

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

DIRETRIZES DE
TRATAMENTOS
ONCOLÓGICOS

2026

TUMORES DO TRATO GASTROINTESTINAL INFERIOR

CÓLON: DOENÇA AVANÇADA

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 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 do Trato Gastrointestinal Inferior SBOC

Dr. Duílio Reis da Rocha Filho
Dr. Adriano Fernandes Teixeira
Dr. Diogo Bugano Diniz Gomes
Dra. Gabriela Freitas Chaves
Dra. Marina Acevedo Zarzar de Melo
Dr. Virgílio Souza e Silva
Dra. Marcela Crosara

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 29/04/2026 **PRESIDENTE** Dra. Clarissa Baldotto **PRESIDENTE ELEITO** Dr. Fábio Franke **PRESIDENTE DE HONRA** Dra. Angélica Nogueira **DIRETORIA** Dr. André Sasse, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Helano Carioca, Dra. Marcela Crosara, Dr. Max Senna Mano, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso, Dr. William William **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dra. Ana Amélia Viana e Dr. José Aurílio Rocha **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP **TELEFONES** (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

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

Folfoxiri	
Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano 165 mg/m ² EV D1	
Leucovorin 200 mg/m ² EV D1	
5-Fluorouracil 400 mg/m ² EV (bolus) D1	
5-Fluorouracil 3.200 mg/m ² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	
CapOx	
Capecitabina 1.000 mg/m ² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas
Oxaliplatina 130 mg/m ² EV D1	
FLOX	
Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1, D15 e D29	Por 6 semanas, a cada 8 semanas
Leucovorin 500 mg/m ² EV D1 semanalmente	
5-Fluorouracil 500 mg/m ² EV (bolus) D1 semanalmente	
Irinotecano	
Monoterapia Irinotecano 350 mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas
Irinotecano + Panitumumabe	
- Preferencial Irinotecano 350 mg/m ² EV D1 Panitumumabe 9 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
- Alternativa Irinotecano 180 mg/m ² EV D1 Panitumumabe 6 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Irinotecano + Cetuximabe Irinotecano 180 mg/m ² EV D1 Cetuximabe 500 mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
Cetuximabe	
Cetuximabe 500 mg/m ² 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/m ² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas
Bevacizumabe 7,5 mg/kg EV D1	
5-FU + Panitumumabe (Panda)	
Leucovorin 200 mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas
5-Fluorouracil 2.400 mg/m ² 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/m ² 12/12h VO D1 a D5 e D8 a D12	A cada 4 semanas

Trifluridina/Tipiracila + Bevacizumabe	
Trifluridina/Tipiracila 35 mg/m ² 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/m ² EV semanalmente (dose de ataque no C1D1: 400 mg/m ²) ou 500 mg/m ² EV D1 e D15	
Encorafenibe + Cetuximabe + Folfox	
Encorafenibe 300 mg 1x/dia VO	A cada 4 semanas
Cetuximabe 250 mg/m ² EV semanalmente (dose de ataque no C1D1: 400 mg/m ²) ou 500 mg/m ² EV D1 e D15	
Esquema mFolfox6 (descrito acima)	
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-deruxtecana	
Trastuzumabe-deruxtecana 5,4 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
Larotrectinibe	
Larotrectinibe 100 mg 12/12h VO continuamente	

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 e ablação térmica de metástases hepáticas:

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**.

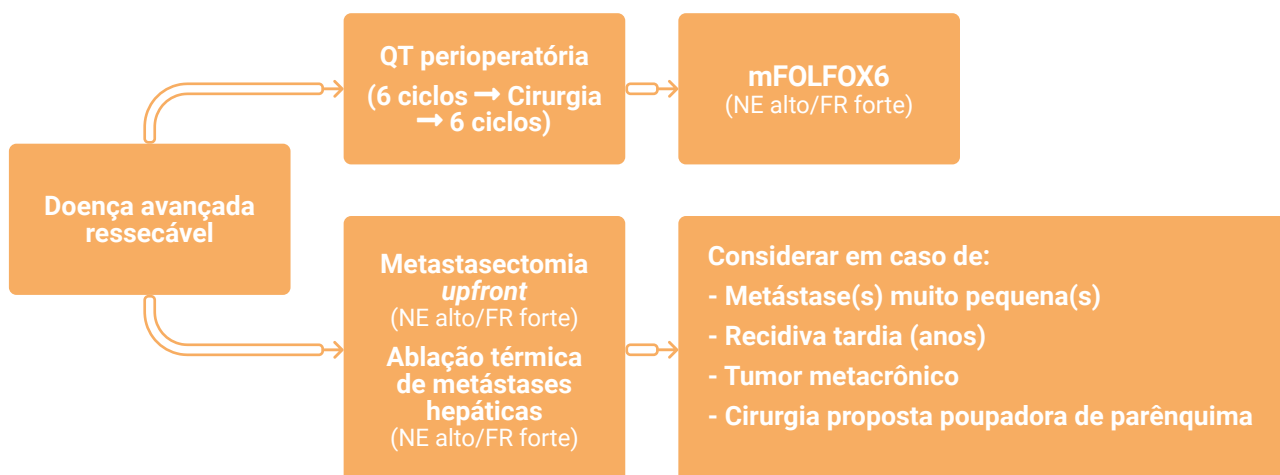
Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo de fase III Epop (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 Epop não demonstrou benefício da associação do cetuximabe ao Folfox em pacientes ressecáveis *KRAS* éxon 2 selvagem e até menor SLP.³

