m² seguido de 5-FU 425 mg/m² nos dias D1-5, a cada 4 semanas (6 ciclos)⁴

Capecitabina 1.250 mg/m² duas vezes ao dia do D1-14 a cada 3 semanas por 24 semanas (8 ciclos)⁵

Para pacientes isolados considerados de muito alto risco, pode ser considerada a adição de oxaliplatina ao esquema de fluoropirimidina.
(NE5 GRC)

Observação clínica.

* Considerados de alto risco os pacientes com os seguintes fatores de pior prognóstico: tumores T4 (estadio IIB/IIC); histologia pouco diferenciada, invasão linfovascular e/ou perineural, presença de obstrução ou perfuração intestinal, margens positivas ou indeterminadas e amostragem inadequada de linfonodos (< 12 linfonodos dissecados).

Estadio II de alto risco*

Seguimento

Exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Exames de imagem a cada 6 meses por 2 anos e anualmente até 5 anos. CEA a cada visita medica. (NE1 GRB)

Repetir colonoscopia em 1 ano e depois a cada 3-5 anos, exceto se achado de pólipos, quando a colonoscopia deve ser repetida em 1 ano. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: O estudo fase III MOSAIC que investigou o tratamento adjuvante com 5-FU/LV versus FOLFOX para pacientes com câncer de colon estadio II e III não mostrou benefício em sobrevivência para a população com estadio II, mesmo quando selecionados aqueles de maior risco (Tumores T4, presença de perfuração, obstrução intestinal, tumores pouco diferenciados, invasão venosa ou menos de 10 linfonodos dissecados) (PMID: 26527776). Em consenso de especialistas se definiu que o benefício encontrado para pacientes com estadio III poderia ser considerado para tratamento de pacientes com estadio II, particularmente os de alto risco. (PMID: 15199089) A participação em estudos clínicos deve ser estimulada.

1. Intergroup 0089. JCO 2005;23:8671-8678
2. J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3732-8.
3. Ann Oncol. 2000 Aug;11(8):947-55.
4. J Clin Oncol. 1997 Jan;15(1):246-50.
5. NEJM 2005; 352:2696-2704
6. NEJM 2004; 350:2343-2351
7. JCO 2007;25:2198-2204
8. JCO 2011;29:1465-1471

Estadio III

Quimioterapia adjuvante a base de fluoropirimidina adicionado à oxaliplatina (NE1 GRA)

mFOLFOX6: oxaliplatina 85 mg/m² no D1, leucovorin 400 mg/m² no D1 seguido de 5-FU 400 mg/m² bolus e então 1.200 mg/m² por 2 dias (total 2.400 mg/m² em 46-48 horas) em infusão contínua, repetido a cada 2 semana (12 ciclos)¹

FLOX: leucovorin 500 mg/m² em 2 horas + 5-FU 500 mg/m² bolus, 1 hora após início do leucovorin, repetido semanalmente x 6 semanas a cada 8 semanas adicionado de oxaliplatina 85 mg/m² nas semanas 1.3 e 5 (3 ciclos)²

CAPOX: oxaliplatina 130 mg/m² no D1 e capecitabina 1.000 mg/m² duas vezes ao dia do D1-14 a cada 3 semanas por 24 semanas (8 ciclos)³

Seguimento (após quimioterapia adjuvante)

Exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Exames de imagem a cada 6 meses por 2 anos e anualmente até 5 anos. CEA a cada visita medica. (NE1 GRB)

Repetir colonoscopia em 1 ano e depois a cada 3-5 anos, exceto se achado de pólipos, quando a colonoscopia deve ser repetida em 1 ano. (NE1 GRA)

1. NEJM 2004; 350:2343-2351. | 2. JCO 2007;25:2198-2204. | 3. JCO 2011;29:1465-1471

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: Estudo fase III MOSAIC, com seguimento mediano de 9.5 anos, mostrou ganho absoluto de aproximadamente 8.1% em sobrevida global aos 10 anos para pacientes com estadio III tratados com FOLFOX 4 versus 5-FU/LV (Sobrevida mediana de 67% versus 59% ; HR 0.80, p = 0.016). (JCO November 2, 2015 JCO.2015.63.4238) Resultados semelhantes foram descritos para o uso de XELOX comparado a 5-FU/LV em pacientes com estadio III, após 7 anos de seguimento a sobrevida foi superior no grupo que recebeu oxaliplatina (73% versus 67% - HR, 0.83; 95% CI, 0.70 to 0.99; P = .04) (J Clin Oncol. 2015;33(32):3733.)

Tratamento adjuvante em pacientes com mais de 70 anos

O benefício das fluoropirimidinas em pacientes com mais de 70 anos e performance status ≤ 2 com câncer de cólon estadio II e III parece semelhante ao das outras faixas etárias.¹ (NE1 GRA)

A adição de oxaliplatina para pacientes com mais de 70 anos com estadio III tem benefício incerto e provavelmente pequeno. Em análises do estudo MOSAIC e NSABP-C07, o benefício da oxaliplatina só foi observado para aqueles com menos de 70 anos.² Achados semelhantes foram descritos baseados na análise da base de dados ACCENT.³ Outra análise combinada de estudos em pacientes com estadio III tratados com fluoropirimidinas com ou sem oxaliplatina mostrou ganho de sobrevida em todas as faixas etárias, porém mais modesto para aqueles com 70 anos ou mais.⁴ (NE1 GRC)

Tempo para início da adjuvância

No geral, recomenda-se que seja iniciada adjuvância após plena recuperação cirúrgica. Nos estudos investigando tratamento adjuvante, tipicamente se recomendou o tratamento após 6-8 semanas da cirurgia e este tem sido o padrão aceito.

Em uma revisão sistemática incluindo 10 estudos com mais de 15.000 pacientes examinando a influência do tempo para início de adjuvância após cirurgia mostrou que cada atraso de quatro semanas para iniciar o tratamento adjuvante a partir da cirurgia estava relacionado a queda da sobrevida em 14%.⁵ Estes dados devem ser avaliados criticamente pois estão sujeitos a viés de seleção. (NE2 GRB)

1 N Engl J Med. 2001;345(15):1091 / J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2624-34 / J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2600-6.

2 J Clin Oncol. 2011;29(28):3768. / J Clin Oncol. 2012;30(27):3353.

3 J Clin Oncol. 2013;31(20):2600

4 Ann Oncol. 2015 Apr;26(4):715-24

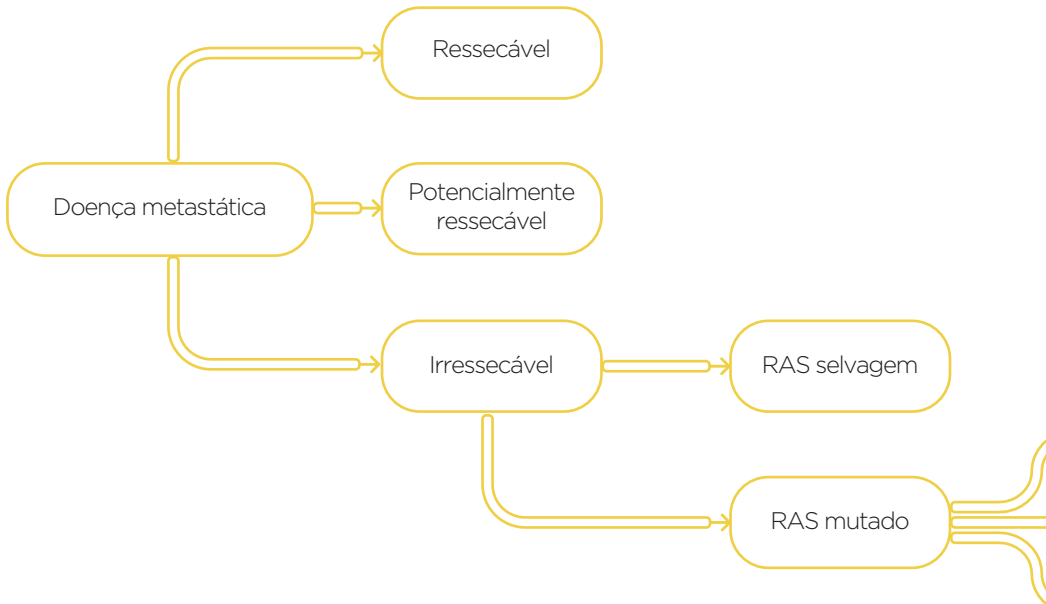
5 JAMA. 2011;305(22):2335.

ADENOCARCINOMA COLORRETAL

Doença metastática

ANELISA COUTINHO
FREDERICO PEREGO COSTA
MÁRIA DE LOURDES OLIVEIRA
RACHEL RIECHELMAN
RENÉ GANSL







Primeira linha



Segunda linha



Terceira e quarta linha

Doença metastática ressecável

Quimioterapia perioperatória

FOLFOX4*

(Oxaliplatina 85 mg/m² no D1; leucovorin 200 mg/m² nos D1 e D2; fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 600 mg/m² em 22 horas nos D1 e D2, cada 14 dias), 6 ciclos pré-cirurgia e 6 ciclos pós-cirurgia.^{1,2} (NE1 GRB)

Não combinar com anticorpo monoclonal.³

* Considerar mFOLFOX6 (Oxaliplatina 85 mg/m²; leucovorin 400 mg/m²; fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, cada 14 dias), aos moldes do utilizado mais comumente em doença metastática irressecável.

Cirurgia para ressecção da(s) metástase(s)

Considerar se metástase(s) muito pequena(s) ou se recidiva após alguns anos do tratamento do tumor primário, tumor metacrônico, cirurgia proposta poupadora de parênquima. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: estudo de fase III EPOC (EORTC 40983)¹ que comparou cirurgia imediata versus FOLFOX4 perioperatório, mostrou sobrevida livre de progressão em três anos (28% versus 36%; p = 0,041), embora sem diferença significativa de sobrevida em cinco anos.² Esta estratégia deve ter uma duração máxima de três meses de tratamento pré-operatório, complementando com mais três meses de adjuvância. Estudo de fase III New EPOC não demonstrou benefício da associação do cetuximabe ao FOLFOX em pacientes ressecáveis KRAS exon 2 selvagem e até menor sobrevida livre de progressão.³

Doença potencialmente ressecável

Esquema sistêmico de conversão

Pacientes com tumor all-RAS selvagem (NE2 GRA)

mFOLFOX6* (Oxaliplatina 85 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias)

FOLFIRI* (Irinotecano 180 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias)

FOLFIRINOX** (Oxaliplatina 85 mg/m²; irinotecano 180 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias)

Esquemas anteriores: mFOLFOX ou FOLFIRI combinado a anticorpo monoclonal anti-EGFR: cetuximabe 500 mg/m² a cada 14 dias ou panitumumabe 6 mg/kg a cada 14 dias.

Esquema anterior FOLFIRINOX combinado a anticorpo monoclonal anti-EGFR: cetuximabe 500 mg/m² a cada 14 dias ou panitumumabe 6 mg/kg a cada 14 dias.

Esquemas anteriores mFOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI combinado anticorpo monoclonal anti-VEGFR: bevacizumabe 5 mg/kg a cada 14 dias.

*Esquemas que usam capecitabina como substituição do leucovorin e fluorouracil são opções menos estudados neste cenário.

**Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI.

Pacientes com tumor all-RAS mutado (NE2 GRA)

mFOLFOX6 (Oxaliplatina 85 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias).

FOLFIRI (Irinotecano 180 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias).

FOLFIRINOX** (Oxaliplatina 85 mg/m²; irinotecano 180 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias).

*Esquemas que usam capecitabina como substituição do leucovorin e fluorouracil são opções menos estudados neste cenário.

**Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI.

Esquemas anteriores mFOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI combinado anticorpo monoclonal anti-VEGFr: bevacizumabe 5 mg/kg a cada 14 dias.

CONSIDERAÇÕES

Esquema sistêmico de conversão consiste no esquema de tratamento quimioterápico visando taxa de resposta objetiva para tornar as metástases hepáticas ressecáveis após redução do volume tumoral.

Base científica para recomendação: não existem estudos prospectivos randomizados desenhados para definir o melhor esquema de tratamento de conversão. O tratamento escolhido baseia-se em “expert opinion” sobre esquemas de tratamento sistêmico com alta taxa de resposta objetiva testados em estudos de fase II e fase III incluindo pacientes com doença metastática.^{4,7}

Esquema de conversão são preferencialmente baseados em três drogas (mFOLFOX ou FOLFIRI combinado a anticorpo monoclonal ou FOLFIRINOX) ou quatro drogas (FOLFIRINOX combinado a droga biológica).

Quando do uso do anticorpo monoclonal anti-VEGFr: bevacizumabe suspender a droga de seis a oito semanas previamente à cirurgia.

Em pacientes RAS selvagem, favorecemos a associação com anticorpo monoclonal anti EGFR para terapia de conversão.

O tratamento deve ser efetuado por curta duração, preferencialmente de dois a três meses e nunca excedendo seis meses, isto é, o suficiente para se documentar resposta objetiva necessária para a ressecção cirúrgica.⁵⁻⁸ Esta regra deve ser seguida principalmente nos pacientes com planejamento de ressecção em dois tempos, visando reduzir a hepatotoxicidade com o tratamento sistêmico, o que poderá interferir na habilidade de regeneração hepática.⁹ O intervalo entre o último ciclo de tratamento sistêmico e a ressecção hepática deve ser o necessário para que o paciente apresente recuperação hematológica e hepática, geralmente entre três e seis semanas.

A **ressecção hepática** deve ser executada com objetivo de remover todos os sítios de doença visível, podendo ser realizada em tempo único, dois tempos cirúrgicos ou combinado a técnicas radioablativas.⁸ Nas cirurgias de dois tempos, estratégias para acelerar a regeneração hepática do fígado a ser preservado como embolização da veia porta contralateral⁹ ou técnica de ALPPS.¹⁰

Nos pacientes com tumor primário presente, há um favorecimento pelo “reversal approach”, iniciando o tratamento pelo tratamento sistêmico e a ressecção hepática primeiro, deixando a retirada do tumor primário em segundo lugar, embora não exista estudos prospectivos avaliando esta técnica.⁷

Esquema sistêmico adjuvante após ressecção de metástases

Pacientes sem tratamento adjuvante prévio: (NE3 GRC)

mFOLFOX6 (Oxaliplatina 85 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias) até completar total de 12 ciclos de tratamento sistêmico ou máxima tolerabilidade (o que ocorrer antes).

Não combinar com agentes biológicos.

Pacientes submetidos a tratamento adjuvante prévio não contendo oxaliplatina: (NE3 GRC)

mFOLFOX6 (Oxaliplatina 85 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias) até completar total de 12 ciclos de tratamento sistêmico ou máxima tolerabilidade (o que ocorrer antes).

Não combinar com agentes biológicos.

Pacientes submetidos a tratamento adjuvante prévio contendo oxaliplatina: (NE3 GRC)

Observação, sem tratamento adicional.

CONSIDERAÇÕES

Base científica: não existe estudos clínicos prospectivos que avaliaram pacientes com metástase hepática potencialmente ressecável. Há um número de estudos de meta-análises que sugerem não existir um claro benefício em sobrevida livre de progressão e sobrevida global do uso de tratamento adjuvante em pacientes completamente ressecados.^{4,7} Para os pacientes que nunca receberam tratamento adjuvante, a recomendação baseia-se em analogia ao estudo EPOC que incluiu apenas pacientes com doença hepática ressecável.^{11,12} É importante frisar que em vários estudos e meta-análises, o uso de quimioterapia perioperatório resultou em impacto em sobrevida livre de progressão, porém não resultou em aumento significativo de sobrevida global, podendo levar a hepatotoxicidade relacionado a duração do tratamento sistêmico perioperatório.^{4,7}

Doença metastática irresssecável RAS selvagem

Candidatos a tratamento intensivo

mFOLFOX6* (Oxaliplatina 85 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias)

FOLFIRI* (Irinotecano 180 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias)

FOLFIRINOX** (Oxaliplatina 85 mg/m²; irinotecano 180 mg/m²; leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus seguido de 2.400 mg/m² em 46 horas, a cada 14 dias)

Esquemas anteriores: mFOLFOX ou FOLFIRI combinado a anticorpo monoclonal anti-EGFR: cetuximabe 500 mg/m² a cada 14 dias ou panitumumabe 6 mg/kg a cada 14 dias.

Esquemas anteriores mFOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI combinado anticorpo monoclonal anti-VEGFr: bevacizumabe 5 mg/kg a cada 14 dias.

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: estudo fase III demonstrou ganho na sobrevida livre de progressão (8 versus 9,4 meses; HR = 0,83; $p = 0,0023$) quando bevacizumabe é adicionado a regimes contendo oxaliplatina. Não houve incremento na taxa de resposta nem na sobrevida global, provavelmente porque a quimioterapia foi interrompida antes da progressão de doença.¹³ Estudo de fase II OPUS avaliou a adição de cetuximabe ao FOLFOX, evidenciando aumento na taxa de resposta (61% versus 37%; $p=0,011$), discreto aumento na sobrevida livre de progressão e sem ganho na sobrevida global.¹⁴ Estudo de fase III MRC Coin não demonstrou ganho de sobrevida global mas sim um discreto incremento na taxa de resposta (57% versus 64%; $p = 0,049$) com a adição do cetuximabe a esquemas contendo oxaliplatina.¹⁵ Embora o estudo de fase III NORDIC VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX¹⁶, o estudo fase III CALGB 80405 comparou FOLFOX/FOLFIRI com cetuximabe ou bevacizumabe, com sobrevida global semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses.¹⁷ Estudo de fase III PRIME evidenciou ganho de sobrevida livre de progressão com a adição de panitumumabe ao FOLFOX (10 versus 8,6 meses; $p = 0,01$), aumento na taxa de resposta e ganho de sobrevida global (23,9 versus 19,7 meses; $p = 0,03$).¹⁸ Estudo de Hurwitz levou a aprovação do bevacizumabe quando associado ao IFL. Houve aumento da taxa de resposta (45% versus 35%; $p = 0,004$), da sobrevida livre de progressão (10,6 versus 6,2 meses; $p < 0,001$) e da sobrevida global (20,3 versus 15,6 meses; $p < 0,001$).¹⁹ No estudo BICC, a combinação de FOLFIRI com bevacizumabe apresentou melhor sobrevida global em relação a IFL e bevacizumabe (28 versus 19,2 meses; $p = 0,037$).²⁰ O benefício da adição do cetuximabe ao FOLFIRI foi demonstrado através de estudo de fase III, Crystal. A adição do bevacizumabe acarretou um ganho na sobrevida livre de progressão de 11,4 meses versus 8,4 meses ($p = 0,002$), na sobrevida global (28,4 versus 20,2 meses; HR = 0,69; $p = 0,0024$) e resposta objetiva (66,3% versus 38,6%; $p < 0,0001$). Recomendação de tratamento com FOLFIRI e panitumumabe deriva de extrapolação de estudos de duas linhas de tratamento.²¹ Estudo TRIBE demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão (9,7 versus 12,2 meses; $p = 0,0012$) favorável ao FOLFOX/IRI com bevacizumabe em detrimento de FOLFIRI e bevacizumabe.²² Possivelmente pacientes BRAF mutados derivem maior benefício desta combinação.²³

Doença metastática irresssecável RAS mutado

Primeira linha

Quimioterapia isolada

FOLFOX6 (oxaliplatina 85 mg/m² por 2 horas no D1, leucovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg bolus (após o leucovorin), seguido de fluorouracil 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas no D1, todos a cada duas semanas. (NE1 GRA)

FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m² IV em 90 minutos, seguido de leucovorin 200 mg/m² IV em duas horas, fluorouracil 400 mg/m² IV bolus e fluorouracil 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas, todos a cada duas semanas. (NE1 GRA)

XELOX (capecitabina 2.000 mg/m²/dia oral divididos em duas tomadas a cada 12 horas, por 14 dias, e oxaliplatina 130 mg/m² no D1, repetidos a cada três semanas). (NE1 GRA)

Quimioterapia associada a bevacizumabe

FOLFIRI associado a bevacizumabe na dose de 5 mg/kg IV cada duas semanas. (NE1 GRB)

FOLFOX associado a bevacizumabe na dose de 5 mg/kg IV a cada duas semanas. (NE2 GRB)

Condições especiais

Pacientes com idade maior ou igual a 70 anos, frágeis ou com doença indolente

Capecitabina (1.000 mg/m²/dia oral divididos em duas tomadas a cada 12 horas, por 14 dias) e bevacizumabe (7,5 mg/kg IV no D1 a cada três semanas). (NE1 GRA)

Paciente com doença agressiva, jovens e PS 0/1, sem comorbidades

FOLFOXIRI e bevacizumabe (oxaliplatina 85 mg/m², por duas horas no D1, leucovorin 200 mg/m² no D1, fluorouracil 400 mg bolus (após o leucovorin), seguido de fluorouracil 3.200 mg/m² em infusão contínua por 46 horas, oxaliplatina 85 mg/m² IV em duas horas no D1, irinotecano 165 mg/m² IV em 60 minutos no D1, todos a cada duas semanas, associados a bevacizumabe 5 mg/kg IV no D1 a cada duas semanas. (NE2 GRB)

CONSIDERAÇÕES

No estudo GERCOR em 2004 já ficou clara a equivalência em eficácia e sobrevida dos dois esquemas (FOLFOX ou FOLFIRI) independentemente da ordem do sequenciamento.²⁴ Também o estudo que comparou ambos esquemas, mostrou igual resultado para ambos os braços ressaltando somente diferença no perfil de toxicidade de cada um deles.²⁵

A substituição de fluorouracil por capecitabina, não levou a redução de taxas de resposta, sobrevida ou sobrevida livre de progressão, em diversos estudos. Fazendo deste esquema uma possibilidade viável quando há dificuldade de implantar de cateter para esquemas infusionais da fluoropirimidina.²⁶

A associação de bevacizumabe aos esquemas com irinotecano mostrou ganho de sobrevida e sobrevida livre de progressão no estudo pivotal com irinotecano e fluorouracil não infusional (IFL).²⁷ Não existe estudo randomizado comparando FOLFIRI versus FOLFIRI mais bevacizumabe.

Já o estudo que avaliou a associação de bevacizumabe e oxaliplatina (NO 16966), sofreu a interferência da suspensão precoce do tratamento por parte do investigador, antes da progressão da doença, o que dificultou a avaliação de sobrevida global.²⁸ O estudo que mostrou benefício da associação de bevacizumabe à oxaliplatina com ganho de sobrevida foi o estudo TREE (fase II).²⁹

O estudo AVEX que incluiu pacientes com idade maior ou igual a 70 anos com associação de bevacizumabe à capecitabina revelou ganho de tempo para progressão de doença (9,1 versus 5,1; HR = 0,53; p < 0,0001), com toxicidade bastante aceitável.³⁰

Baseado nos dados do TRIBE³¹, a associação FOLFOXIRI e bevacizumabe, revelou ganho de tempo livre de progressão de 12,1 versus 9,7 para o braço que incluiu bevacizumabe, com HR = 0,75, principalmente nos pacientes com BRAF mutado. Esta pode, portanto, ser uma boa opção para os pacientes jovens, com grande volume tumoral necessitando de resposta rápida, RAS mutado ou com mutação de BRAF. Devendo ser levado em conta, no entanto, o perfil de toxicidade do tratamento e consequentemente a criteriosa seleção do paciente.

Segunda linha

Pacientes com tumores RAS selvagem (e BRAF selvagem, se disponível) que não receberam antiEGFR na primeira linha, inoperáveis:

- Irinotecano monodroga 350 mg/m² D1 a cada 21 dias. (NEI GRA)
- FOLFIRI. (NEI GRA)
- FOLFOX. (NEI GRA)
- CapOx, nos casos de bomba de infusão não disponível. (NEI GRA)
- FLOX, nos casos de bomba de infusão não disponível. (NEV GRC)
- FOLFOX + bevacizumabe, em pacientes virgens de antiangiogênicos. (NE1 GRB)
- Bevacizumabe associado a FOLFIRI ou FOLFOX em pacientes que já o receberam em primeira linha (bevacizumabe além da progressão). (NEI GRC)
- FOLFIRI + aflibercept.
- Cetuximabe/panitumumabe + FOLFIRI. (NE2 GRB)
- Panitumumabe 9 mg/kg + irinotecano 350 mg/m² a cada 21 dias* (NE2 GRB)

*consideramos como alternativa aceitável administrar panitumumabe 6 mg/kg + irinotecano 180 mg/m² a cada 15 dias.

Pacientes com tumores RAS mutado (ou BRAF mutado, se disponível):

Mesmas recomendações acima, EXCETO utilizar anticorpos anti-EGFR.

CONSIDERAÇÕES

Existem várias opções de segunda linha para o tratamento do câncer colorretal metastático e a decisão de qual utilizar dependerá do regime usado na primeira linha, acesso a bomba de infusão e toxicidades associadas a fluoropirimidinas.

Estudos mostram que a sequência de quimioterapia não influencia a sobrevida, desde que o paciente seja exposto a todas as drogas.³² Assim, regimes de oxaliplatina podem ser utilizados após regimes de irinotecano em primeira linha e vice-versa. Contudo, estudo fase III demonstrou que FOLFOX após FOLFIRI oferece maior taxa de resposta que a sequência inversa. (15% versus 4%).³³

Capecitabina combinada a oxaliplatina se mostrou não-inferior a FOLFOX em segunda linha, pós falha com irinotecano e fluoropirimidina, e pode ser uma opção na indisponibilidade de bomba de infusão.³⁴

Não recomendamos administrar em segunda linha:

- Oxaliplatina isolada após fluoropirimidina ou FOLFIRI: baixa eficácia.
- IFL: maior toxicidade quando comparado ao FOLFIRI e ausência de dados em segunda linha.
- Caplri: alta frequência de toxicidade gastrointestinais graves.

Terceira e quarta linha

Pacientes com boa performance podem se beneficiar de linhas subsequentes de tratamento, além da segunda. Pacientes com ECOG 3 ou 4 devem ser tratados com suporte exclusivo.

Pacientes com tumores RAS selvagem:

- Irinotecano 180 mg/m² + cetuximabe 500 mg/m². (NEIII GRB)
- Irinotecano 180 mg/m² + panitumumabe 6 mg/kg a cada 15 dias. (NE2 GRB)
- Panitumumabe ou cetuximabe monodroga. (NEI GRA)

Pacientes com tumores com RAS mutado

- Retratamento com fluoropirimidina e oxaliplatina. (NEIII GRB)
- Fluoropirimidina isolada em casos selecionados (ver discussão adiante). (NEIII GRC)

Referências

1. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007-1016.
2. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1208-1215.
3. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:601-611.
4. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
5. NICE. Clinical Guideline Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer; 2011.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Colon Cancer version 1, 2014.
7. Veereman G, Robays J, Verleye L, et al. Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 94 (2015) 122-135.
8. Zalinski S, Mariette C, Farges O, et al. Management of patients with synchronous liver metastases of colorectal cancer. Clinical practice guidelines. Guidelines of the French society of gastrointestinal surgery (SFCD) and of the association of hepatobiliary surgery and liver transplantation (ACHBT). Short version. *J Visc Surg* 2011;148:e171-82.
9. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(1):25-34.
10. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255:405-14.
11. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.

12. Nordlinger B, Sorbye H, Fau-Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): longterm results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-15.
13. Saltz LB et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013.
14. Bokemeyer C et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535.
15. Maughan TS. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011;377(9783):2103.
16. Tveit KM et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1755.
17. Venook AP. Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR).
18. Douillard JY. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1346.
19. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335.
20. Fuchs CS. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):689.
21. Peeters M. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13.
22. Loupakis F. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1609-18.

23. Cremolini C. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13).
24. Tournigand C, André T, Achille E , et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 reverse sequence in advanced colorectal cancer. A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
25. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer. A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875.
26. Cassidy J, Clarke S, Diaz- Rubio E, Scheithauer W, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26 (12):2006.
27. Hurwitz h, Fehrenbacher L, novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2004;350 (23):2335.
28. Saltz LB, Clarke S, Diaz- Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26 (12):2013.
29. Hochester HS, Hart LL, Ramanathan PK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first line treatment of metastatic colorectal cancer, results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008;26 (21):35238.
30. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previous untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1077-1085. Epub 2013 sep 10.
31. Loupakis F, Cremolini C, Massi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2014;371:1609-1618.
32. Ducreux M. *Lancet Oncol* 2011.
33. Tournigand C. *JCO* 2004.
34. Rothenberg ML. *Ann Oncol* 2008.