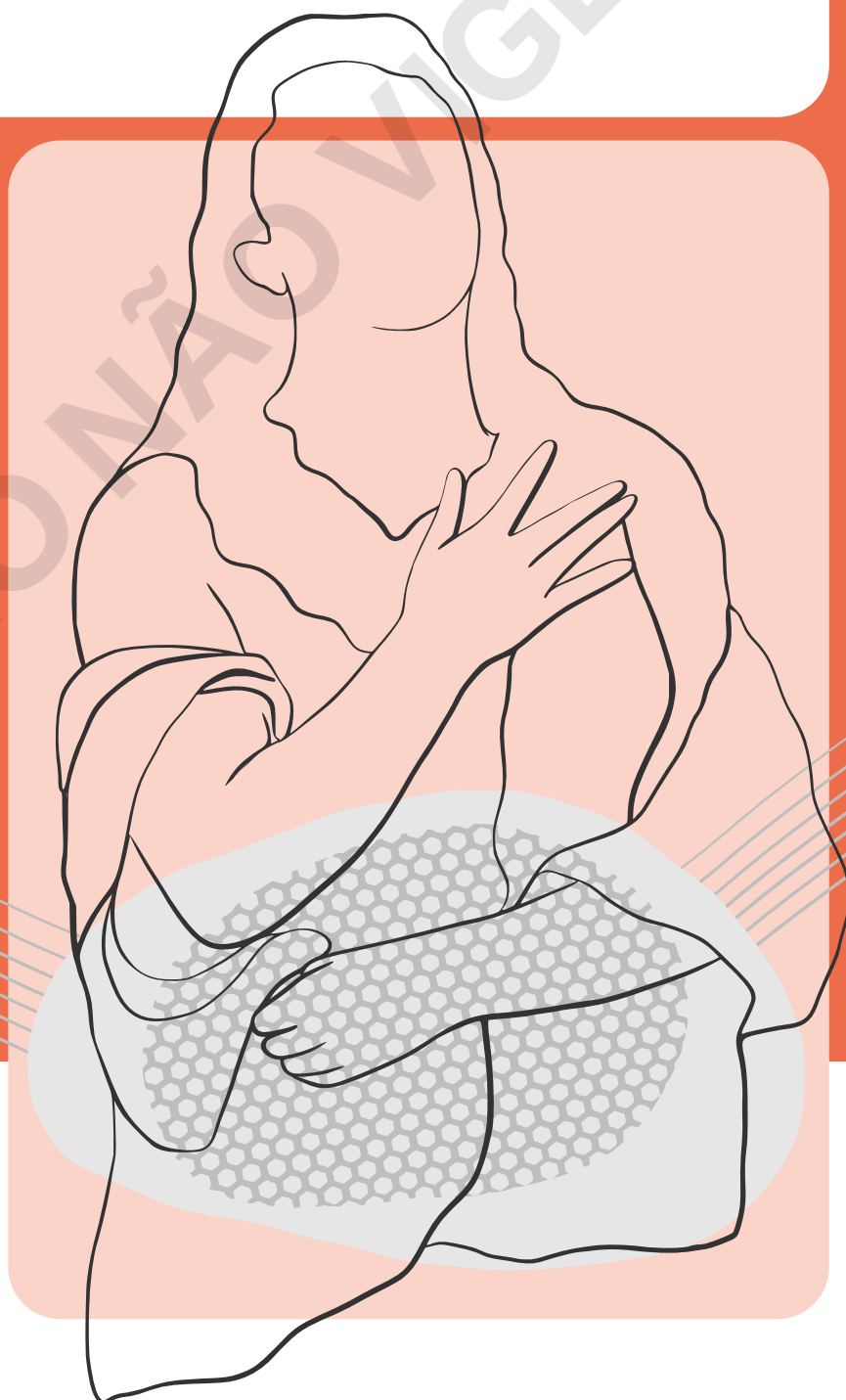


Cólon: doença avançada

20
24



Colaboração



grupo brasileiro
de tumores
gastrointestinais

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de cólon: doença avançada. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais Baixo SBOC

Dra. Renata D'Alpino Peixoto
Dr. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome
Dr. Rui Fernando Weschenfelder
Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann
Dr. Victor Hugo Fonseca de Jesus
Dra. Julia Andrade de Oliveira

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Cólon: doença avançada"
DATA DE PUBLICAÇÃO 20/05/2024 **PRESIDENTE** Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo **PRESIDENTE ELEITA (2025)** Angélica Nogueira Rodrigues **PRESIDENTE DE HONRA** Dr. Carlos Gil Ferreira **DIRETORIA** Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Madalena Penitente" de Ticiano Vecellio, 1565) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP **TELEFONE** (11) 3179-0090

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 mismatch)
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</i> sarcoma
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”.

VERSÃO NÃO VIGENTE

Tratamento

Doses dos esquemas de tratamento

Folfox4	
Oxaliplatina 85 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Leucovorin 200 mg/m² EV D1 e D2	
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1 e D2	
5-Fluorouracil 600 mg/m² EV (bomba de infusão de 22h) D1 e D2	
mFolfox6	
Oxaliplatina 85 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Leucovorin 400 mg/m² EV D1	
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 2.400 mg/m² EV (bomba de infusão de 46h) D1	
Folfiri	
Irinotecano 180 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Leucovorin 400 mg/m² EV D1	
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 2.400 mg/m² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	
Folfirinox	
Oxaliplatina 85 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano 180 mg/m² EV D1	
Leucovorin 400 mg/m² EV D1	
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 2.400 mg/m² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	