Além da possibilidade de ressecção cirúrgica, a ablação térmica de metástases hepáticas vem ganhando espaço nesse cenário. O estudo Collision, realizado em centros europeus, avaliou a não-inferioridade de tratamento com ablação térmica comparado à cirurgia de ressecção de metástases colorretais de até 3 cm em pacientes candidatos a ressecção, tendo SG como desfecho primário. O estudo foi interrompido precocemente após atingir o critério de benefício, mostrando não-inferioridade de ablação térmica em relação a SG com sobrevida mediana não atingida em ambos os braços (HR 1,05; IC 95% 0,69–1,58; p=0,83) e não-inferioridade em controle local, com menos eventos adversos comparado à cirurgia (46% *versus* 19%; p<0,0001) e menor tempo de permanência hospitalar.⁴

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.^{5,6}

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.⁷

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.⁸⁻¹⁰

Para pacientes com tumores *BRAF-V600E* mutado e ou a presença de instabilidade microssatélites devemos considerar esquemas direcionados conforme a alteração molecular. A cirurgia deve ser considerada baseado nos resultados.¹¹

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.^{6,12-14} 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.¹⁴

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.¹⁴ Nas cirurgias de 2 tempos, deve-se considerar estratégias para acelerar a regeneração hepática do fígado a ser preservado como embolização da veia porta contralateral¹⁵ ou técnica de ALPPS.¹⁶

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.⁶

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.

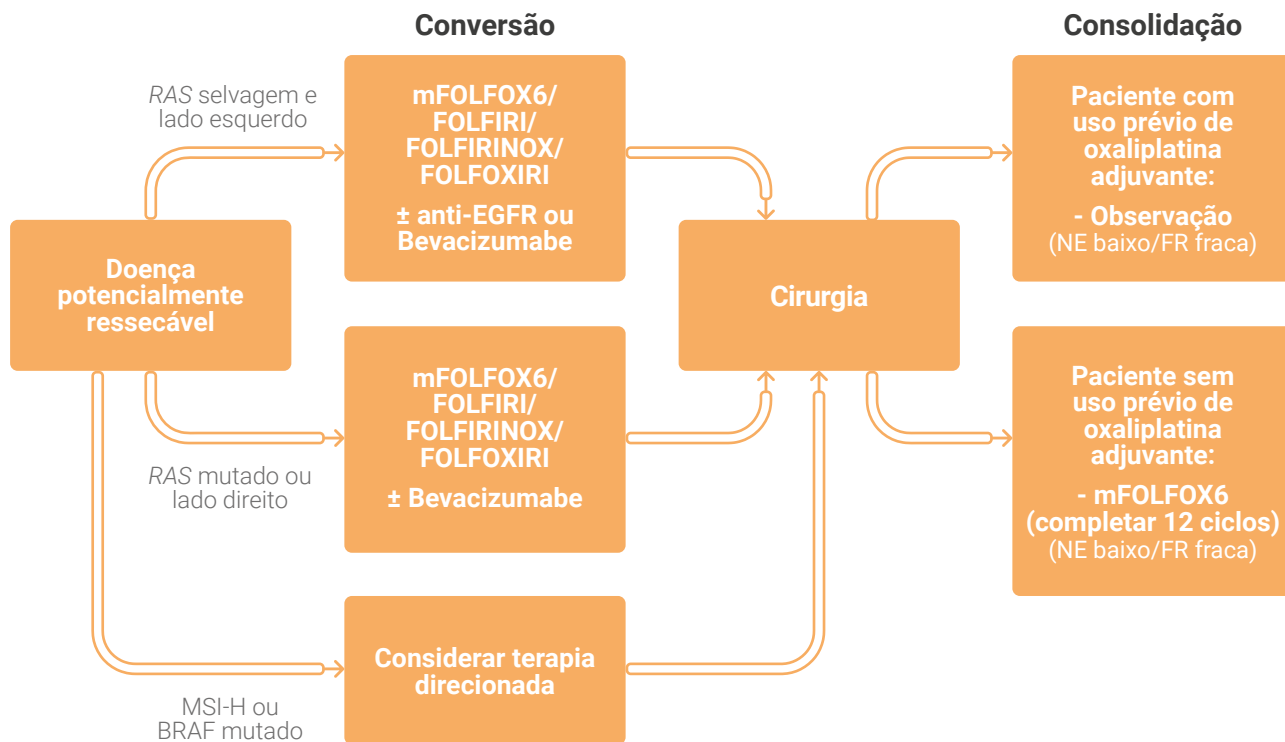
Considerações e bases científicas para recomendações

