



# CÓLON: DOENÇA LOCALIZADA



## AUTORES

Dr<sup>a</sup>. Maria Ignez Braghioli  
Dr<sup>a</sup>. Anelisa Coutinho  
Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff

### 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/LV	5-Fluorouracil/Leucovorin
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i> (antígeno carcinoembrionário)
dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i> (deficiência do reparo de <i>mismatch</i> )
EC	Estádio clínico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
LFN	Linfonodo(s)
MSI-H	<i>Microsatellite instability-high</i> (Alta instabilidade de microssatélites)
MSS	<i>Microsatellite instability</i>
NE	Nível de evidência
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
QT	Quimioterapia
SG	Sobrevida global
VO	Via oral

# Estadiamento<sup>1</sup>

## Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão para a muscular da mucosa)
T1	Invasão da submucosa através da muscular da mucosa, mas não a muscular própria
T2	Invasão da muscular própria
T3	Invasão dos tecidos pericólicos através da muscular própria
T4	Invasão do peritônio visceral ou invasão/adesão a órgãos adjacentes
T4a	Invasão do peritônio visceral, incluindo perfuração do intestino através do tumor e invasão por contiguidade através de áreas com inflamação para a superfície do peritônio visceral
T4b	Invasão/adesão a órgãos adjacentes

## Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástases em LFN regionais
N1	Metástase em 1 a 3 LFN regionais (com pelo menos 0,2mm), ou depósitos tumorais presentes com LFN regionais negativos
N1a	Metástase em 1 LFN regional
N1b	Metástase em 2 a 3 LFN regionais
N1c	Nenhum LFN regional positivo, porém, há depósitos tumorais na subserosa, mesentério, tecidos pericólicos não-peritonealizados ou tecidos perirretais/mesorretais
N2	Metástase em 4+ LFN regionais
N2a	Metástase em 4 a 6 LFN regionais
N2b	Metástase em 6+ LFN regionais

## Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástase em 1 sítio/órgão, sem metástase peritoneal
M1b	Metástase em 2+ sítios/órgãos, sem metástase peritoneal
M1c	Metástase peritoneal com ou sem acometimento de outros órgãos

## Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1/T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA (baixo risco)	T1/T2	N1/N1c	M0
IIIA (alto risco)	T1	N2a	M0
IIIB (baixo risco)	T3	N1/N1c	M0
IIIB (alto risco)	T4a	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IVA	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b
IVC	Qualquer	Qualquer	M1c

## Estratificação de risco

Estádio II	Tumor T4 (estádios IIB/IIC) Histologia pouco diferenciada Invasão linfovascular e/ou perineural Presença de obstrução ou perfuração intestinal Margens positivas ou indeterminadas Amostragem inadequada de LFN (< 12 LFN dissecados)
Estádio III (estudo IDEA)	Baixo risco: T1-T3 e N0-N1 Alto risco: T4 ou N2

## Tratamento

### Doença localizada com ressecção R0 ou R1

#### Estádio I

Não recomendado tratamento adjuvante

#### Estádio II

##### Instabilidade de microssatélites presente (MSI-H ou dMMR)

- Não recomendado tratamento adjuvante

##### Risco habitual

- Observação clínica (NE I/FR B)

##### Alto risco

- QT adjuvante à base de fluoropirimidinas (esquemas a seguir)  
(NE II/FR B)

Esquema Roswell-Park <sup>2</sup>	
Leucovorin 500mg/m <sup>2</sup> EV D1	Semanalmente por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 a 4 ciclos
5-Fluorouracil 500mg/m <sup>2</sup> EV (bôlus) D1	
Esquema de Gramont (5-FU/LV infusional) <sup>3</sup>	
Leucovorin 400mg/m <sup>2</sup> EV D1	A cada 2 semanas, por 12 ciclos
5-Fluorouracil 400mg/m <sup>2</sup> EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 1.200mg/m <sup>2</sup> EV (bomba de infusão de 46h) D1	
5FU/LV bolus 30 semanas <sup>4</sup>	
Leucovorin 25mg/m <sup>2</sup> EV D1	Semanalmente, por 30 semanas
5-Fluorouracil 370mg/m <sup>2</sup> EV (bôlus) D1	

### Esquema Mayo<sup>5</sup>

Leucovorin 20mg/m<sup>2</sup> EV D1

5-Fluorouracil 425mg/m<sup>2</sup> EV (bôlus) D1 a D5

A cada 4 semanas,  
por 6 ciclos

### Capecitabina<sup>6</sup>

Capecitabina 1.250mg/m<sup>2</sup> VO 12/12h D1 a D14  
(a dose utilizada na prática é de 1.000mg/m<sup>2</sup> VO  
12/12h)

A cada 3 semanas,  
por 8 ciclos  
(24 semanas)

- Para pacientes de muito alto risco (< 12 LFN analisados e/ou T4 MSS), pode ser considerada a adição de oxaliplatina ao esquema com fluoropirimidina (vide esquemas para estágio III) (NE V/FR C);
- Observação clínica.