Folfoxiri	
Oxaliplatina 85 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano 165 mg/m² EV D1	
Leucovorin 200 mg/m² EV D1	
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 3.200 mg/m² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	
CapOx	
Capecitabina 1.000 mg/m² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas
Oxaliplatina 130 mg/m² EV D1	
FLOX	
Oxaliplatina 85 mg/m² EV D1, D15 e D29	Por 6 semanas, a cada 8 semanas
Leucovorin 500 mg/m² EV D1 semanalmente	
5-Fluorouracil 500 mg/m² EV (bôlus) D1 semanalmente	
Irinotecano	
Monoterapia Irinotecano 350 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas
Irinotecano + Panitumumabe	
- Preferencial Irinotecano 350 mg/m² EV D1 Panitumumabe 9 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
- Alternativa Irinotecano 180 mg/m² EV D1 Panitumumabe 6 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano + Cetuximabe Irinotecano 180 mg/m² EV D1 Cetuximabe 500 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Cetuximabe	
Cetuximabe 500 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas

Panitumumabe	
Panitumumabe 6 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Bevacizumabe (sempre em combinação com QT)	
Bevacizumabe 5 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Aflibercepte (sempre em combinação com QT, usualmente Folfiri)	
Aflibercepte 4 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Ramucirumabe (sempre em combinação com QT, usualmente Folfiri)	
Ramucirumabe 8 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Capecitabina + Bevacizumabe (AVEX)	
Capecitabina 1.000 mg/m² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas
Bevacizumabe 7,5 mg/kg EV D1	
5-FU + Panitumumabe (Panda)	
Leucovorin 200 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
5-Fluorouracil 2.400 mg/m² EV (bomba de infusão de 46h) D1	
Panitumumabe 6 mg/kg EV D1	
Regorafenibe	
Regorafenibe 160 mg 1x/dia VO D1 a D21	A cada 4 semanas
Recomendação Iniciar o ciclo 1 com escalonamento de dose: 80 mg/dia na primeira semana, com aumento semanal de 40 mg até 160 mg/dia, se não houver efeitos colaterais limitantes	
Trifluridina/Tipiracila	
Trifluridina/Tipiracila 35 mg/m² 12/12h VO D1 a D5 e D8 a D12	A cada 4 semanas
Trifluridina/Tipiracila + Bevacizumabe	
Trifluridina/Tipiracila 35 mg/m² 12/12h VO D1 a D5 e D8 a D12	A cada 4 semanas
Bevacizumabe 5 mg/kg EV D1 e D15	

Encorafenibe** + Cetuximabe	
Encorafenibe 300 mg 1x/dia VO	A cada 4 semanas
Cetuximabe 250 mg/m² EV semanalmente (dose de ataque no C1D1: 400 mg/m²)	
Pembrolizumabe	
Pembrolizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas
Nivolumabe*	
Nivolumabe 3 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Nivolumabe* + Ipilimumabe*	
Nivolumabe 3 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1	A cada 6 semanas
Trastuzumabe* + Lapatinibe*	
Trastuzumabe 2 mg/kg EV semanalmente (dose de ataque C1D1: 4 mg/kg)	
Lapatinibe 1.000 mg 1x/dia VO continuamente	
Pertuzumabe* + Trastuzumabe*	
Pertuzumabe 420 mg (dose de ataque C1D1: 840 mg) EV D1	A cada 3 semanas
Trastuzumabe 6 mg/kg EV semanalmente (dose de ataque C1D1: 8 mg/kg)	
Trastuzumabe-deruxtecana*	
Trastuzumabe-deruxtecana 6,4 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
Larotrectinibe**	
Larotrectinibe 100 mg 12/12h VO continuamente	
Entrectinibe*	
Entrectinibe 600 mg 1x/dia VO continuamente	

*Tratamentos ainda não aprovados pela Anvisa para esta indicação.

**Tratamentos ainda não constam no rol de procedimentos da ANS para esta indicação.

Doença avançada ressecável

QT perioperatória:

mFolfox6 6 ciclos pré- e 6 ciclos pós-cirurgia **NE ALTO/FR FORTE**.^{1,2}

Não combinar anticorpo monoclonal.³

Cirurgia de metastasectomia:

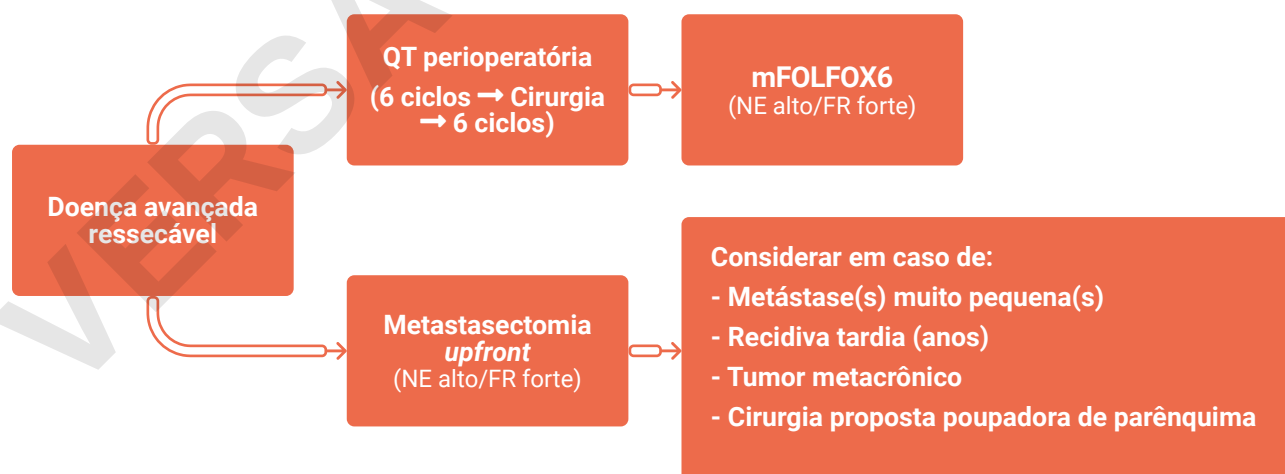
Considerar se metástase(s) muito pequena(s) ou recidiva após alguns anos do tratamento do tumor primário, tumor metacrônico ou em caso de cirurgia proposta ser poupadora de parênquima **NE ALTO/FR FORTE**.