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.^{5,6} 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.^{5,6}

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 Folfox 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-metastastectomia para pacientes neste cenário.¹⁷

Fluxograma para tratamento da doença avançada potencialmente ressecável



Doença irressecável

1ª linha

RAS e BRAF selvagem com tumor primário em cólon esquerdo:

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

Um estudo de fase III realizado em 2008 demonstrou ganho na SLP (8 *versus* 9,4 meses; HR 0,83; p=0,0023) com a adição de bevacizumabe a regimes contendo oxaliplatina. Não houve incremento em taxa de resposta e em SG, possivelmente porque a QT foi interrompida antes da progressão de doença na maioria da população. Os desfechos, porém, não foram avaliados quanto à lateralidade do tumor.¹⁸ Dessa forma, o bevacizumabe é validado para pacientes com neoplasia de cólon esquerdo, mas estudos posteriores mostraram a preferência pelo anti-EGFR.

Já os estudos Opus,¹⁹ de fase II, e MRC Coin,²⁰ de fase III, avaliaram a adição de cetuximabe ao Folfox e a esquemas contendo platina respectivamente. Ambos evidenciaram aumento em taxa de resposta objetiva com a associação de cetuximabe (61% *versus* 37%; p=0,011 no Opus e 57% *versus* 64%; p=0,049 no MRC Coin), mas ambos sem ganho em SG. Embora o estudo de fase III Nordic VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX,²¹ o estudo de fase III CALGB 80405 comparou Folfox/Folfiri com cetuximabe ou bevacizumabe, com SG semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses.²²

Estudo de Hurwitz *et al.* levou à aprovação do bevacizumabe quando associado ao IFL.²³ 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).²⁴ 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).²⁵ 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%; $p < 0,0001$).²⁶⁻²⁸ A recomendação de tratamento com Folfiri e panitumumabe deriva de extrapolação de estudos de 2 linhas de tratamento.²⁹ Estudo Tribe demonstrou ganho de SLP (9,7 *versus* 12,2 meses; $p = 0,0012$) favorável ao Folfixiri com bevacizumabe em detrimento de Folfiri e bevacizumabe.³⁰ Estudo subsequente Tribe2 sugere que a reexposição ao Folfixiri 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.³¹

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.^{8,32,33} 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 desfecho 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; $P=0,031$).³⁴ Portanto, na 1ª linha em tumores *RAS/BRAF* selvagem com primário do lado direito, favorecemos a adição de anticorpo monoclonal anti-VEGF (bevacizumabe), porém, em casos selecionados em que almejamos o incremento da taxa de resposta podemos considerar associar a terapia anti-EGFR. Já no lado esquerdo, favorecemos a adição de anticorpo monoclonal anti-EGFR, seja cetuximabe ou panitumumabe, à QT.