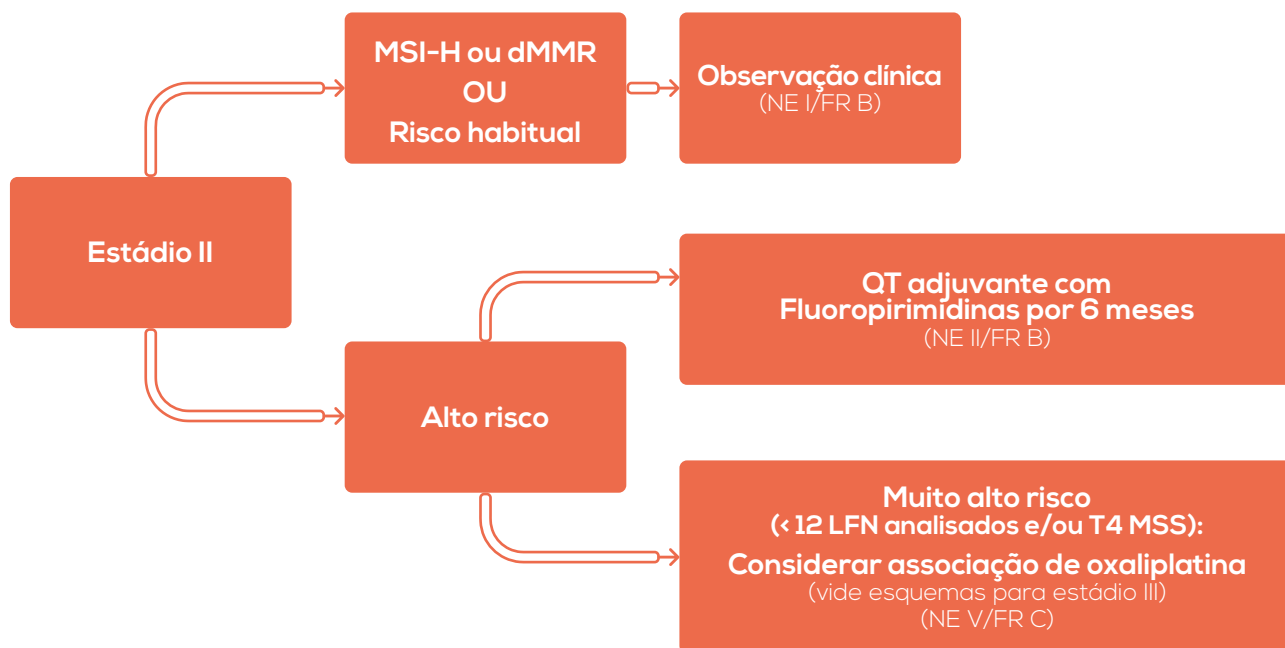


#### Considerações e bases científicas para recomendações

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<sup>7</sup> randomizou 3.238 pacientes com câncer de cólon e reto estádios 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 sobrevida em 5 anos de 3,6%. Entretanto, mais de 60% o dos pacientes tiveram menos de 12 LFN analisados, o que significa que poderiam ser pacientes de mais alto risco. Estes achados são semelhantes aos descritos pelo ACCENT<sup>8</sup>, que avaliou dados individuais de quase 6.900 pacientes com estágio II. Desta forma, a QT não pode ser recomendada como padrão para todos os pacientes com estágio II. A decisão deve ser individualizada e discutida com cada paciente.

O estudo fase III MOSAIC, que investigou o tratamento adjuvante com 5-FU/LV *versus* FOLFOX para pacientes com câncer de cólon estádios II e III, não mostrou benefício em sobrevida para a população com estágio 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)<sup>9</sup>. Em consenso de especialistas, foi definido que o benefício encontrado para pacientes com estágio III poderia ser considerado para tratamento de pacientes com estágio II, particularmente os de alto risco<sup>10</sup>. A participação em estudos clínicos deve ser estimulada. O estudo IDEA, que avaliou 3273 pacientes com estágio III e II de alto risco comparando uso de QT com oxaliplatina e fluoropirimidina adjuvante por 3 ou 6 meses, apresentou na ASCO de 2019 uma análise dos pacientes com EC II de alto risco especificamente<sup>11</sup>. Nesta análise, 3 meses de adjuvância não se comprovou não-inferior a 6 meses, como nos pacientes EC III. No entanto, o esquema com capecitabina e oxaliplatina resultou em benefício semelhante a 6 meses, com menor toxicidade.