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 anos.² 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 SLP.³

Fluxograma para tratamento da doença avançada ressecável



Doença potencialmente ressecável

Esquemas de conversão

RAS selvagem com tumor primário em cólon esquerdo NE ALTO/FR FORTE :

mFolfox6 + Cetuximabe/Panitumumabe;
Folfiri + Cetuximabe/Panitumumabe.

RAS mutado ou tumor primário em cólon direito NE MODERADO/FR FORTE :

mFolfox6 ± Bevacizumabe;
Folfiri ± Bevacizumabe;
mFolfirinox ± 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}

Esquema 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).

Estudo fase III Become avaliou especificamente a população de pacientes com câncer colorretal com metástases irressecáveis limitadas ao fígado, com mutações RAS, e demonstrou que a adição de bevacizumabe ao regime mFolfox6 aumentou as taxas de ressecção R0 de 6% para 22%, além de ter aumentado a SLP e a SG.⁶

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 conversão.⁷

Para pacientes com tumores 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 pacientes.⁸

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.^{5,9-11} 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 hepática.¹¹

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 radioablativas.¹¹ Nas cirurgias de 2 tempos, deve-se considerar estratégias para acelerar a regeneração hepática do fígado a ser preservado como embolização da veia porta contralateral¹² ou técnica de ALPPS.¹³

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 técnica.⁵

Esquemas de consolidação ("adjuvância" após metastasectomia)

Pacientes sem tratamento adjuvante prévio ou que não tenham recebido oxaliplatina:

mFolfox6 NE BAIXO/FR FRACA.

- 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:

Observação, sem tratamento adicional NE BAIXO/FR FRACA.

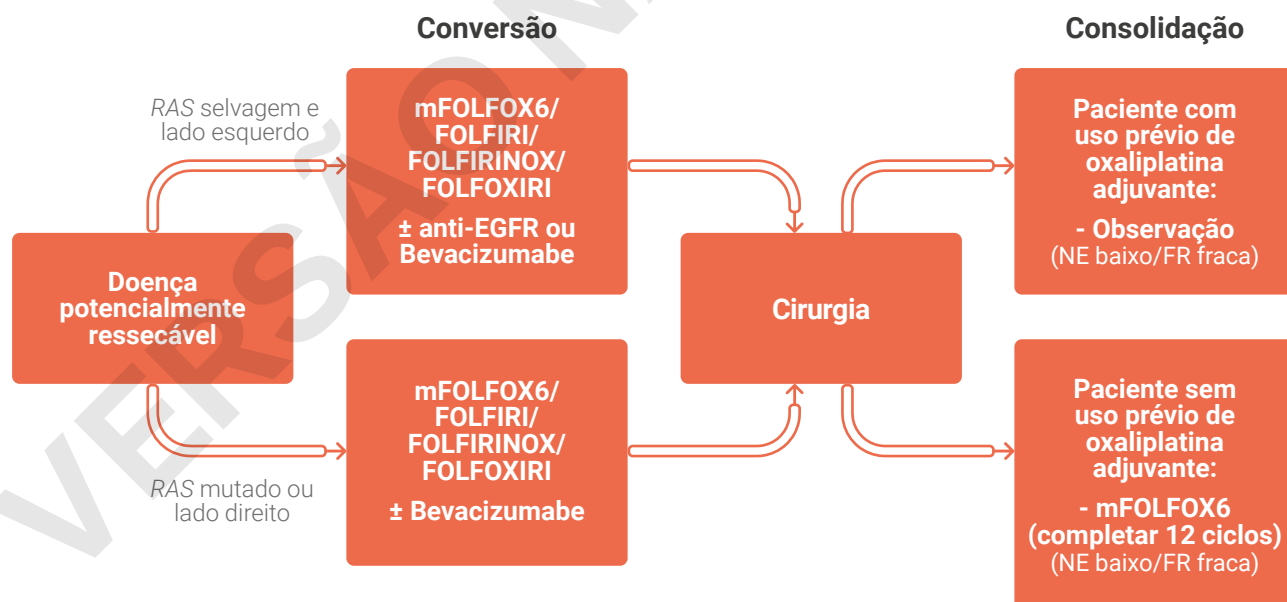
Considerações e bases científicas para recomendações

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} 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}

O estudo de fase II/III JCOG0603 incluiu pacientes com doença exclusivamente metastática para fígado e submetidos a ressecção cirúrgica posteriormente randomizados para 12 ciclos de Folfex pós-operatório.