Cabe destacar ainda os dados do estudo Triplete, publicado em 2022, que demonstrou a ausência de benefício para o seu desfecho primário em intensificar o esquema de QT com três drogas associadas ao panitumumabe (anti-EGFR) em SLP, sendo a mediana 12,7 meses no braço experimental com três drogas e 12,3 meses no braço controle com duas drogas (HR 0,88; IC 95% 0,70-1,11; $p=0,277$).³⁵ Em sua atualização com seguimento de 5 anos, a combinação intensificada demonstrou maior SG mediana (41,1 *versus* 33,3 meses; HR 0,79; $p=0,049$), embora não tenha mostrado benefícios significativos em taxa de resposta objetiva, SLP, redução tumoral precoce, profundidade de resposta ou taxa de ressecção R0.³⁶

Na população de pacientes com metástases hepáticas irressecáveis e sem doença extra-hepática, o estudo TransMet multicêntrico, europeu, randomizado que incluiu 94 pacientes comparou o uso de QT paliativa isolada com a QT associada ao transplante hepático em pacientes com câncer colorretal metastáticos para fígado e com resposta à QT por pelo menos 3 meses. A SG em 5 anos foi de 56,6% (IC 95% 43,2--74,1) para o grupo com transplante hepático + QT e 12,6% (5,2--30,1) para o grupo da QT isolada (HR 0,37; IC 95% 0,21-0,65]; p=0,0003). Apesar do resultado promissor, é importante considerar a limitação de disponibilidade de órgãos e ainda não estão bem estabelecidos os critérios para inclusão desses pacientes na fila de transplante, por exemplo, dentro da realidade nacional.³⁶

RAS mutado (tumor primário em cólon direito ou esquerdo) ou RAS/BRAF selvagem (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:

Folfoxiri + Bevacizumabe **NE BAIXO/FR FRACA** .

BRAF-V600E mutado:

mFolfox6 + Encorafenibe+ Cetuximabe **NE ALTO/FR FORTE** .



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.³⁷ 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.³⁸

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.³⁹

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).²³

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).⁴⁰

Baseado nos dados do Tribe,³¹ a associação Folfixiri 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. Esta pode, portanto, ser uma boa opção para os pacientes, com grande volume tumoral, que necessitem de resposta rápida, RAS mutado com tumores lado direito. Devendo ser levado em conta, no entanto, o perfil de toxicidade do tratamento e, conseqüentemente, a criteriosa seleção do paciente.

O estudo fase III Breakwater comparou, em pacientes com tumores *BRAF-V600E* mutado, o uso de encorafenibe + cetuximabe + QT *versus* tratamento padrão com QT à escolha do investigador na 1ª linha e foi recente publicado e aprovado pela Anvisa.⁴²

O estudo demonstrou resultados importantes como SLP mediana foi 12,8 meses *versus* 7,1 meses (HR 0,53; IC 95%: 0,41–0,68; P<0,001), SG mediana também foi superior no braço experimental 30,3 meses *versus* 15,1 meses; (HR 0,49; IC 95%: 0,38–0,63; P<0,001), além do incremento da taxa de resposta objetiva de 65,7% *versus* 37,4%. A taxa de eventos adversos sérios foi de 46,1% com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 38,9% com o cuidado padrão, com perfis de segurança consistentes com os mecanismos das drogas.⁴² Esses resultados incluem ganhos numéricos e estatísticos robustos para SLP e SG, sustentando a incorporação dessa combinação como opção preferencial de primeira linha em mCRC com mutação *BRAF-V600E*.

Na Asco GI 2026 foram apresentados os resultados da coorte 3 (n=147) do estudo Breakwater, que demonstrou que o regime de encorafenibe associado ao cetuximabe e ao esquema Folfiri melhora significativa na taxa de resposta objetiva em comparação ao tratamento padrão com Folfiri ± bevacizumabe, atingindo 64,4% *versus* 39,2%, alcançando o desfecho primário do estudo. Esses achados sugerem que encorafenibe + cetuximabe associado ao esquema Folfiri pode representar uma nova opção de padrão de tratamento de primeira linha para pacientes com mCRC *BRAF-V600E* mutado, porém aguardamos resultados de desfechos clínicos de SLP e SG.⁴³

Pacientes com idade \geq 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.⁴⁴

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 Folfox + panitumumabe, com toxicidade aceitável.⁴⁵

MSI-H / dMMR:

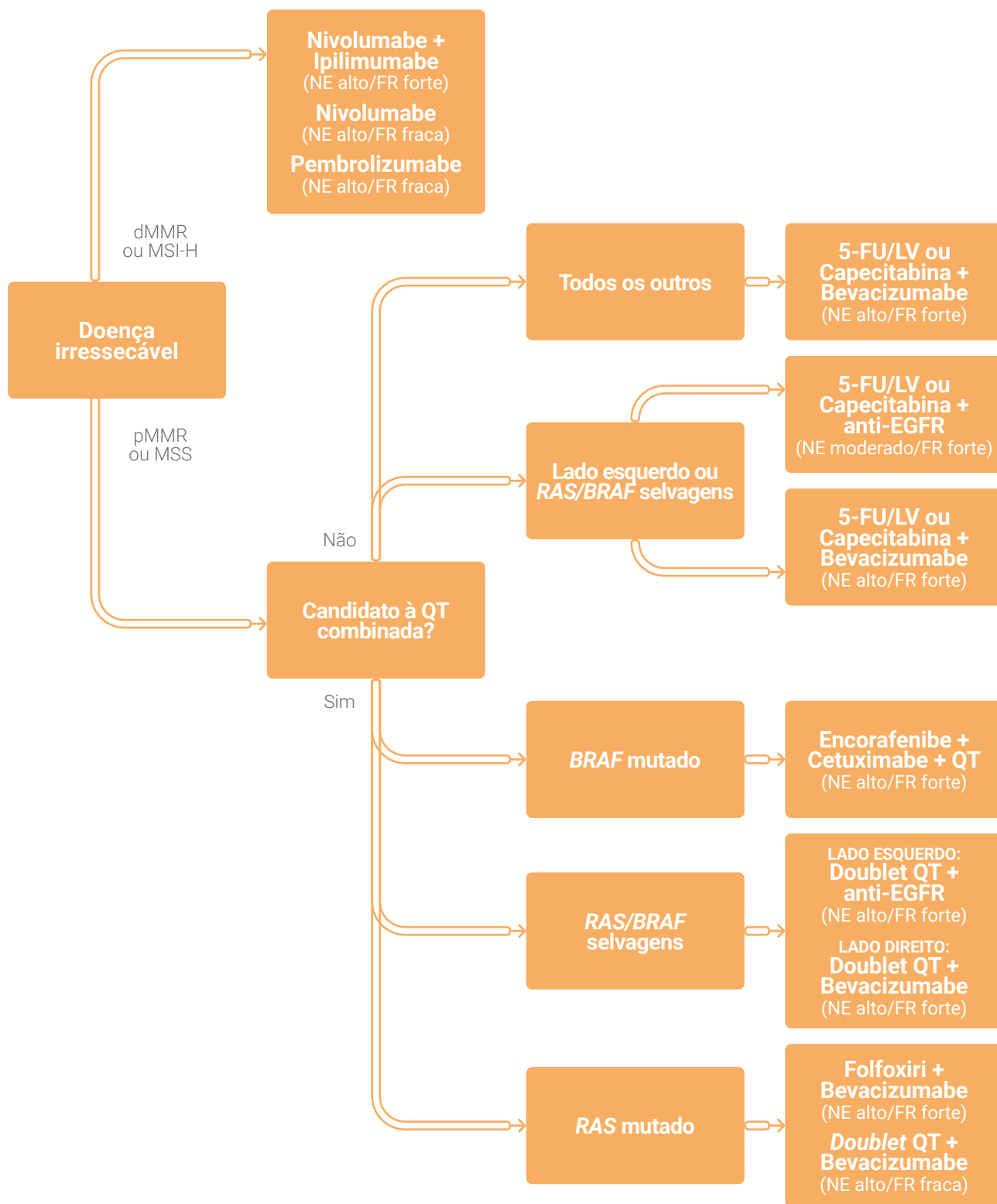
Ipilimumabe + Nivolumabe **NE ALTO/FR FORTE** ;
Nivolumabe **NE ALTO/FR FRACA** ;
Pembrolizumabe **NE ALTO/FR FRACA** .

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 \pm 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).^{46,47}

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 \pm bevacizumabe ou cetuximabe. A SLP, o desfecho 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).⁴⁸ Mais recentemente foram publicados os dados referentes à combinação de imunoterapia (ipilimumabe + nivolumabe) *versus* imunoterapia isolada (nivolumabe). Houve ganho em SLP com a combinação de imunoterapia (HR 0,62; IC 95% 0,48–0,81; $p = 0,0003$).⁴⁹

Fluxograma para tratamento da doença avançada irresssecável (1ª linha)



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**;⁵⁰
 - Folfiri + Ramucirumabe **NE ALTO/FR FRACA**;⁵¹
 - 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 (sem exposição prévia a inibidor de BRAF e EGFR):

- Encorafenibe + Cetuximabe **NE ALTO/FR FORTE**.⁵²

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.⁵³ 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%).³⁸

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.⁵⁴

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*:

Trifluridina/Tipiracila + Bevacizumabe **NE ALTO/FR FORTE**;⁵⁵

Regorafenibe **NE ALTO/FR FRACA**;⁵⁶⁻⁵⁸

Trifluridina/Tipiracila **NE ALTO/FR FRACA**;^{59,60}

RAS e *BRAF* selvagens:

Cetuximabe ou Panitumumabe monoterapia **NE ALTO/FR FORTE**;

Irinotecano + Cetuximabe **NE MODERADO/FR FORTE**;⁶¹

Irinotecano + Panitumumabe **NE MODERADO/FR FORTE**;⁶²

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 (sem exposição prévia a inibidor de *BRAF* e *EGFR*):

Encorafenibe + Cetuximabe **NE ALTO/FR FORTE**;^{52,63}

MSI-H/dMMR sem imunoterapia prévia:

Pembrolizumabe **NE MODERADO/FR FORTE**;⁶⁴

Nivolumabe **NE MODERADO/FR FORTE**;⁶⁵

Nivolumabe + Ipilimumabe **NE MODERADO/FR FORTE**;⁶⁶

RAS selvagem e HER2 hiperexpresso/amplificado:

Trastuzumabe-deruxtecana NE MODERADO/FR FORTE.⁶⁷⁻⁶⁹

Mutação de KRAS G12C:

Sotorasibe + Panitumumabe NE ALTO/FR FORTE.⁷⁰

Fusão de NTRK presente:

Larotrectinibe NE MODERADO/FR FORTE.⁷¹



Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo Sunlight randomizou 492 pacientes com doença metastática previamente tratados com fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, anti-angiogênicos, e anticorpos 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 desfecho 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.⁵⁵

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.⁵⁶ O uso do inibidor tirosina-quinase prolongou a SG mediana, o desfecho 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).⁵⁷ 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%.⁵⁸

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.⁵⁹ 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).⁶⁰

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%.⁶¹ 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%.⁶² 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%.^{52,63} 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).⁵² Diante destes 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. Essa combinação atingiu taxa de resposta de 55% em 119 pacientes e SLP em 12 meses de 71%, e, conseqüentemente, 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.⁶⁵

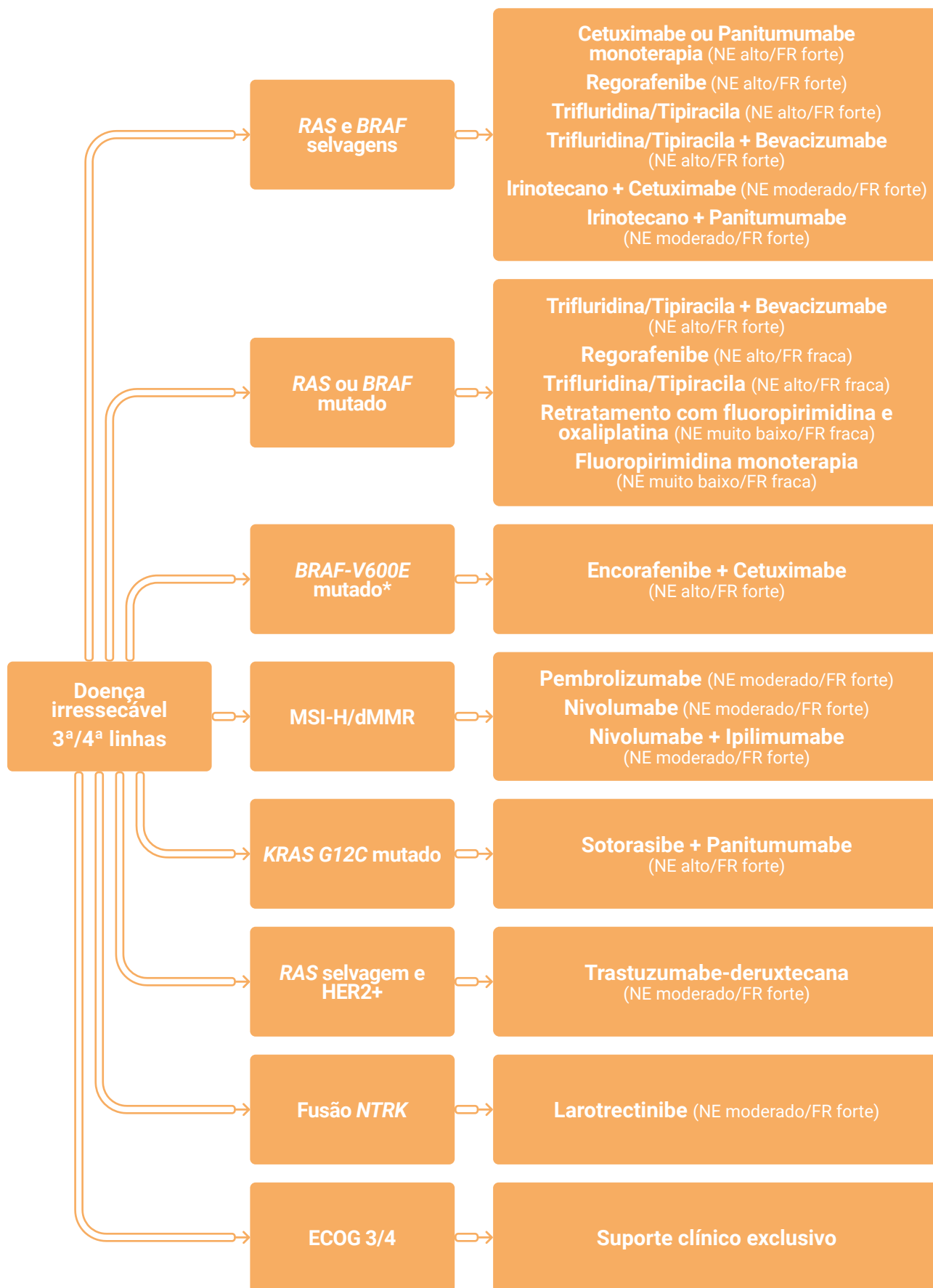
Baseado em estudos fase II de braço único, a eficácia das terapias anti-HER2 mostra-se promissora na parcela de cerca de 5% dos pacientes com câncer colorretal metastático que apresentam amplificação deste gene. Cinco estudos avaliaram diferentes combinações de trastuzumabe, com expressivas taxas de resposta em uma população de pacientes previamente tratados: trastuzumabe + lapatinibe 30%,⁷² trastuzumabe + pertuzumabe 32%,^{73,74} trastuzumabe + tucatinibe 55%,⁷⁵ e mais recentemente, trastuzumabe-deruxtecana 45%.⁶⁷⁻⁶⁹ O estudo de fase II Destiny-CRC-02 avaliou o uso de trastuzumabe-deruxtecana em 122 pacientes com câncer colorretal com expressão de HER2 positiva e que tinham sido submetidos a pelo menos 2 linhas de tratamento prévias. Resultou em uma taxa de resposta objetiva de 37,8% (IC 95% 27,3-49,2) no grupo com a dose de 5,4 mg/kg.⁶⁷⁻⁶⁹ A presença de mutações RAS parece conferir resistência às terapias anti-HER2.

Para os tumores com mutação do *KRAS G12C*, o estudo clínico fase III CodeBreak 300, que avaliou pacientes com câncer colorretal metastático com mutação *KRAS G12C* previamente tratados foram randomizados para receber sotorasibe (960 mg ou 240 mg) associado a panitumumabe (6 mg/kg a cada 2 semanas) ou tratamento padrão (trifluridina-tipiracil ou regorafenibe). A combinação com sotorasibe 960 mg + panitumumabe resultou em melhora significativa da sobrevida livre de progressão, com mediana de aproximadamente 5,6 *versus* 2,0 meses no grupo controle (HR 0,48; IC 95%: 0,30–0,78; p:0,005), além de maior taxa de resposta objetiva (cerca de 26% *versus* 0%).⁷⁰

Uma outra opção, porém ainda não aprovada no Brasil é o fruquintinibe, baseada no estudo Fresco-2, um ensaio clínico fase III, multicêntrico, randomizado e duplo-cego, que avaliou fruquintinibe *versus* placebo em pacientes com câncer colorretal metastático refratário previamente tratados. A mediana de SGI foi de 7,4 meses com fruquintinibe *versus* 4,8 meses com placebo (HR 0,66; IC 95% 0,55–0,80; p<0,0001). A SLP também foi superior com fruquintinibe com mediana de 3,7 *versus* 1,8 meses (HR 0,32; IC 95% 0,27–0,39; p<0,0001). Eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram em 63% dos pacientes no grupo fruquintinibe e 50% no grupo placebo, com perfil de toxicidade consistente com inibidores de VEGFR, concluindo que o fruquintinibe oferece benefício clínico relevante com segurança manejável nessa população de difícil tratamento).⁷⁶

E por fim, temos o estudo Stellar-303, um estudo randomizado, aberto e de fase III comparando a combinação de zanzalintinibe mais atezolizumabe com regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático refratário a terapia experimental que prolongou significativamente a SG na população por intenção de tratar, com mediana de 10,9 *versus* 9,4 meses com regorafenibe (HR 0,80; IC 95% 0,69–0,93; p=0,0045) favorecendo a combinação. A mediana de SLP também foi maior com zanzalintinibe e atezolizumabe (3,7 *versus* 2,0 meses; HR 0,68; IC 95% 0,59–0,79), porém o perfil de eventos adversos graves foi mais frequente no braço experimental.⁷⁷ Apesar de não ser uma terapia aprovada no nosso país devemos avaliar o incremento de toxicidade com discreto benefício clínico a combinação.

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



* Sem exposição prévia a inibidor de BRAF e EGFR.

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**.⁷⁸ 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**.⁷⁹

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. Lei S van der, Puijk RS, Dijkstra M, Schulz HH, Vos DJW, Vries JJJD, et al. Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): an international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2025 Feb 1;26(2):187–99.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

- 10.** 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.
- 11.** 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.
- 12.** 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/>.
- 13.** 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.
- 14.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** 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.

- 18.** 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.
- 19.** 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.* 2011 Jul;22(7):1535–46.
- 20.** 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.
- 21.** 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.
- 22.** 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.
- 23.** 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.
- 24.** 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.
- 25.** 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.
- 26.** 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.
- 27.** 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.

- 28.** 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.
- 29.** 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.
- 30.** 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.
- 31.** 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.
- 32.** 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.
- 33.** 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.
- 34.** 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.
- 35.** Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, et al. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol.* 2022 Sep 1;40(25):2878–88.
- 36.** Conca V, Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, et al. Upfront Modified FOLFOXIRI Plus Panitumumab for RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Final Results of the Phase III TRIPLETE Study. *J Clin Oncol.* 2026 Feb 10;44(5):361–9.

- 37.** Adam R, Piedvache C, Chiche L, Adam JP, Salamé E, Bucur P, et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024 Sep 21;404(10458):1107–18.
- 38.** 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.
- 39.** 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.
- 40.** 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.
- 41.** 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.
- 42.** Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF -Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jun 26;392(24):2425–37.
- 43.** Kopetz S, Wasan HS, Yoshino T, Kim TW, Eng C, Van Cutsem E, et al. BREAKWATER: Primary analysis of first-line (1L) encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2026 Jan 10;44(2_suppl):13–13.
- 44.** 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.
- 45.** 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.
- 46.** 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.

47. 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.

48. 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. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20;42(3_suppl):LBA768–LBA768.

49. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Touchefeu Y, Cutsem EV, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2025 Feb 1;405(10476):383–95.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

- 57.** 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.
- 58.** 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.
- 59.** 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.
- 60.** 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.
- 61.** 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.
- 62.** 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.
- 63.** 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.
- 64.** 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.
- 65.** 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.
- 66.** 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.

- 67.** 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.
- 68.** 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.
- 69.** Raghav K, Siena S, Takashima A, Kato T, Eynde MV den, Pietrantonio F, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024 Sep 1;25(9):1147–62.
- 70.** Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023 Dec 6;389(23):2125–39.
- 71.** 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. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731–9.
- 72.** 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.
- 73.** 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.
- 74.** 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.
- 75.** 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.
- 76.** Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023 Jul 1;402(10395):41–53.

77. Hecht JR, Park YS, Tabernero J, Lee MA, Lee S, Virgili AC, et al. Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2025 Nov 15;406(10517):2360–70.

78. 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.

79. 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.

ANEXO 1

Sistema Grade de níveis de evidência e força da recomendação

Níveis de evidência

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Força de recomendação

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências



É PROFISSIONAL DA SAÚDE?

PRINCIPAIS BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS DE SER ASSOCIADO(A) SBOC:



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a mais de **900 periódicos**, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Visibilidade profissional, com a possibilidade de ser convidado(a) para palestrar em eventos da SBOC ou integrar os Comitês da instituição



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de **50%** nos primeiros lotes



Acesso a cursos e eventos na OncoAcademy – a nova plataforma educacional da SBOC



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito à gratuidade na entidade europeia)



Possibilidade de participação do programa de **Capacitação em Pesquisa Clínica**



Redução de, pelo menos, **40%** no valor da inscrição do exame para a **Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica**

RESIDENTES MÉDICOS EM ONCOLOGIA CLÍNICA NÃO PAGAM ANUIDADE!

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

**ASSOCIE-SE
AQUI!**