## Fluxograma para tratamento adjuvante para estágio II



## Estádio III

### Baixo risco

- QT adjuvante com fluoropirimidinas + oxaliplatina (NE I/FR A)

Preferencial (3 meses)

Esquema CapOx 4 ciclos	
Capecitabina 1.000mg/m <sup>2</sup> VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
Oxaliplatina 130mg/m <sup>2</sup> EV D1	

Opções (6 meses)

Esquema mFOLFOX6 12 ciclos	
Oxaliplatina 85mg/m <sup>2</sup> EV D1	A cada 2 semanas, por 12 ciclos
Leucovorin 400mg/m <sup>2</sup> EV D1	
Fluorouracil 400mg/m <sup>2</sup> EV (bôlus) D1	
Fluorouracil 2.400mg/m <sup>2</sup> EV (bomba de infusão de 46h) D1	



### Esquema FLOX 3 ciclos

Oxaliplatina 85mg/m <sup>2</sup> EV D1, D15 e D29	Por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 ciclos
Leucovorin 500mg/m <sup>2</sup> EV D1 semanal	
5-Fluorouracil 500mg/m <sup>2</sup> EV (bólus) D1 semanal	

#### Alto risco

- QT adjuvante com fluoropirimidinas + oxaliplatina por 6 meses (NE I/FR A)

Opções (doses conforme descrito acima em baixo risco)

- Esquema mFOLFOX6 12 ciclos<sup>12</sup>
- Esquema CapOx 8 ciclos<sup>13</sup>
- Esquema FLOX 3 ciclos<sup>14</sup> (a depender da disponibilidade do serviço, considerar o uso de FLOX)

#### Pacientes > 70 anos e ECOG ≤ 2

- QT com fluoropirimidina (NE I/FR A);
- Associação de oxaliplatina tem benefício incerto e provavelmente pequeno (NE I/FR C).



#### Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo fase III MOSAIC, com seguimento mediano de 9,5 anos, mostrou ganho absoluto de aproximadamente 8,1% em SG aos 10 anos para pacientes com estágio III tratados com FOLFOX4 *versus* 5-FU/LV (SG aos 10 anos de 67% *versus* 59%; HR 0,80; p=0,016)<sup>9</sup>. Resultados semelhantes foram descritos para o uso de CapOx comparado a 5-FU/LV em pacientes com estágio III, após 7 anos de seguimento a SG foi superior no grupo que recebeu oxaliplatina (73% *versus* 67%; HR 0,83; IC 95% 0,70-0,99; p=0,04)<sup>15</sup>. Recentemente o estudo IDEA comparou o uso de QT adjuvante por 6 *versus* 3 meses com fluoropirimidinas e oxaliplatina em pacientes com EC III. O uso de CapOx por 3 meses em pacientes considerados de menor risco (T1-3 e N1) foi não-inferior ao tratamento por 6 meses, ao passo que essa não-inferioridade não pode ser provada com o esquema FOLFOX<sup>16</sup>. Para os pacientes com maior risco (T4 ou N2), o tratamento por 3 meses não foi não-inferior a 6 meses, portanto, está mantida a recomendação de adjuvância por 6 meses.

#### Tratamento adjuvante em pacientes > 70 anos

O benefício das fluoropirimidinas em pacientes > 70 anos e performance status ≤ 2 com câncer de cólon estádios II e III parece semelhante ao das outras faixas etárias<sup>17-19</sup>.

Em análises dos estudos MOSAIC e NSABP-C07, o benefício da oxaliplatina só foi observado para aqueles < 70 anos<sup>20,21</sup>. Achados semelhantes foram descritos baseados na análise da base de dados ACCENT<sup>19</sup>. Outra análise combinada de estudos em pacientes com estágio III tratados com fluoropirimidinas com ou sem oxaliplatina

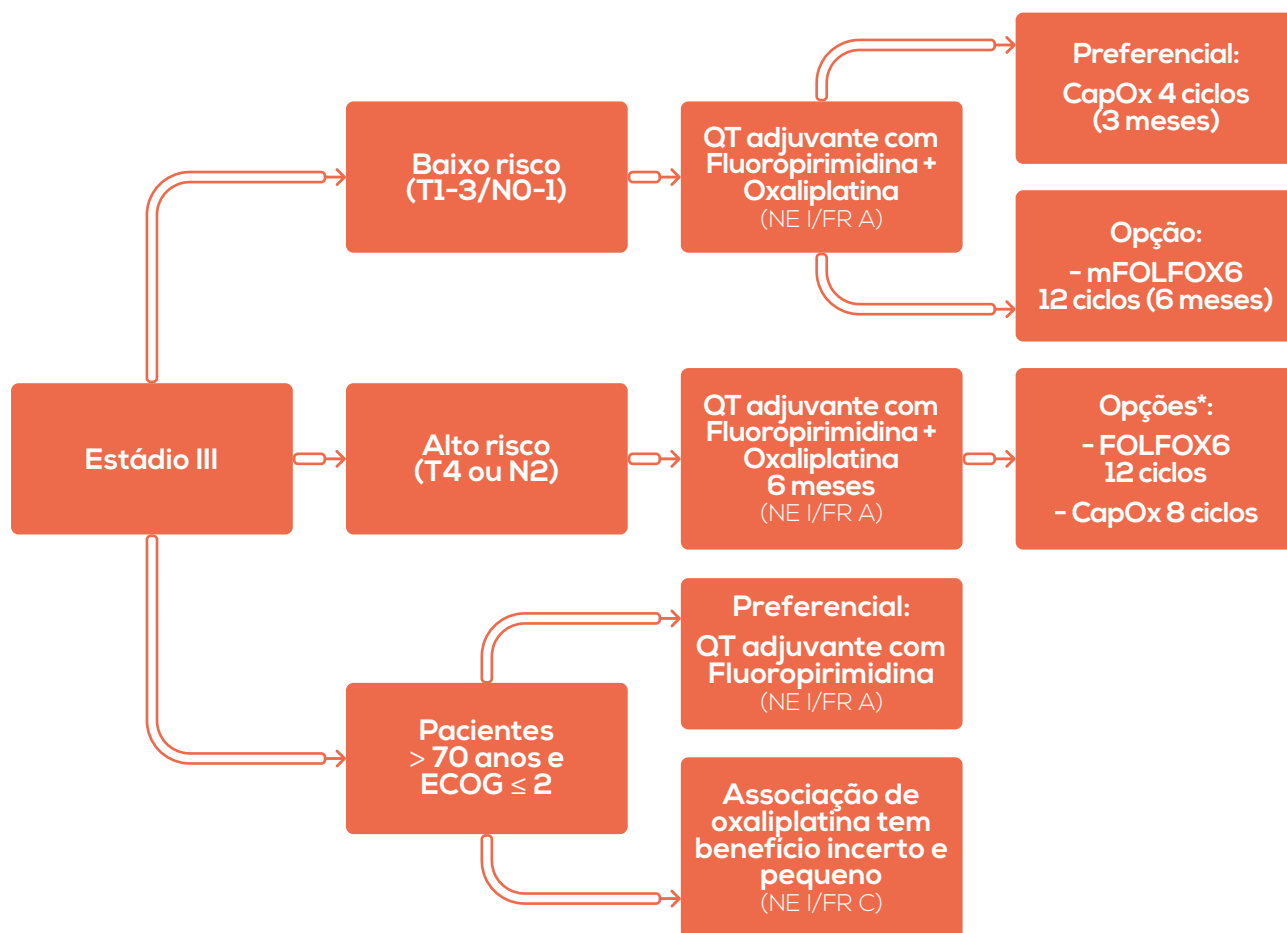
mostrou ganho de sobrevida em todas as faixas etárias, porém mais modesto para aqueles com 70 anos ou mais<sup>22</sup>.

### Tempo para início da adjuvância

No geral, recomenda-se que seja iniciada adjuvância após plena recuperação cirúrgica. Nos estudos investigando tratamento adjuvante, tipicamente ser recomendou o tratamento após 4 a 8 semanas da cirurgia e este tem sido o padrão aceito.

Em uma revisão sistemática, que incluiu 10 estudos com mais de 15.000 pacientes e examinou a influência do tempo para início de adjuvância após cirurgia, mostrou-se que cada atraso de 4 semanas para iniciar o tratamento adjuvante a partir da cirurgia estava relacionado a queda da sobrevida em 14%<sup>23</sup>. Estes dados devem ser avaliados criticamente pois estão sujeitos a viés de seleção (NE II/FR B).

## Fluxograma para tratamento adjuvante para estágio III



\* A depender da disponibilidade do serviço, considerar o FLOX por 3 meses como uma opção alternativa.

## Seguimento<sup>(24,25)</sup>

### Estádio I

Colonoscopia: repetir em 1 ano e, depois, a cada 3 a 5 anos (exceto se achado pólipos, quando a frequência deve ser anual).

### Estádio II

#### Instabilidade de microssatélites (MSI-H/dMMR)

- Exame clínico: a cada 3 a 6 meses por 2 anos e a cada 6 a 12 meses até 5 anos;
- Exames de imagem: a cada 6 a 12 meses (NE V/FR B);
- CEA: a cada 6 a 12 meses (NE V/FR B);
- Para pacientes com síndrome de Lynch, as colonoscopias devem ser anuais;
- Considerar avaliação por oncogeneticista.

#### Risco habitual

- Exame clínico: a cada 3 a 4 meses por 2 anos e a cada 6 meses até 5 anos (NE I/FR B);
- Exames de imagem: a cada 6 meses por 2 anos e anualmente até 5 anos (NE I/FR B);
- CEA: a cada visita médica (NE I/FR B);
- Colonoscopia: repetir em 1 ano e, depois, a cada 3 a 5 anos (exceto se achado pólipos, quando a frequência deve ser anual) (NE I/FR A).

#### Alto risco

- Exame clínico: a cada 3 meses por 2 anos e a cada 6 meses até 5 anos (NE I/FR B);
- Exames de imagem: a cada 6 meses por 2 anos e anualmente até 5 anos (NE I/FR B);
- CEA: a cada visita médica (NE I/FR B);
- Colonoscopia: repetir em 1 ano e, depois, a cada 3 a 5 anos (exceto se achado pólipos, quando a frequência deve ser anual) (NE I/FR A).

### Estádio III

Exame clínico: a cada 3 meses por 2 anos e a cada 6 meses até 5 anos (NE I/FR B);

Exames de imagem: a cada 6 meses por 2 anos e anualmente até 5 anos (NE I/FR B);

CEA: a cada visita médica (NE I/FR B);

Colonoscopia: repetir em 1 ano e, depois, a cada 3 a 5 anos (exceto se achado pólipos, quando a frequência deve ser anual) (NE I/FR A).

## Referências

- 1.** Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., organizadores. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8o ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 2.** Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 1o de dezembro de 2005;23(34):8671–8.
- 3.** André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol.* 20 de agosto de 2007;25(24):3732–8.
- 4.** Kerr DJ, Gray R, McConkey C, Barnwell J. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, L-folinic acid and levamisole for patients with colorectal cancer: non-randomised comparison of weekly versus four-weekly schedules—less pain, same gain. QUASAR Colorectal Cancer Study Group. *Ann Oncol.* agosto de 2000;11(8):947–55.
- 5.** O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* janeiro de 1997;15(1):246–50.
- 6.** Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 30 de junho de 2005;352(26):2696–704.
- 7.** Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 15 de dezembro de 2007;370(9604):2020–9.
- 8.** Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 20 de fevereiro de 2009;27(6):872–7.
- 9.** André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 10 de dezembro de 2015;33(35):4176–87.

- 10.** Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 15 de agosto de 2004;22(16):3408–19.
- 11.** Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, Sougklakos I, Ou F-S, Meyers JP, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2019;37(15\_suppl):3501–3501.
- 12.** André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 3 de junho de 2004;350(23):2343–51.
- 13.** Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 10 de abril de 2011;29(11):1465–71.
- 14.** Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 1o de junho de 2007;25(16):2198–204.
- 15.** Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 10 de novembro de 2015;33(32):3733–40.
- 16.** Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 29 de março de 2018;378(13):1177–88.
- 17.** Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 11 de outubro de 2001;345(15):1091–7.
- 18.** Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol.* 20 de julho de 2012;30(21):2624–34.
- 19.** McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol.* 10 de julho de 2013;31(20):2600–6.

- 20.** Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 1o de outubro de 2011;29(28):3768–74.
- 21.** Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 20 de setembro de 2012;30(27):3353–60.
- 22.** Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, Twelves CJ, McKenna EF, Sun W, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* abril de 2015;26(4):715–24.
- 23.** Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 8 de junho de 2011;305(22):2335–42.
- 24.** Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* junho de 2006;56(3):160–7; quiz 185–6.
- 25.** Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer: The FACS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 15 de janeiro de 2014;311(3):263–70.