O desfecho primário foi SLP e o secundário, SG. Foram randomizados 300 pacientes e o estudo foi terminado precocemente após a terceira análise interina devido a uma diferença estatisticamente significativa em termos de SLD, mas não em SG. Com seguimento de 59 meses, a SLP em 5 anos foi de 49,8% no grupo de tratamento *versus* 38,7% no grupo observação (HR 0,67; p=0,006). A SG em 5 anos foi de 71,2% *versus* 83,1%, respectivamente. Em 5 anos estes números foram 69,5% e 92,2% respectivamente. Desta forma, não recomendamos oferecer rotineiramente "adjuvância" pós-metastasectomia para pacientes neste cenário.¹⁴

Fluxograma para tratamento da doença avançada potencialmente ressecável



Doença irresssecável

1ª linha

RAS selvagem com tumor primário em cólon esquerdo (e *BRAF-V600E* selvagem, se disponível):

Candidatos a tratamento intensivo:

mFolfox6 ± Cetuximabe/Panitumumabe NE ALTO/FR FORTE ;
Folfiri ± Cetuximabe/Panitumumabe NE ALTO/FR FORTE .

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 doença.¹⁷ 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 SG.¹⁸ 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 oxaliplatina.¹⁹ Embora o estudo de fase III Nordic VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX,²⁰ o estudo fase III CALGB 80405 comparou Folfox/Folfiri com cetuximabe ou bevacizumabe, com SG semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses.²¹

Estudo de Hurwitz *et al.* levou à aprovação do bevacizumabe quando associado ao IFL.²² 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; $p=0,037$).²³ 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; $p=0,03$).²⁴ 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%; $p < 0,0001$).²⁵⁻²⁷ A recomendação de tratamento com Folfiri e panitumumabe deriva de extrapolação de estudos de 2 linhas de tratamento.²⁸ Estudo Tribe demonstrou ganho de SLP (9,7 *versus* 12,2 meses; $p = 0,0012$) favorável ao Folfoxiri com bevacizumabe em detrimento de Folfiri e bevacizumabe.²⁹ Estudo subsequente Tribe2 sugere que a reexposição ao Folfoxiri com bevacizumabe após terapia de manutenção é segura e prolonga a SLP e a SG daqueles pacientes que apresentaram resposta objetiva ou doença estável aos primeiros oito ciclos de tratamento.³⁰ Possivelmente pacientes *BRAF-V600E* mutados derivem maior benefício desta combinação.⁸

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 SG mediana 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.^{7,31,32} Mais recentemente, o estudo Paradigm demonstrou através de dados mais consistentes o benefício da adição dos anticorpos anti-EGFR nos pacientes *RAS* selvagem com tumores do lado esquerdo. Estudo fase III avaliando primeira linha de tratamento em doença metastática *RAS*-selvagem randomizou 823 pacientes em mFolfox6 + panitumumabe *versus* mFolfox6 + bevacizumabe, tendo SG no subgrupo de pacientes com tumores do lado esquerdo como *endpoint* primário. O braço anti-EGFR apresentou SG mediana de 37,9 meses *versus* 34,3 meses no braço bevacizumabe (HR 0,82; IC 95% 0,68-0,88; $P=0,031$).³³ 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 ou tumor primário em cólon direito:

Candidatos a tratamento intensivo:

mFolfox6 NE ALTO/FR FORTE ± Bevacizumabe NE ALTO/FR FRACA ;

Folfiri NE ALTO/FR FORTE ± Bevacizumabe NE ALTO/FR FRACA ;

Folfirinox ± Bevacizumabe NE ALTO/FR FORTE ;

- Considerar este regime às opções de esquema de Folfoxiri.

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

Folfoxiri + Bevacizumabe NE BAIXO/FR FRACA .



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 sequenciamento.³⁴ 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.³⁵

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 cateter para esquemas infusionais da fluoropirimidina. Há que ficar atento para a combinação com irinotecano pela maior taxa de toxicidade, principalmente diarreia.³⁶

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).²²

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 SG.¹⁷ O estudo que mostrou benefício da associação de bevacizumabe à oxaliplatina com ganho de sobrevida foi o estudo TREE (fase II).³⁷

Baseado nos dados do Tribe,³⁰ 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, 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, consequentemente, a criteriosa seleção do paciente.

Pacientes com idade ≥ 70 anos, frágeis ou com doença indolente:

Capecitabina + Bevacizumabe **NE ALTO/FR FORTE**;
5-Fluorouracil + Panitumumabe **NE MODERADO/FR FRACA**.

Considerações e bases científicas para recomendações

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.³⁸

O estudo de fase II randomizado Panda *trial*, que avaliou 185 pacientes com 70 anos ou mais, mostrou SLP de 9,1 meses similar para o braço de 5-Fluorouracil mais panitumumabe *versus* 9,6 meses no braço de Folfex + panitumumabe, com toxicidade aceitável.³⁹

MSI-H / dMMR:

Pembrolizumabe **NE ALTO/FR FORTE**.

Considerações e bases científicas para recomendações:

O estudo Keynote-177 comparou o uso de pembrolizumabe *versus* QT em pacientes MSI-H/dMMR em primeira linha de tratamento para doença metastática. Esse foi o primeiro estudo fase III neste cenário, com um total de 307 pacientes randomizados 1:1 entre imunoterapia *versus* mFolfox6 ou Folfiri ± bevacizumabe ou cetuximabe. A SLP mediana foi de 16,5 meses no grupo imunoterapia *versus* 8,2 meses no grupo QT (HR 0,59; IC 95% 0,45-0,79). A taxa de resposta foi de 45,1 *versus* 33,1%. Um total de 60% dos pacientes do grupo QT recebeu imunoterapia em linhas subsequentes, o que compromete a análise de SG. A SG mediana não foi atingida no grupo imunoterapia *versus* 36,7 meses no grupo quimioterapia (HR 0,74; IC 95% 0,53-1,03).^{40,41}

