



CÓLON: DOENÇA AVANÇADA



AUTORES

Dr^a. Anelisa Coutinho
Dr^a. Maria Ignez Braghioli
Dr. Frederico Perego Costa
Dr^a. Maria de Lourdes Oliveira
Dr^a. Rachel Riechelmann
Dr. René Gansl

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 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).

Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
ALPPS	<i>Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy</i>
dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i> (deficiência do reparo de <i>mismatch</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
MSI-H	<i>Microsatellite instability-high</i> (Alta instabilidade de microssatélites)
NE	Nível de evidência
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RAS	gene <i>Rat sarcoma</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR	<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>
VO	Via oral



Estadiamento

Vide diretriz “Cólon: doença localizada”.

Tratamento

Doses dos esquemas de tratamento

FOLFOX4	
Oxaliplatina 85mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Leucovorin 200mg/m ² EV D1 e D2	
5-Fluorouracil 400mg/m ² EV (bôlus) D1 e D2	
5-Fluorouracil 600mg/m ² EV (bomba de infusão de 22h) D1 e D2	
mFOLFOX6	
Oxaliplatina 85mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Leucovorin 400mg/m ² EV D1	
5-Fluorouracil 400mg/m ² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 2.400mg/m ² EV (bomba de infusão de 46h) D1	
FOLFIRI	
Irinotecano 180mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Leucovorin 400mg/m ² EV D1	
5-Fluorouracil 400mg/m ² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 2.400mg/m ² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	
FOLFIRINOX	
Oxaliplatina 85mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano 180mg/m ² EV D1	
Leucovorin 400mg/m ² EV D1	
5-Fluorouracil 400mg/m ² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 2.400mg/m ² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	

FOLFOXIRI	
Oxaliplatina 85mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano 165mg/m ² EV D1	
Leucovorin 200mg/m ² EV D1	
5-Fluorouracil 400mg/m ² EV (bólus) D1	
5-Fluorouracil 3.200mg/m ² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	
CapOx	
Capecitabina 1.000mg/m ² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas
Oxaliplatina 130mg/m ² EV D1	
Cetuximabe	
Cetuximabe 500mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Panitumumabe	
Panitumumabe 6mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Bevacizumabe (sempre em combinação com QT)	
Bevacizumabe 5mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Aflibercepte (sempre em combinação com QT, usualmente FOLFIRI)	
Aflibercepte 4mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Ramucirumabe (sempre em combinação com QT, usualmente FOLFIRI)	
Ramucirumabe 8mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
AVEX	
Capecitabina 1.000mg/m ² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas
Bevacizumabe 7,5mg/kg EV D1	

FLOX	
Oxaliplatina 85mg/m ² EV D1, D15 e D29	Por 6 semanas, a cada 8 semanas
Leucovorin 500mg/m ² EV D1 semanalmente	
5-Fluorouracil 500mg/m ² EV (bôlus) D1 semanalmente	
Regorafenibe	
Regorafenibe 160mg 1x/dia VO D1 a D21	A cada 4 semanas
Recomendação Iniciar o ciclo 1 com escalonamento de dose: 80mg/dia na primeira semana, com aumento semanal de 40mg até 160mg/dia, se não houver efeitos colaterais limitantes	
Trifluridina/Tipiracil (TAS-102)	
Trifluridina/Tipiracil 35mg/m ² 12/12h VO D1 a D5 e D8 a D12	A cada 4 semanas
Encorafenibe + Binimetinibe ± Cetuximabe	
Encorafenibe 300mg 1x/dia VO	A cada 4 semanas
Binimetinibe 45mg 12/12h VO	
Cetuximabe 250mg/m ² EV semanalmente (dose de ataque no C1D1: 400mg/m ²)	
Pembrolizumabe	
Pembrolizumabe 200mg EV D1	A cada 3 semanas
Nivolumabe	
Nivolumabe 3mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Nivolumabe + Ipilimumabe	
Nivolumabe 3mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
Ipilimumabe 1mg/kg EV D1	A cada 6 semanas