O estudo CheckMate-8HW foi o primeiro estudo fase III a analisar o papel do duplo bloqueio anti-CTLA-4 e anti-PD-1 na primeira linha de tratamento de pacientes MSI-H/dMMR. Um total de 303 pacientes foram randomizados 2:1 para o grupo nivolumabe 240 mg + ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses seguido de Nivolumabe 480 mg a cada 4 semanas de manutenção *versus* mFolfox6 ou Folfiri ± bevacizumabe ou cetuximabe. A SLP, o *endpoint* primário do estudo, não foi atingida no grupo imunoterapia *versus* 5,9 meses no grupo QT (HR 0,21; IC 95% 0,13-0,35). A SLP em 24 meses foi de 72% *versus* 14%. O *follow-up* ainda é curto e, portanto, são aguardados os resultados de SG e a análise de comparação com nivolumabe em monoterapia, além das aprovações regulatórias para seu uso na prática clínica.⁴²

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 ALTO/FR FORTE** ;
mFolfox6 ± anti-EGFR ou Bevacizumabe (situações abaixo).
- Se Folfox em 1ª linha:
Folfiri **NE ALTO/FR FORTE** ;
Folfiri ± anti-EGFR ou Bevacizumabe (situações abaixo);
Folfiri + Aflibercepte **NE ALTO/FR FRACA** ;⁴³
Folfiri + Ramucirumabe **NE ALTO/FR FRACA** ;⁴⁴
Irinotecano monoterapia **NE ALTO/FR FORTE** .

De acordo com o anticorpo monoclonal da 1ª linha:

- Virgens de angiogênicos (trocando o *doublet* de QT):
mFolfox6/Folfiri + Bevacizumabe **NE ALTO/FR FRACA** .
- Virgens de anti-EGFR (trocando o *doublet* de QT);
mFolfox6/Folfiri + Cetuximabe/Panitumumabe **NE MODERADO/FR FORTE** ;
Irinotecano + Cetuximabe/Panitumumabe **NE MODERADO/FR FORTE** .
- Se Bevacizumabe em 1ª linha (apenas trocando o *doublet* de QT):
mFolfox6/Folfiri + Bevacizumabe **NE ALTO/FR FRACA** .

Se bomba de infusão indisponível:

CapOx **NE ALTO/FR FORTE** ;
FLOX **NE MODERADO/FR FRACA** .

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

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

BRAF-V600E mutado:

Encorafenibe + Cetuximabe **NE ALTO/FR FORTE** .⁴⁵

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;
Caplri: 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 drogas.⁴⁶ 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%).³⁴

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 infusão.⁴⁷

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.

Independente de *RAS/BRAF*:

Regorafenibe NE ALTO/FR FORTE;⁴⁸⁻⁵⁰

Trifluridina/Tipiracila NE ALTO/FR FORTE;^{51,52}

Trifluridina/Tipiracila + Bevacizumabe NE ALTO/FR FORTE;⁵³

RAS e *BRAF* selvagens:

Cetuximabe ou Panitumumabe monoterapia NE ALTO/FR FORTE;

Irinotecano + Cetuximabe NE MODERADO/FR FORTE;

Irinotecano + Panitumumabe NE MODERADO/FR FORTE.

RAS ou *BRAF-V600E* mutados:

Retratamento com fluoropirimidina e oxaliplatina NE BAIXO/FR FRACA;

Fluoropirimidina monoterapia, em casos selecionados
(ver discussão adiante) NE MUITO BAIXO/FR FRACA.

BRAF-V600E mutado:

Encorafenibe* + Cetuximabe NE ALTO/FR FORTE;^{45,56}

*Tratamentos ainda não aprovados pela Anvisa para esta indicação.

MSI-H/dMMR sem imunoterapia prévia:

Pembrolizumabe NE MODERADO/FR FORTE; ^{40,57}
Nivolumabe* NE MODERADO/FR FORTE; ⁵⁸
Nivolumabe* + Ipilimumabe* NE MODERADO/FR FORTE; ⁵⁹

RAS selvagem e HER2 hiperexpresso/amplificado:

Trastuzumabe* + Lapatinibe* NE MODERADO/FR FORTE; ⁶⁰
Pertuzumabe* + Trastuzumabe* NE MODERADO/FR FORTE; ^{61,62}
Trastuzumabe* + Tucatinibe* NE MODERADO/FR FORTE; ⁶³
Trastuzumabe-deruxtecana* (medicação com possibilidade de incorporação futura) NE MODERADO/FR FORTE; ^{64,65}

Fusão de *NTRK* presente:

Larotrectinibe NE MODERADO/FR FORTE; ⁶⁶
Entrectinibe* NE MODERADO/FR FORTE; ^{67,68}

*Tratamentos ainda não aprovados pela Anvisa para esta indicação.



Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo Correct comparou o uso de regorafenibe 160 mg/dia *versus* placebo em uma população de 760 pacientes com câncer colorretal avançado, que havia sido exposta a fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe, além dos anticorpos anti-EGFR (cetuximabe, panitumumabe) em pacientes com tumores KRAS selvagem.⁴⁸ O uso do inibidor tirosina-quinase prolongou a SG mediana, o *endpoint* primário, de 5,0 para 6,4 meses (HR 0,77; IC 95% 0,64-0,94; p=0,0052). Segundo estudo fase III placebo-controlado avaliando a mesma comparação foi realizada pelo Concur *trial*, realizada em população asiática (N 204), reproduzindo os dados do estudo Correct, demonstrando ganho em SG, de 6,3 com placebo para 8,8 meses com regorafenibe (HR 0,55; IC 95% 0,40-0,77; p=0,00016).⁴⁹ Caso haja disponibilidade para o uso do regorafenibe, favorecemos a estratégia validada pelo estudo ReDOS, que propõe escalonamento de dose da medicação, iniciando-se com 80 mg/dia na primeira semana, aumentando-se para 120 mg/dia na segunda, até atingir 160 mg/dia na terceira na ausência de eventos adversos significativos. Esta estratégia aumentou a taxa de pacientes que atingem o terceiro ciclo, de 26% com a estratégia convencional *versus* 43%.⁵⁰

Outra opção terapêutica para os pacientes com doença refratária a partir da terceira linha é trifluridina/tipiracila. O estudo Recourse identificou que o uso de trifluridina/tipiracila também doença avançada prolongou a SG comparado a placebo, de 5,3 para 7,1 meses (HR 0,68; IC 95% 0,58-0,81; p<0,001), em um desenho fase III, com 800 pacientes.⁵¹ Esses dados foram corroborados pelo estudo fase III Terra realizado em 406 pacientes em população asiática, demonstrando ganho em SG de 7,1 *versus* 7,8 meses com trifluridina/tipiracila (HR 0,79; IC 95% 0,62-0,99; p=0,035).⁵²

Recentemente foram apresentados dados do estudo Sunlight, que randomizou 492 pacientes com doença metastática previamente tratados com fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, anti-angiogênicos, e anti-corpos anti-EGFR (se *RAS* selvagem) para o braço trifluridina/tipiracila + bevacizumabe *versus* o braço trifluridina/tipiracila isolado. A adição do anti-angiogênico prolongou a SG, o *endpoint* primário, de 7,5 meses para 10,8 meses (HR 0,61; IC 95% 0,49-0,77; $p < 0,001$). A SLP também foi estendida de 2,4 para 5,6 meses (HR 0,44; IC 95% 0,36-0,54; $p < 0,001$). Baseado nestes dados, a associação de trifluridina/tipiracila + bevacizumabe torna-se a opção preferencial para os pacientes com doença metastática refratários aos regimes convencionais em primeira ou segunda linhas terapêuticas.⁵³

Não há estudos randomizados que avaliaram o benefício da reexposição a QT contendo fluoropirimidinas, oxaliplatina ou irinotecano após a segunda linha de tratamento, apesar desta estratégia ser comumente utilizada na prática clínica.

O uso de biomarcadores pode auxiliar na decisão da escolha do melhor tratamento após a 2ª linha. Terapias-alvo baseadas no *status RAS/BRAF*, *MSI* e *HER2* têm sido avaliadas em estudos clínicos recentes.

A estratégia de reexposição aos anticorpos anti-EGFR a partir da segunda linha nos pacientes *RAS* selvagens que demonstraram resposta objetiva a estas medicações em linhas iniciais tem sido avaliada por estudos clínicos recentes, não-randomizados.

Estudo fase II Cricket avaliou 28 pacientes com câncer colorretal metastático *RAS/BRAF* selvagens que haviam apresentado resposta objetiva a regime contendo irinotecano e cetuximabe em primeira linha, e apresentavam progressão de doença a um regime contendo oxaliplatina e bevacizumabe em segunda linha. Os pacientes foram reexpostos a cetuximabe + irinotecano em terceira linha. A taxa de resposta foi de 21%.⁵⁴ Já o estudo fase II Chronus propôs a realização de biópsia líquida (ctDNA) para melhor seleção dos pacientes antes da reexposição ao anti-EGFR e detectou a presença de mutações *RAS* e *BRAF* em 31% dos pacientes inicialmente avaliados, poupando-os da reexposição. Dos 27 pacientes selecionados que apresentavam ausência de mutações *RAS* e *BRAF* na biópsia líquida, a taxa de resposta ao panitumumabe foi de 30%.⁵⁵ Portanto, caso a reexposição ao anti-EGFR seja explorada, favorecemos a seleção de pacientes através de biópsia líquida, se disponível.