Trastuzumabe + Lapatinibe	
Trastuzumabe 2mg/kg EV semanalmente (dose de ataque C1D1: 4mg/kg)	
Lapatinibe 1.000mg 1x/dia VO continuamente	
Pertuzumabe + Trastuzumabe	
Pertuzumabe 420mg (dose de ataque C1D1: 840mg) EV D1	A cada 3 semanas
Trastuzumabe 6mg/kg EV semanalmente (dose de ataque C1D1: 8mg/kg)	
Larotrectinibe	
Larotrectinibe 100mg 12/12h VO continuamente	
Entrectinibe	
Entrectinibe 600mg 1x/dia VO continuamente	
Irinotecano	
Monoterapia Irinotecano 350mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas
Irinotecano + Panitumumabe	
- Preferencial Irinotecano 350mg/m ² EV D1 Panitumumabe 9mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
- Alternativa Irinotecano 180mg/m ² EV D1 Panitumumabe 6mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano + Cetuximabe Irinotecano 180mg/m ² EV D1 Cetuximabe 500mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano + Vemurafenibe + Cetuximabe Irinotecano 180mg/m ² EV D1 Cetuximabe 500mg/m ² EV D1 Vemurafenibe 960mg 12/12h VO D1 a D14	A cada 2 semanas

Doença avançada ressecável

QT perioperatória

FOLFOX4 6 ciclos pré- e 6 ciclos pós-cirurgia (NE I/FR B)^{1,2};

Considerar mFOLFOX6, como comumente utilizado em doença metastática irresssecável;

Não combinar anticorpo monoclonal³.

Cirurgia de metastasectomia

Considerar se metástase(s) muito pequena(s) ou recidiva após alguns anos do tratamento do tumor primário, tumor metacrônico ou em caso de cirurgia proposta ser poupadora de parênquima (NE I/FR A)

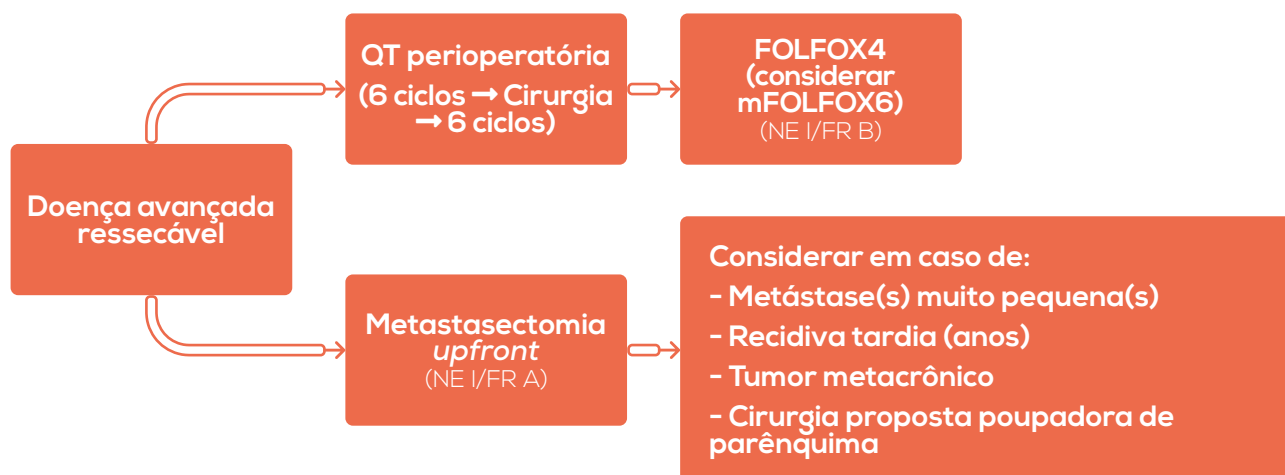


Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo de fase III EPOC (EORTC 40983)¹, que comparou cirurgia imediata *versus* FOLFOX4 perioperatório, mostrou SLP em 3 anos melhor para o grupo de QT (28% *versus* 36%; $p=0,041$), embora sem diferença significativa de sobrevida em 5 anos². Esta estratégia deve ter uma duração máxima de 3 meses de tratamento pré-operatório, complementando com mais 3 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 SLP³.

Fluxograma para tratamento da doença avançada ressecável



Doença potencialmente ressecável

Esquemas de conversão

RAS selvagem (NE II/FR A)

- mFOLFOX6 ± Cetuximabe/Panitumumabe ou Bevacizumabe;
- FOLFIRI ± Cetuximabe/Panitumumabe ou Bevacizumabe;
- FOLFIRINOX* ± Bevacizumabe ou Cetuximabe/Panitumumabe (atenção às toxicidades)
- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI.

RAS mutado (NE II/FR A)

- mFOLFOX6 ± Bevacizumabe;
- FOLFIRI ± Bevacizumabe;
- FOLFIRINOX ± Bevacizumabe;
- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI.

Esquemas que utilizam capecitabina em substituição a 5-FU e Leucovorin são opções menos estudadas nestes cenários.



Considerações e bases científicas para recomendações

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.

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^{4,5}.

Esquemas de conversão são preferencialmente baseados em 3 drogas (mFOLFOX6 ou FOLFIRI combinado a anticorpo monoclonal ou FOLFIRINOX) ou quatro drogas (FOLFIRINOX combinado a droga biológica).

Quando do uso do anticorpo monoclonal anti-VEGF Bevacizumabe, este deve ser suspenso de 6 a 8 semanas previamente à cirurgia.

Em pacientes RAS selvagem e com primário no cólon esquerdo, favorecemos a associação com anticorpo monoclonal anti-EGFR para terapia de conversão⁶.

Para pacientes BRAF-V600E mutado, caso o PS permita, o esquema preferencial de QT envolveria 3 drogas ± anticorpo monoclonal anti-VEGF. A cirurgia deve ser considerada baseado nos resultados e de forma mais conservadora devido ao pior prognóstico destes pacientes⁷.

O tratamento deve ser efetuado por curta duração, preferencialmente de 2 a 3 meses e nunca excedendo 6 meses, isto é, o suficiente para se documentar resposta objetiva necessária para a ressecção cirúrgica^{5,8-10}. 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 capacidade de regeneração hepática¹⁰.

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 3 e 6 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 radioablativas¹⁰. Nas cirurgias de 2 tempos, deve-se considerar estratégias para acelerar a regeneração hepática do fígado a ser preservado como embolização da veia porta contralateral¹¹ ou técnica de ALPPS¹².

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 existam estudos prospectivos avaliando esta técnica⁵.

Esquemas de consolidação (“adjuvância” após metástasectomia)

Pacientes sem tratamento adjuvante prévio ou que não tenham recebido oxaliplatina (NE III/FR C)

mFOLFOX6

- Duração: até completar 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 (NE III/FR C)

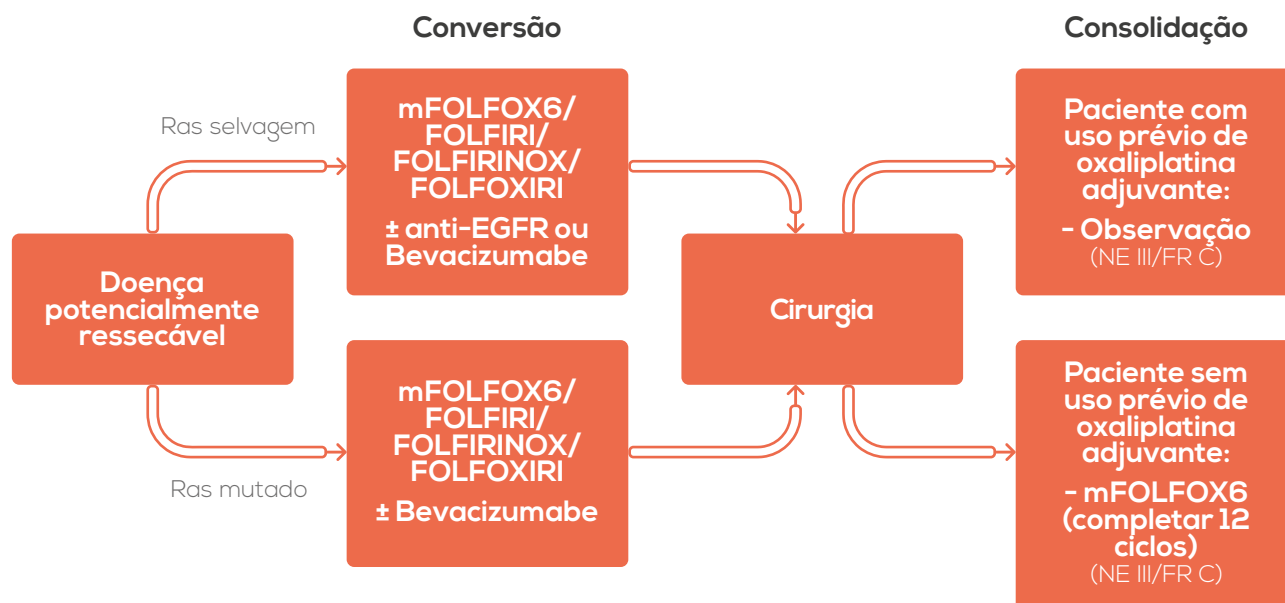
Observação, sem tratamento adicional.



Considerações e bases científicas para recomendações

Não existem estudos clínicos prospectivos que tenham avaliado pacientes com metástase hepática potencialmente ressecável. Há um número de estudos de metanálises que sugerem não existir um claro benefício em SLP e SG com o uso de tratamento adjuvante em pacientes completamente ressecados^{4,5}. 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^{1,2}. É importante frisar que em vários estudos e metanálises, o uso de QT perioperatória resultou em impacto em SLP, porém não resultou em aumento significativo de SG, podendo levar a hepatotoxicidade relacionada à duração do tratamento sistêmico perioperatório^{4,5}.

Fluxograma para tratamento da doença avançada potencialmente ressecável



Doença irressecável

1ª linha

RAS selvagem (e BRAF-V600E selvagem, se disponível)

Candidatos a tratamento intensivo

mFOLFOX6 ± Cetuximabe/Panitumumabe ou Bevacizumabe (NE I/FR A)

FOLFIRI ± Cetuximabe/Panitumumabe ou Bevacizumabe (NE I/FR A)

FOLFIRINOX ± Bevacizumabe (NE I/FR A)

- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI.

FOLFIRINOX ± Cetuximabe/Panitumumabe (NE II/FR C)^{13,14}

- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI.

Considerar a lateralidade do tumor primário quando estiver indicado adição de anticorpo monoclonal à QT na 1ª linha. Se o tumor primário é do lado direito, favorecemos adição do Bevacizumabe (anti-VEGF). Se o tumor é do lado esquerdo, favorecemos adição de anti-EGFR, seja Cetuximabe ou Panitumumabe.

Esquemas que utilizam capecitabina em substituição a 5-FU e Leucovorin são opções menos estudadas nestes cenários.

Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo fase III demonstrou ganho na SLP (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 SG, provavelmente porque a QT foi interrompida antes da progressão de doença¹⁵. 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 SLP, mas sem ganho na SG¹⁶. Estudo de fase III MRC Coin não demonstrou ganho de SG, mas sim um discreto incremento na taxa de resposta (57% *versus* 64%; $p=0,049$) com a adição do cetuximabe a esquemas contendo oxaliplatina¹⁷. Embora o estudo de fase III NORDIC VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX¹⁸, o estudo fase III CALGB 80405 comparou FOLFOX/FOLFIRI com cetuximabe ou bevacizumabe, com SG semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses¹⁹.

Estudo de Hurwitz et al. levou à aprovação do bevacizumabe quando associado ao IFL²⁰. Houve aumento da taxa de resposta (45% *versus* 35%; $p=0,004$), da SLP (10,6 *versus* 6,2 meses; $p<0,001$) e da SG (20,3 *versus* 15,6 meses; $p<0,001$). No estudo BICC, a combinação de FOLFIRI com bevacizumabe apresentou melhor SG em relação a IFL e bevacizumabe (28 *versus* 19,2 meses; $p=0,037$)²¹. Estudo de fase III PRIME evidenciou ganho de SLP com a adição de panitumumabe ao FOLFOX (10 *versus* 8,6 meses; $p=0,01$), aumento na taxa de resposta e ganho de SG (23,9 *versus* 19,7 meses; $p=0,03$)²². O benefício da adição do cetuximabe ao FOLFIRI foi demonstrado através de estudo de fase III, CRYSTAL. A adição do cetuximabe acarretou um ganho na SLP de 11,4 meses *versus* 8,4 meses ($p=0,002$), na SG (28,4 *versus* 20,2 meses; HR 0,69; $p=0,0024$) e resposta objetiva (66,3% *versus* 38,6%; $p < 0,0001$)²³⁻²⁵. A recomendação de tratamento com FOLFIRI e panitumumabe deriva de extrapolação de estudos de 2 linhas de tratamento²⁶. Estudo TRIBE demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão (9,7 *versus* 12,2 meses; $p = 0,0012$) favorável ao FOLFOXIRI com bevacizumabe em detrimento de FOLFIRI e bevacizumabe²⁷. Possivelmente pacientes BRAF-V600E mutados derivem maior benefício desta combinação⁷.

Após revisão retrospectiva de dados de alguns estudos, a lateralidade do tumor primário passou a ser contemplada, não apenas como fator prognóstico (tumores do lado direito do cólon com pior prognóstico), mas também do ponto de vista preditivo de resposta ao anticorpo monoclonal. O estudo CALGB 80405 mostrou diferença de sobrevida global mediana (SGm) em tumores do lado direito quando tratados em primeira linha com QT + anti-EGFR (13,6 meses) *versus* QT + anti-VEGF (29,2 meses). Outros estudos como PRIME e FIRE3 também mostraram diferença desfavorável ao braço de QT + anti-EGFR quando comparado com o braço controle em tumores do lado direito, respectivamente 11,1 *versus* 15,4 meses no PRIME e 18,3 *versus* 23,0 meses no FIRE3^{6,28,29}. Portanto, na 1ª linha em tumores RAS/BRAF selvagem com primário do lado direito, favorecemos a adição de anticorpo monoclonal anti-VEGF (Bevacizumabe). Já no lado esquerdo, favorecemos a adição de anticorpo monoclonal anti-EGFR, seja Cetuximabe ou Panitumumabe, à QT.

RAS ou BRAF-V600E mutado

Candidatos a tratamento intensivo

mFOLFOX6 (NE I/FR A) ± Bevacizumabe (NE I/FR B);
FOLFIRI (NE I/FR A) ± Bevacizumabe (NE I/FR B);

FOLFIRINOX ± Bevacizumabe (NE I/FR A)

- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI.

Pacientes com idade ≥ 70 anos, frágeis ou doença indolente

Capecitabina + Bevacizumabe (NE I/FR A).

Doença agressiva, jovens, PS 0/1, sem comorbidades e/ou BRAF-V600E mutado

FOLFOXIRI + Bevacizumabe (NE II/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

No estudo GERCOR em 2004, já ficou clara a equivalência em eficácia e sobrevida dos dois esquemas (FOLFOX ou FOLFIRI), independentemente da ordem do sequenciamento³⁰. Também o estudo que comparou ambos esquemas, mostrou igual resultado para ambos os braços ressaltando somente diferença no perfil de toxicidade de cada um deles³¹.

A substituição de 5-FU por capecitabina não levou a redução de taxas de resposta, SG ou SLP, em diversos estudos. Fazendo deste esquema uma possibilidade viável quando há dificuldade de implantar de cateter para esquemas infusionais da fluoropirimidina. Há que ficar atento para a combinação com irinotecano pela maior taxa de toxicidade, principalmente diarreia³².

A associação de bevacizumabe aos esquemas com irinotecano mostrou ganho de SG e SLP no estudo pivotal com irinotecano e 5-FU não-infusional (IFL)²⁰.

Já o estudo que avaliou a associação de bevacizumabe e oxaliplatina (N0 16966) sofreu a interferência da suspensão precoce do tratamento por parte do investigador, antes da progressão da doença, o que dificultou a avaliação de SG¹⁵. O estudo que mostrou benefício da associação de bevacizumabe à oxaliplatina com ganho de sobrevida foi o estudo TREE (fase II)³³.

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 aceitável³⁴.

Baseado nos dados do TRIBE²⁷, 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-V600E mutado. Esta pode, portanto, ser uma boa opção para os pacientes jovens, com grande volume tumoral, que necessitem de resposta rápida, RAS mutado ou com mutação de BRAF-V600E ou com tumores lado direito. Devendo ser levado em conta, no entanto, o perfil de toxicidade do tratamento e, conseqüentemente, a criteriosa seleção do paciente.

2ª linha

RAS selvagem (e BRAF selvagem, se disponível)

De acordo com o *doublet* de QT da 1ª linha

- Se FOLFIRI em 1ª linha

mFOLFOX6 (NE I/FR A);

mFOLFOX6 ± anti-EGFR ou Bevacizumabe (situações abaixo).

- Se FOLFOX em 1ª linha
 - FOLFIRI (NE I/FR A);
 - FOLFIRI ± anti-EGFR ou Bevacizumabe (situações abaixo);
 - FOLFIRI + Afibercepte (NE I/FR A)³⁵;
 - FOLFIRI + Ramucirumabe (NE I/FR A)³⁶;
 - Irinotecano monoterapia (NE I/FR A).

De acordo com o anticorpo monoclonal da 1ª linha

- Virgens de angiogênicos (trocando o *doublet* de QT)
mFOLFOX6/FOLFIRI + Bevacizumabe (NE I/FR B).
- Virgens de anti-EGFR (trocando o *doublet* de QT)
mFOLFOX6/FOLFIRI + Cetuximabe/Panitumumabe (NE II/FR B);
Irinotecano + Cetuximabe/Panitumumabe (NE II/FR B).
- Se Bevacizumabe em 1ª linha (apenas trocando o *doublet* de QT)
mFOLFOX6/FOLFIRI + Bevacizumabe (NE I/FR A/B).

Se bomba de infusão indisponível

- CapOx (NE I/FR A);
- FLOX (NE V/FR C).

RAS mutado (ou BRAF-V600E mutado, se disponível)

Mesmas recomendações acima, exceto pelo uso de anti-EGFR.

BRAF-V600E mutado

- Vemurafenibe + Irinotecano + Cetuximabe (NE II/FR B)³⁷;
- Encorafenibe + Binimetinibe + Cetuximabe (NE I/FR A)³⁸.

Não recomendamos administrar em 2ª linha

- Oxaliplatina monoterapia após fluoropirimidinas ou FOLFIRI: baixa eficácia;
- IFL: maior toxicidade quando comparado ao FOLFIRI e ausência de dados em 2ª linha;
- CapIri: alta frequência de toxicidades gastrointestinais graves.



Considerações e bases científicas para recomendações

Existem várias opções de 2ª linha para o tratamento do câncer colorretal metastático e a decisão de qual utilizar dependerá do regime usado na 1ª linha, acesso a bomba de infusão e toxicidades associadas a fluoropirimidinas.

Estudos mostram que a sequência de QT não influencia a sobrevida, desde que o paciente seja exposto a todas as drogas³⁹. Assim, regimes de oxaliplatina podem ser utilizados após regimes de irinotecano em 1ª 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%)³⁰.

Capecitabina combinada a oxaliplatina se mostrou não-inferior a FOLFOX em 2ª linha, após falha com irinotecano e fluoropirimidina, e pode ser uma opção na indisponibilidade de bomba de infusão⁴⁰.

3ª e 4ª linhas

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.

RAS e BRAF selvagens

Irinotecano + Cetuximabe (NE III/FR B);
Irinotecano + Panitumumabe (NE II/FR B);
Cetuximabe ou Panitumumabe monoterapia (NE I/FR A).

RAS ou BRAF-V600E mutados

Retratamento com fluoropirimidina e oxaliplatina (NE III/FR B);
Fluoropirimidina monoterapia, em casos selecionados (ver discussão adiante) (NE III/FR C).

Independente de RAS/BRAF

Regorafenibe (NE I/FR A)⁴¹⁻⁴³;
Trifluridina/Tipiracil (NE I/FR A)⁴⁴.

BRAF-V600E mutado

Vemurafenibe + Irinotecano + Cetuximabe (NE II/FR B)³⁷;
Encorafenibe + Binimetinibe ± Cetuximabe (NE I/FR A)³⁸.

MSI-H/dMMR (NE II/FR A)^{45,46}

Pembrolizumabe (NE II/FR A);
Nivolumabe (NE II/FR A);
Nivolumabe + Ipilimumabe (NE II/FR A).

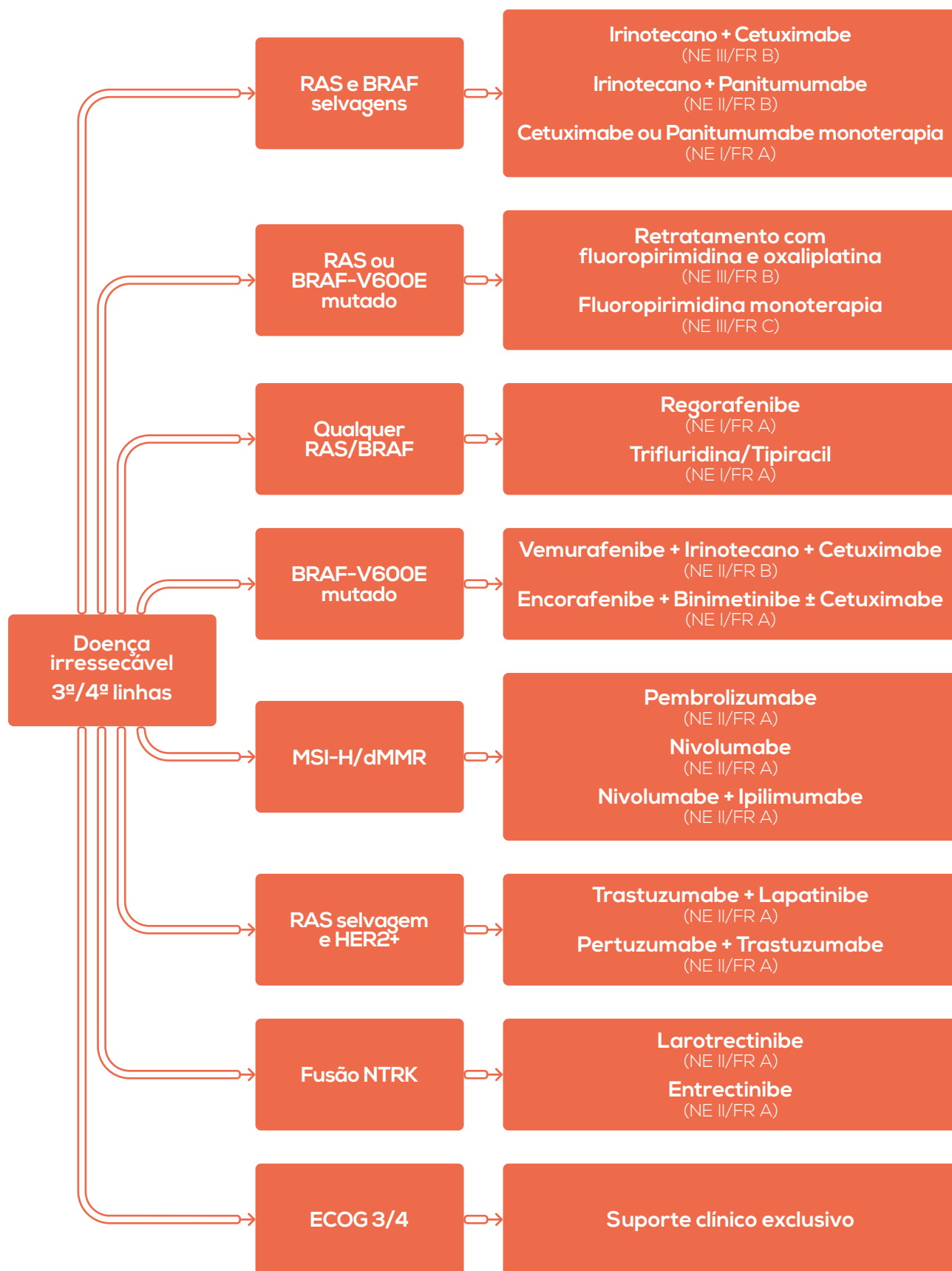
RAS selvagem e HER2 hiperexpresso/amplificado (NE II/FR A)

Trastuzumabe + Lapatinibe (NE II/FR A)⁴⁷;
Pertuzumabe + Trastuzumabe (NE II/FR A)⁴⁸.

Fusão de NTRK presente

Larotrectinibe (NE II/FR A)⁴⁹;
Entrectinibe (NE II/FR A)^{50,51}.

Fluxograma para tratamento da doença avançada irresssecável (3ª/4ª linhas)



Referências

- 1.** Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, 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*. 22 de março de 2008;371(9617):1007–16.
- 2.** Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, 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*. novembro de 2013;14(12):1208–15.
- 3.** Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. maio de 2014;15(6):601–11.
- 4.** Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301.
- 5.** Veereman G, Robays J, Verleye L, Leroy R, Rolfo C, Van Cutsem E, et al. Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. abril de 2015;94(1):122–35.
- 6.** Venook AP, Ou F-S, Lenz H-J, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, et al. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2017;35(15_suppl):3503–3503.
- 7.** Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. 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*. outubro de 2015;16(13):1306–15.
- 8.** National Collaborating Centre for Cancer (UK). Colorectal Cancer: The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer [Internet]. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2011 [citado 24 de novembro de 2019]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116638/>
- 9.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Neuroendocrine tumors [Internet]. 2019 [citado 24 de novembro de 2019]. Disponível em: Gastric, Small & Large Intestinal Carcinoid Tumours (Well-differentiated Neuroendocrine Tumours and Well-differentiated Neuroendocrine Carcinomas)

- 10.** Zalinski S, Mariette C, Farges O, SFCD-ACHBT evaluation committee : A. Alves, I. Baum-gaertner, C. Cabral, J. Carles, C. Diana, O. Dubreuil, D. Fuks, D. Goere, M. Karoui, J. Lefevre, P. Pessaux, G. Schmidt, O. Turrini, E. Vibert, J-C. Weber, French Society of Gastrointestinal Surgery (SFCD), Association of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation (ACHBT). 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.* junho de 2011;148(3):e171-182.
- 11.** van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* fevereiro de 2013;36(1):25–34.
- 12.** Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, 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.* março de 2012;255(3):405–14.
- 13.** Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Aprile G, Bergamo F, Masi G, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1o de abril de 2018;4(4):529–36.
- 14.** Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Martens UM, Held S, Greeve J, Florschütz A, et al. Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO- KRK0109): mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild- type metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO.* 20 de maio de 2019;37(15_suppl):3511–3511.
- 15.** Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figier A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2008;26(12):2013–9.
- 16.** Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, 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.* julho de 2011;22(7):1535–46.
- 17.** Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. 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.* 18 de junho de 2011;377(9783):2103–14.

- 18.** Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, 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.* 20 de maio de 2012;30(15):1755–62.
- 19.** Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O’Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: 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 (MCRC). *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2014;32(15_suppl):LBA3–LBA3.
- 20.** Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 3 de junho de 2004;350(23):2335–42.
- 21.** Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 20 de outubro de 2007;25(30):4779–86.
- 22.** Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* julho de 2014;25(7):1346–55.
- 23.** Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2 de abril de 2009;360(14):1408–17.
- 24.** Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1o de março de 2015;33(7):692–700.
- 25.** Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2011;29(15):2011–9.
- 26.** Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. 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.* 1o de novembro de 2010;28(31):4706–13.

- 27.** Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23 de outubro de 2014;371(17):1609–18.
- 28.** Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 1o de agosto de 2017;28(8):1713–29.
- 29.** Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 1o de agosto de 2017;28(8):1862–8.
- 30.** Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 15 de janeiro de 2004;22(2):229–37.
- 31.** Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, 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*. 1o de agosto de 2005;23(22):4866–75.
- 32.** Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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*. 20 de abril de 2008;26(12):2006–12.
- 33.** Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, 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*. 20 de julho de 2008;26(21):3523–9.
- 34.** Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. outubro de 2013;14(11):1077–85.
- 35.** Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 1o de outubro de 2012;30(28):3499–506.

- 36.** Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 1o de maio de 2015;16(5):499–508.
- 37.** Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, Lenz H-J, Magliocco AM, Atreya CE, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol.* 1o de fevereiro de 2017;35(4_suppl):520–520.
- 38.** Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 24 de outubro de 2019;381(17):1632–43.
- 39.** Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne P-L, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* outubro de 2011;12(11):1032–44.
- 40.** Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang Y-J, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* outubro de 2008;19(10):1720–6.
- 41.** Grothey A, Cutsem EV, 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.* 26 de janeiro de 2013;381(9863):303–12.
- 42.** Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 1o de agosto de 2019;20(8):1070–82.
- 43.** Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* junho de 2015;16(6):619–29.
- 44.** Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 14 de maio de 2015;372(20):1909–19.
- 45.** Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 25 de junho de 2015;372(26):2509–20.

- 46.** Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 10 de 2018;36(8):773–9.
- 47.** Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* junho de 2016;17(6):738–46.
- 48.** Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multi-centre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* abril de 2019;20(4):518–30.
- 49.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 21 de fevereiro de 2018 [citado 13 de novembro de 2019]; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714448>
- 50.** Rolfo C, Dziadziuszko R, Doebele RC, Demetri G, Simmons B, Huang X, et al. Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Annals of Oncology.* outubro de 2019;30:v180.
- 51.** Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, Liu SV, Chawla SP, Tosi D, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. *Annals of Oncology.* novembro de 2018;29:ix175.