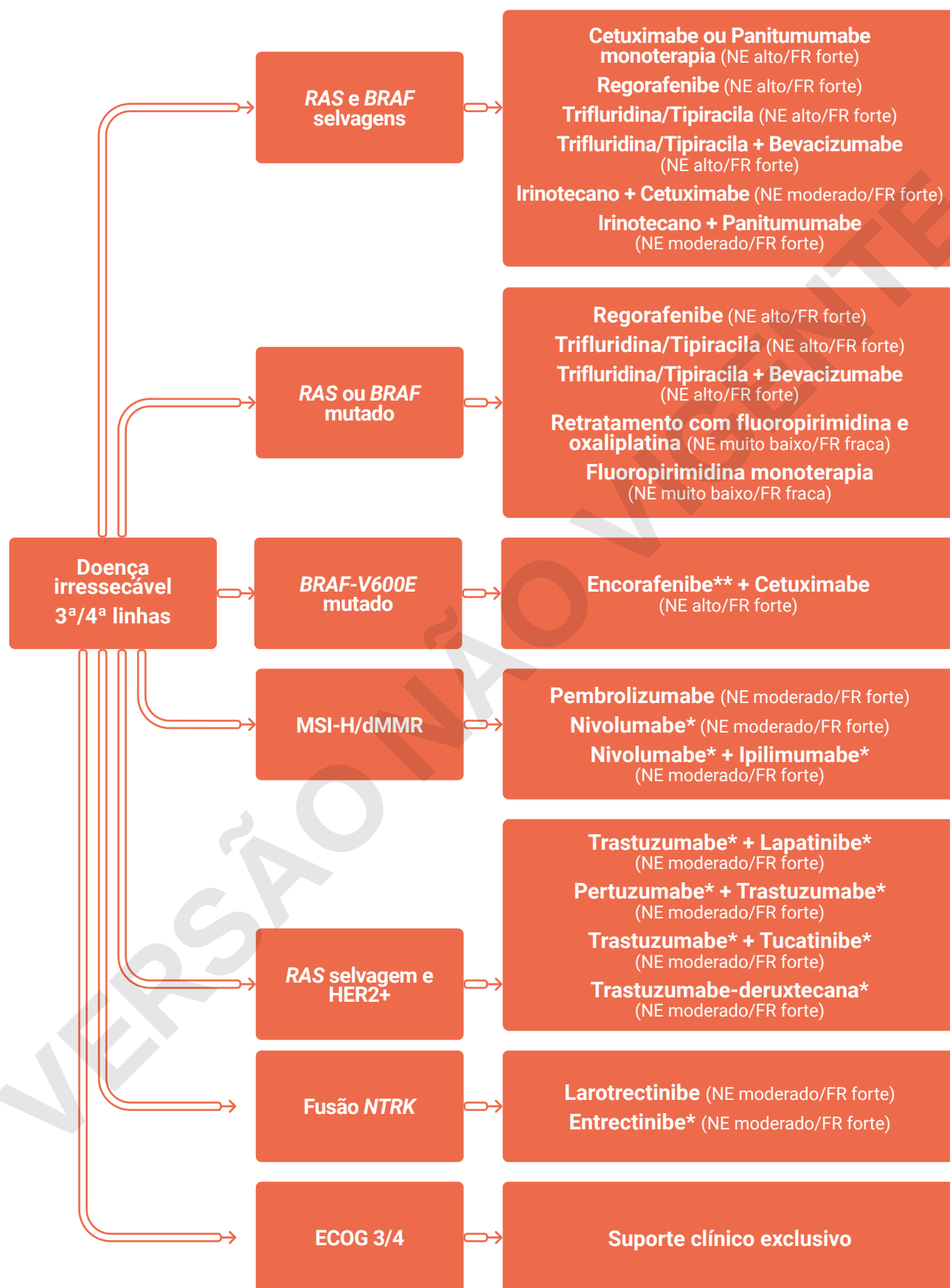
Para os pacientes com mutação *BRAF-V600E* previamente tratados com uma ou mais linhas de terapia sistêmica, o estudo Beacon, com 665 pacientes, demonstrou que a combinação de encorafenibe + cetuximabe aumentou a SG para 9,3 meses comparada a 5,9 meses com o uso de irinotecano ou Folfiri + cetuximabe (HR 0,61; IC 95% 0,48-0,77; $p < 0,001$), com taxa de resposta de 20% *versus* 2%.^{45,56} O estudo Swog S1406, fase II randomizado com 106 pacientes previamente tratados, já havia demonstrado a eficácia da associação do inibidor de *BRAF* com anti-EGFR. O regime VIC (vemurafenibe + irinotecano + cetuximabe), comparado ao regime IC, aumentou a taxa de resposta de 4% para 17%, a SLP de 2,0 para 4,2 meses (HR 0,50; IC 95% 0,32-0,76; $p = 0,001$) e a SG de 5,9 meses para 9,6 meses

(HR 0,77; IC 95% 0,50-1,18; $p=0,23$, após crossover).⁴⁶ Diante destes dois estudos, caso haja acesso a associação de inibidores BRAF com anti-EGFR, consideramos estes regimes superiores ao tratamento baseado em QT isolada ou irinotecano isolado com anti-EGFR.

O estudo CheckMate-142, uma multi-coorte avaliando diversos regimes de imunoterapia em pacientes com câncer colorretal MSI-H, também demonstrou que a combinação de ipilimumabe 1 mg/kg + nivolumabe 3 mg/kg 3/3 semanas por 4 doses, seguido de nivolumabe 2/2 semanas até progressão de doença é extremamente eficaz, mesmo em uma população de pacientes previamente tratada.⁵⁹ Essa combinação atingiu taxa de resposta de 55% em 119 pacientes e SLP em 12 meses de 71%, e, consequentemente, apresenta-se como opção terapêutica aos pacientes com tumores MSI-H que não receberam imunoterapia em 1ª linha. O uso de anti-PD-1 em monoterapia também se apresenta como alternativa, aparentemente com menor atividade do que a combinação com anti-CTLA-4. Nivolumabe 3 mg/kg 2/2 semanas associou-se a uma taxa de resposta de 31% nos 74 pacientes avaliados, com 86% dos pacientes sem sinais de progressão em 12 meses.⁵⁸

Baseado em estudos fase II de braço único, a eficácia das terapias anti-HER2 mostra-se promissora na parcela de cerca de 5% dos pacientes com câncer colorretal metastático que apresentam amplificação deste gene. Cinco estudos avaliaram diferentes combinações de trastuzumabe, com expressivas taxas de resposta em uma população de pacientes previamente tratados: trastuzumabe + lapatinibe 30%,⁶⁰ trastuzumabe + pertuzumabe 32%,^{61,62} trastuzumabe + tucatinibe 55%,⁶³ e mais recentemente, trastuzumabe-deruxtecana 45%.^{64,65} A presença de mutações RAS parece conferir resistência às terapias anti-HER2. O estudo randomizado Swog1613, em andamento, compara a combinação de trastuzumabe + pertuzumabe *versus* cetuximabe + irinotecano, e seus resultados são aguardados para os próximos anos.

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



*Tratamentos ainda não aprovados pela Anvisa para esta indicação.

**Tratamentos ainda não constam no rol de procedimentos da ANS para esta indicação.

Advertência

Na decisão em utilizar QT com fluoropirimidinas, deve-se considerar também os riscos de toxicidade associados ao uso destas medicações. A deficiência parcial ou total da enzima DPD (envolvida no metabolismo da droga), em consequência de polimorfismos genéticos descritos em 3-5% (parcial) e 0,1-0,2% (total) da população ocidental europeia, é um fator de risco importante para maior toxicidade. É possível investigar através de técnicas de medicina molecular as principais variantes genéticas que levam à deficiência de DPD e, dessa forma, prever o risco de maior toxicidade à droga, o que implicaria em contraindicação absoluta de uso desta ou indicação de redução de dose NE MODERADO/FR FORTE.⁶⁹ Se disponibilidade do teste, recomenda-se a pesquisa de deficiência de DPD em todos os pacientes candidatos a tratamento com fluoropirimidina, antes do início do tratamento NE MODERADO/FR FRACA.⁷⁰

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*. 2008 Mar 22;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*. 2013 Nov;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*. 2014 May;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*. 2015 Apr;94(1):122–35.
6. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3175–84.
7. Venook AP, Ou FS, Lenz HJ, 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*. 2017 May 20;35(15_suppl):3503–3503.
8. 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*. 2015 Oct;16(13):1306–15.
9. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Colorectal Cancer: The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer [Internet]. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2011 [cited 2019 Nov 24]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116638/>.

10. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2022 [cited 2022 Mar 15]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

11. 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. 2011 Jun;148(3):e171-182.

12. 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. 2013 Feb;36(1):25–34.

13. 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. 2012 Mar;255(3):405–14.

14. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, Inaba Y, Hamaguchi T, Shida D, et al. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2021 Dec 1;39(34):3789–99.

15. 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. 2018 Apr 1;4(4):529–36.

16. 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). J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15_suppl):3511–3511.

17. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer 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. 2008 Apr 20;26(12):2013–9.

18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel 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. 2011 Jul;22(7):1535–46.

- 19.** 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*. 2011 Jun 18;377(9783):2103–14.
- 20.** 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*. 2012 May 20;30(15):1755–62.
- 21.** Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, 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*. 2014 May 20;32(15_suppl):LBA3–LBA3.
- 22.** 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*. 2004 Jun 3;350(23):2335–42.
- 23.** 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*. 2007 Oct 20;25(30):4779–86.
- 24.** 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*. 2014 Jul;25(7):1346–55.
- 25.** Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408–17.
- 26.** Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):692–700.
- 27.** Van Cutsem E, Köhne CH, 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*. 2011 May 20;29(15):2011–9.
- 28.** 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*. 2010 Nov 1;28(31):4706–13.

- 29.** 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.* 2014 Oct 23;371(17):1609–18.
- 30.** Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, Lonardi S, Loupakis F, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):497–507.
- 31.** Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, 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.* 2017 Aug 1;28(8):1713–29.
- 32.** 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.* 2017 Aug 1;28(8):1862–8.
- 33.** Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, Yasui H, Ohori H, Shiozawa M, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *J Clin Oncol.* 10 de junho de 2022;40(17_suppl):LBA1–LBA1.
- 34.** 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.* 2004 Jan 15;22(2):229–37.
- 35.** 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.* 2005 Aug 1;23(22):4866–75.
- 36.** 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.* 2008 Apr 20;26(12):2006–12.
- 37.** 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.* 2008 Jul 20;26(21):3523–9.
- 38.** 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.* 2013 Oct;14(11):1077–85.

39. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, Antonuzzo L, Merelli B, Boscolo G, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15_suppl):4002–4002.

40. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 20;38(18_suppl):LBA4–LBA4.

41. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15_suppl):3500–3500.

42. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *JCO.* 2024 Jan 20;42(3_suppl):LBA768–LBA768.

43. 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.* 2012 Oct 1;30(28):3499–506.

44. 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.* 2015 May 1;16(5):499–508.

45. 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.* 2019 Oct 24;381(17):1632–43.

46. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, 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.* 2011 Oct;12(11):1032–44.

47. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, 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.* 2008 Oct;19(10):1720–6.

48. 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.* 2013 Jan 26;381(9863):303–12.

- 49.** 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.* 2015 Jun;16(6):619–29.
- 50.** Bekaii-Saab TS, Ou FS, 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.* 2019 Aug 1;20(8):1070–82.
- 51.** 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.* 2015 May 14;372(20):1909–19.
- 52.** Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 1;36(4):350–8.
- 53.** Tabernero J, Prager GW, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. *J Clin Oncol.* fevereiro de 2023;41(4_suppl):4 -4.
- 54.** Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Mar 1;5(3):343–50.
- 55.** Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Fenocchio E, et al. Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15_suppl):3506–3506.
- 56.** Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan HS, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15_suppl):4001–4001.
- 57.** 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.* 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
- 58.** Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182–91.

- 59.** Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, 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.* 2018 10;36(8):773–9.
- 60.** 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.* 2016 Jun;17(6):738–46.
- 61.** 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 multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):518–30.
- 62.** Gupta R, Garrett-Mayer E, Halabi S, Mangat PK, D’Andre SD, Meiri E, et al. Pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression: Results from the TAPUR Study. *J Clin Oncol.* 2020 Feb;38(4_suppl):132–132.
- 63.** Strickler JH, Zemla T, Ou FS, Cercek A, Wu C, Sanchez FA, et al. Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the MOUNTAINEER trial. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30:v200.
- 64.** Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15_suppl):4000–4000.
- 65.** Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from a phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-CRC01). *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15_suppl):3505–3505.
- 66.** Drlon 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. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731–9.
- 67.** 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. *Ann Oncol.* 2019 Oct;30:v180.
- 68.** 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. *Ann Oncol.* 2018 Nov;29:ix175.

69. Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1459–67.

70. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1291–305.

VERSÃO NÃO VIGENTE

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA