

2022

Cólon: doença avançada

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais (baixo) SBOC

Dr. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome

Dr^a. Anelisa Kruschewsky Coutinho

Dr^a. Mariana Bruno Siqueira

Dr^a. Renata D'Alpino Peixoto

Dr. Victor Hugo Fonseca de Jesus

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais

Realização



Colaboração



Publicação

28/05/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

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



Estadiamento

Vide diretriz “Cólon: doença localizada”.

Tratamento

Doses dos esquemas de tratamento

FOLFOX4

Oxaliplatina 85mg/m² EV D1

Leucovorin 200mg/m² EV D1 e D2

5-Fluorouracil 400mg/m² EV (bôlus) D1 e D2

5-Fluorouracil 600mg/m² EV
(bomba de infusão de 22h) D1 e D2

A cada 2 semanas

mFOLFOX6

Oxaliplatina 85mg/m² EV D1

Leucovorin 400mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 400mg/m² EV (bôlus) D1

5-Fluorouracil 2.400mg/m² EV
(bomba de infusão de 46h) D1

A cada 2 semanas

FOLFIRI

Irinotecano 180mg/m² EV D1

Leucovorin 400mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 400mg/m² EV (bôlus) D1

5-Fluorouracil 2.400mg/m² EV
(bomba de infusão contínua de 46h) D1

A cada 2 semanas

FOLFIRINOX

Oxaliplatina 85mg/m² EV D1

Irinotecano 180mg/m² EV D1

Leucovorin 400mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 400mg/m² EV (bôlus) D1

5-Fluorouracil 2.400mg/m² EV
(bomba de infusão contínua de 46h) D1

A cada 2 semanas

FOLFOXIRI

Oxaliplatina 85mg/m² EV D1

Irinotecano 165mg/m² EV D1

Leucovorin 200mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 400mg/m² EV (bôlus) D1

5-Fluorouracil 3.200mg/m² EV
(bomba de infusão contínua de 46h) D1

A cada 2 semanas

CapOx

Capecitabina 1.000mg/m² VO 12/12h D1 a D14

Oxaliplatina 130mg/m² EV D1

A cada 3 semanas

FLOX

Oxaliplatina 85mg/m² EV D1, D15 e D29

Leucovorin 500mg/m² EV D1 semanalmente

5-Fluorouracil 500mg/m² EV (bôlus) D1
semanalmente

Por 6 semanas, a
cada 8 semanas

Irinotecano

Monoterapia

Irinotecano 350mg/m² EV D1

A cada 3 semanas

Irinotecano + Panitumumabe

- Preferencial

Irinotecano 350mg/m² EV D1
Panitumumabe 9mg/kg EV D1

A cada 3 semanas

- Alternativa

Irinotecano 180mg/m² EV D1
Panitumumabe 6mg/kg EV D1

A cada 2 semanas

Irinotecano + Cetuximabe

Irinotecano 180mg/m² EV D1
Cetuximabe 500mg/m² EV D1

A cada 2 semanas

Irinotecano + Vemurafenibe + Cetuximabe

Irinotecano 180mg/m² EV D1
Cetuximabe 500mg/m² EV D1
Vemurafenibe 960mg 12/12h VO D1 a D14

A cada 2 semanas

Cetuximabe	
Cetuximabe 500mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Panitumumabe	
Panitumumabe 6mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Bevacizumabe (sempre em combinação com QT)	
Bevacizumabe 5mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Aflibercepte (sempre em combinação com QT, usualmente FOLFIRI)	
Aflibercepte 4mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Ramucirumabe (sempre em combinação com QT, usualmente FOLFIRI)	
Ramucirumabe 8mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Capecitabina + Bevacizumabe (AVEX)	
Capecitabina 1.000mg/m² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas
Bevacizumabe 7,5mg/kg EV D1	
5-FU + Panitumumabe (PANDA)	
Leucovorin 200mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
5-Fluorouracil 2.400mg/m² EV (bomba de infusão de 46h) D1	
Panitumumabe 6mg/kg EV D1	
Regorafenibe**	
Regorafenibe 160mg 1x/dia VO D1 a D21	A cada 4 semanas
Recomendação Iniciar o ciclo 1 com escalonamento de dose: 80mg/dia na primeira semana, com aumento semanal de 40mg até 160mg/dia, se não houver efeitos colaterais limitantes	

*Tratamentos ainda não aprovados pela ANVISA para esta indicação

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

Trifluridina/Tipiracila	
Trifluridina/Tipiracila 35mg/m² 12/12h VO D1 a D5 e D8 a D12	A cada 4 semanas
Trifluridina/Tipiracila** + Bevacizumabe	
Trifluridina/Tipiracila 35mg/m² 12/12h VO D1 a D5 e D8 a D12	A cada 4 semanas
Bevacizumabe 5mg/kg EV D1 e D15	
Encorafenibe + Cetuximabe ± Binimetinibe*	
Encorafenibe 300mg 1x/dia VO	A cada 4 semanas
Cetuximabe 250mg/m² EV semanalmente (dose de ataque no C1D1: 400mg/m²)	
Binimetinibe 45mg 12/12h VO	
Pembrolizumabe	
Pembrolizumabe 200mg EV D1	A cada 3 semanas
Nivolumabe*	
Nivolumabe 3mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Nivolumabe* + Ipilimumabe*	
Nivolumabe 3mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
Ipilimumabe 1mg/kg EV D1	A cada 6 semanas
Trastuzumabe* + Lapatinibe*	
Trastuzumabe 2mg/kg EV semanalmente (dose de ataque C1D1: 4mg/kg)	
Lapatinibe 1.000mg 1x/dia VO continuamente	

*Tratamentos ainda não aprovados pela ANVISA para esta indicação

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

Pertuzumabe* + Trastuzumabe*	
Pertuzumabe 420mg (dose de ataque C1D1: 840mg) EV D1	A cada 3 semanas
Trastuzumabe 6mg/kg EV semanalmente (dose de ataque C1D1: 8mg/kg)	
Trastuzumabe-deruxtecana*	
Trastuzumabe-deruxtecana 6,4mg/kg EV D1	A cada 3 semanas
Larotrectinibe**	
Larotrectinibe 100mg 12/12h VO continuamente	
Entrectinibe*	
Entrectinibe 600mg 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

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

Considerar mFOLFOX6, como comumente utilizado em doença metastática irresssecável

Não combinar anticorpo monoclonal³

Cirurgia de metastasectomia

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

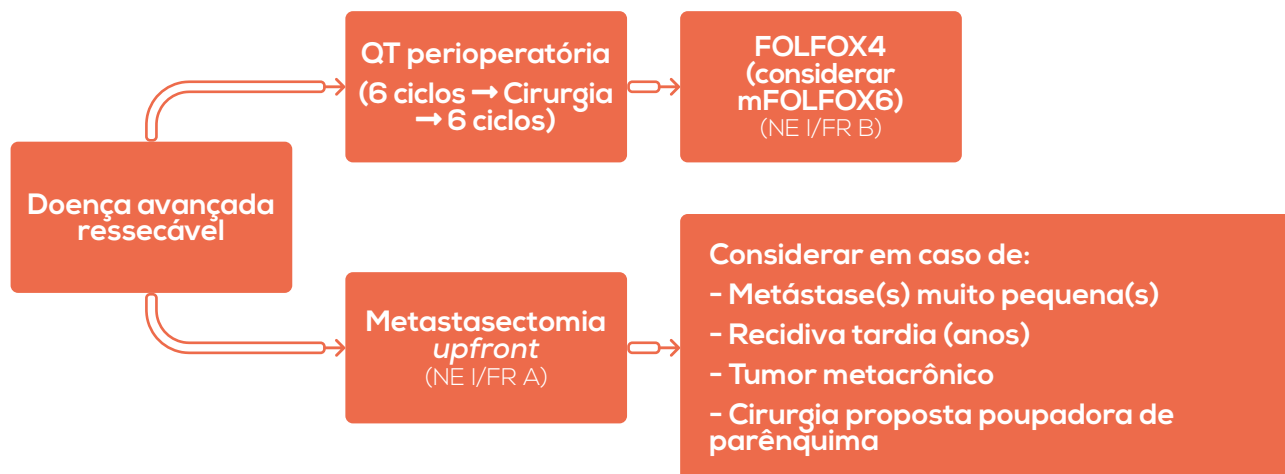


Considerações e bases científicas para recomendações

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

Estudo de fase III New EPOC não demonstrou benefício da associação do cetuximabe ao FOLFOX em pacientes ressecáveis KRAS exon 2 selvagem e até menor SLP³.

Fluxograma para tratamento da doença avançada ressecável



Doença potencialmente ressecável

Esquemas de conversão

RAS selvagem com tumor primário em cólon esquerdo (NE II/FR A)

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

RAS mutado ou tumor primário em cólon direito (NE II/FR A)

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

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



Considerações e bases científicas para recomendações

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

Não existem estudos prospectivos randomizados desenhados para definir o melhor esquema de tratamento de conversão. O tratamento escolhido baseia-se em “*expert opinion*” sobre esquemas de tratamento sistêmico com alta taxa de resposta objetiva testados em estudos de fase II e fase III incluindo pacientes com doença metastática^{4,5}.

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 irresssecáveis 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 SG⁶.

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 conversão⁷.

Para pacientes BRAF-V600E mutado, caso o PS permita, o esquema preferencial de QT envolveria 3 drogas ± anticorpo monoclonal anti-VEGF. A cirurgia deve ser considerada baseado nos resultados e de forma mais conservadora devido ao pior prognóstico destes pacientes⁸.

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 hepática¹¹.

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 radioablativas¹¹. 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 ALPPS¹³.

Nos pacientes com tumor primário presente, há um favorecimento pelo *reversal approach*, iniciando o tratamento pelo tratamento sistêmico e a ressecção hepática primeiro, deixando a retirada do tumor primário em segundo lugar, embora não existam estudos prospectivos avaliando esta técnica⁵.

Esquemas de consolidação ("adjuvância" após metástasectomia)

Pacientes sem tratamento adjuvante prévio ou que não tenham recebido oxaliplatina

mFOLFOX6 (NE II/FR C)

- 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 I/FR B)



Considerações e bases científicas para recomendações

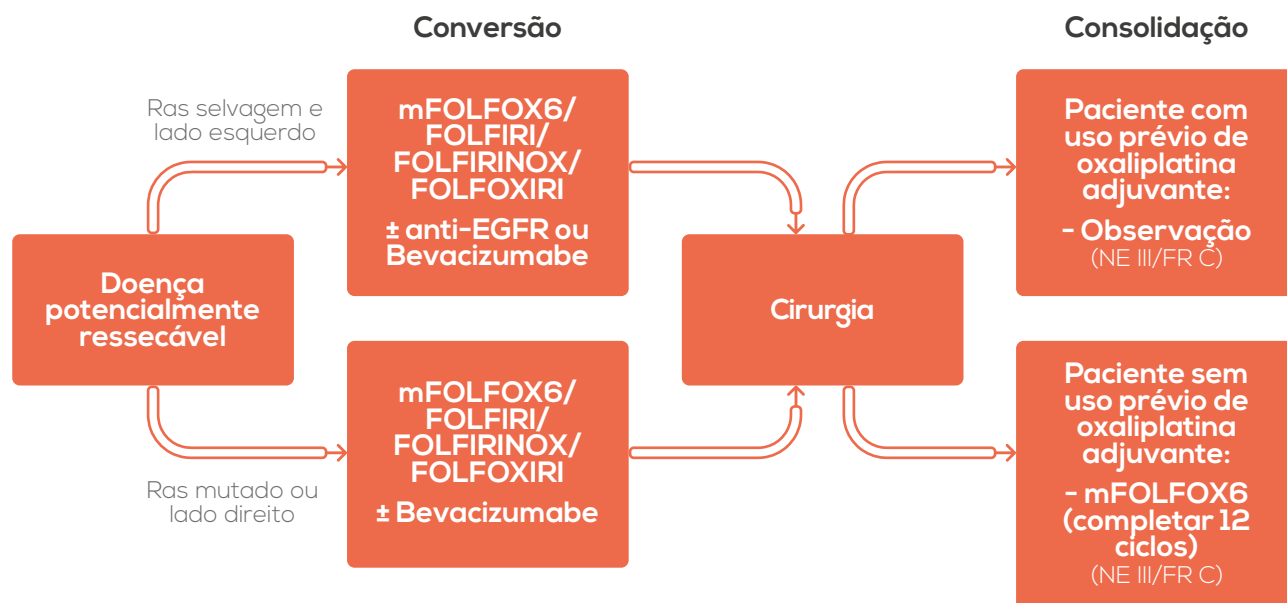
Não existem estudos clínicos prospectivos que tenham avaliado pacientes com metástase hepática potencialmente ressecável. Há um número de estudos de metanálises que sugerem não existir um claro benefício em SLP e SG com o uso de tratamento adjuvante em pacientes completamente ressecados^{4,5}. Para os 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 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 54 meses, a SLD em 3 anos foi 52,1% no grupo de tratamento *versus*

41,5% no grupo observação (HR 0,63; $p=0,002$); entretanto SG em 3 anos 86,6% no grupo que recebeu QT e 92,2% no grupo observação. Em 5 anos estes números foram 69,5% e 92,2% respectivamente. Desta forma, não recomendamos oferecer rotineiramente "adjuvância" pós-metastasectomia para pacientes neste cenário¹⁴.

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 ou Bevacizumabe (NE I/FR A)

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

FOLFIRINOX ± Bevacizumabe (NE I/FR A)

- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI

FOLFIRINOX ± Cetuximabe/Panitumumabe (NE II/FR C)^{15,16}

- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI

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

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



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo fase III demonstrou ganho na SLP (8 *versus* 9,4 meses; HR 0,83; $p=0,0023$) quando bevacizumabe é adicionado a regimes contendo oxaliplatina. Não houve incremento na taxa de resposta nem na SG, provavelmente porque a QT foi interrompida antes da progressão de doença¹⁷. 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 SG¹⁸. 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 oxaliplatina¹⁹. Embora o estudo de fase III NORDIC VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX²⁰, o estudo fase III CALGB 80405 comparou FOLFOX/FOLFIRI com cetuximabe ou bevacizumabe, com SG semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses²¹.

Estudo de Hurwitz et al. levou à aprovação do bevacizumabe quando associado ao IFL²². 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 tratamento²⁸. 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 bevacizumabe²⁹. 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 tratamento³⁰. Possivelmente pacientes BRAF-V600E mutados derivem maior benefício desta combinação⁸.

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^{31,32}. 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 I/FR A) ± Bevacizumabe (NE I/FR B)

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

FOLFIRINOX ± Bevacizumabe (NE I/FR A)

- Considerar este regime às opções de esquema de FOLFOXIRI

Doença agressiva, jovens, PS 0/1, sem comorbidades e/ou BRAF-V600E mutado
FOLFOXIRI + Bevacizumabe (NE II/FR A)



Considerações e bases científicas para recomendações

No estudo GERCOR em 2004, já ficou clara a equivalência em eficácia e sobrevida dos dois esquemas (FOLFOX ou FOLFIRI), independentemente da ordem do sequenciamento³³. Também o estudo que comparou ambos esquemas, mostrou igual resultado para ambos os braços ressaltando somente diferença no perfil de toxicidade de cada um deles³⁴.

A substituição de 5-FU por capecitabina não levou a redução de taxas de resposta, SG ou SLP, em diversos estudos. Fazendo deste esquema uma possibilidade viável quando há dificuldade de implantar de cateter para esquemas infusionais da fluoropirimidina. Há que ficar atento para a combinação com irinotecano pela maior taxa de toxicidade, principalmente diarreia³⁵.

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 SG¹⁷. O estudo que mostrou benefício da associação de bevacizumabe à oxaliplatina com ganho de sobrevida foi o estudo TREE (fase II)³⁶.

Baseado nos dados do TRIBE³⁰, a associação FOLFOXIRI e bevacizumabe, revelou ganho de tempo livre de progressão de 12,1 *versus* 9,7 para o braço que incluiu bevacizumabe, com HR 0,75, principalmente nos pacientes com BRAF-V600E mutado. Esta pode, portanto, ser uma boa opção para os pacientes jovens, com grande volume tumoral, que necessitem de resposta rápida, RAS mutado ou com mutação de BRAF-V600E ou com tumores lado direito. Devendo ser levado em conta, no entanto, o perfil de toxicidade do tratamento e, consequentemente, a criteriosa seleção do paciente.

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

Capecitabina + Bevacizumabe (NE I/FR A)
5-Fluorouracil + Panitumumabe (NE II/FR A)



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 aceitável³⁷.

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 aceitável³⁸.

MSI-H / dMMR

Pembrolizumabe (NE I/FR A)



Considerações e bases científicas para recomendações:

O estudo KEYNOTE-177 comparou o uso de pembrolizumabe a QT em pacientes MSI-H/dMMR virgens de tratamento para doença metastática.

Este foi o primeiro estudo de fase III randomizado neste cenário. Foram incluídos 153 pacientes no total. A SLP mediana no grupo da imunoterapia foi 16,5 *versus* 8,2 meses naqueles tratados com QT (HR 0,59; IC 95% 0,45-0,79; $P=0,0002$). A estimativa de SLP em 2 anos foram 55,3% e 48,3% e taxas de resposta foram 43,8% *versus* 33,1%, respectivamente. A SG mediana não foi alcançada no grupo de pembrolizumabe e foi de 36,7 meses no grupo de QT (HR 0,74; IC 95% 0,53-1,03; $p=0,0359$)^{39,40}.

2ª linha

RAS selvagem (e BRAF selvagem, se disponível)

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

- Se FOLFIRI em 1ª linha
mFOLFOX6 (NE I/FR A)
mFOLFOX6 ± anti-EGFR ou Bevacizumabe (situações abaixo)
- Se FOLFOX em 1ª linha
FOLFIRI (NE I/FR A)
FOLFIRI ± anti-EGFR ou Bevacizumabe (situações abaixo)
FOLFIRI + Afibercepte (NE I/FR A)⁴¹
FOLFIRI + Ramucirumabe (NE I/FR A)⁴²
Irinotecano monoterapia (NE I/FR A)

De acordo com o anticorpo monoclonal da 1ª linha

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

Se bomba de infusão indisponível

CapOx (NE I/FR A)
FLOX (NE V/FR C)

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

Mesmas recomendações acima, exceto pelo uso de anti-EGFR

BRAF-V600E mutado

Encorafenibe* + Cetuximabe ± Binimetinibe* (NE I/FR A)⁴³
Vemurafenibe* + Irinotecano + Cetuximabe (NE II/FR B)⁴⁴

*Tratamentos ainda não aprovados pela ANVISA para esta indicação

Não recomendamos administrar em 2ª linha

Oxaliplatina monoterapia após fluoropirimidinas ou FOLFIRI: baixa eficácia

IFL: maior toxicidade quando comparado ao FOLFIRI e ausência de dados em 2ª linha

CapIri: alta frequência de toxicidades gastrointestinais graves



Considerações e bases científicas para recomendações

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

Estudos mostram que a sequência de QT não influencia a sobrevida, desde que o paciente seja exposto a todas as drogas⁴⁵. 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%)³³.

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 infusão⁴⁶.

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 I/FR A)⁴⁷⁻⁴⁹

Trifluridina/Tipiracila (NE I/FR A)^{50,51}

Trifluridina/Tipiracila** + Bevacizumabe (NE II/FR B)⁵²

RAS e BRAF selvagens

Cetuximabe ou Panitumumabe monoterapia (NE I/FR A)

Irinotecano + Cetuximabe (NE III/FR B)

Irinotecano + Panitumumabe (NE II/FR B)

RAS ou BRAF-V600E mutados

Retratamento com fluoropirimidina e oxaliplatina (NE III/FR B)

Fluoropirimidina monoterapia, em casos selecionados

(ver discussão adiante) (NE III/FR C)

BRAF-V600E mutado

Encorafenibe* + Cetuximabe ± Binimetinibe* (NE I/FR A)^{43,55}

Vemurafenibe* + Irinotecano + Cetuximabe (NE II/FR B)⁴⁴

*Tratamentos ainda não aprovados pela ANVISA para esta indicação

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

MSI-H/dMMR sem imunoterapia prévia (NE II/FR A)

Pembrolizumabe (NE II/FR A)^{39,56}

Nivolumabe* (NE II/FR A)⁵⁷

Nivolumabe* + Ipilimumabe* (NE II/FR A)⁵⁸

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

Trastuzumabe* + Lapatinibe* (NE II/FR A)⁵⁹

Pertuzumabe* + Trastuzumabe* (NE II/FR A)^{60,61}

Trastuzumabe* + Tucatinibe* (NE II/FR A)⁶²

Trastuzumabe-deruxtecana* (medicação com possibilidade de incorporação futura)^{63,64}

Fusão de NTRK presente

Larotrectinibe (NE II/FR A)⁶⁵

Entrectinibe* (NE II/FR A)^{66,67}

*Tratamentos ainda não aprovados pela ANVISA para esta indicação

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



Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo CORRECT comparou o uso de regorafenibe 160mg/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 selvagem⁴⁷. 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)⁴⁸. 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 80mg/dia na primeira semana, aumentando-se para 120mg/dia na segunda, até atingir 160mg/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%⁴⁹.

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 pacientes⁵⁰. 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)⁵¹.

Recentemente foram demonstrados dados promissores da associação de trifluridina/tipiracila + bevacizumabe em estudo fase II randomizado com apenas 93 pacientes.

A adição do anti-angiogênico prolongou a SLP de 2,6 para 4,6 meses (HR 0,45; IC 95% 0,29-0,72; $p=0,0015$), e a SG de 6,7 para 9,4 meses (HR 0,55; IC 95% 0,32-0,94; $p=0,028$)⁵².

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 NE III/FR B.

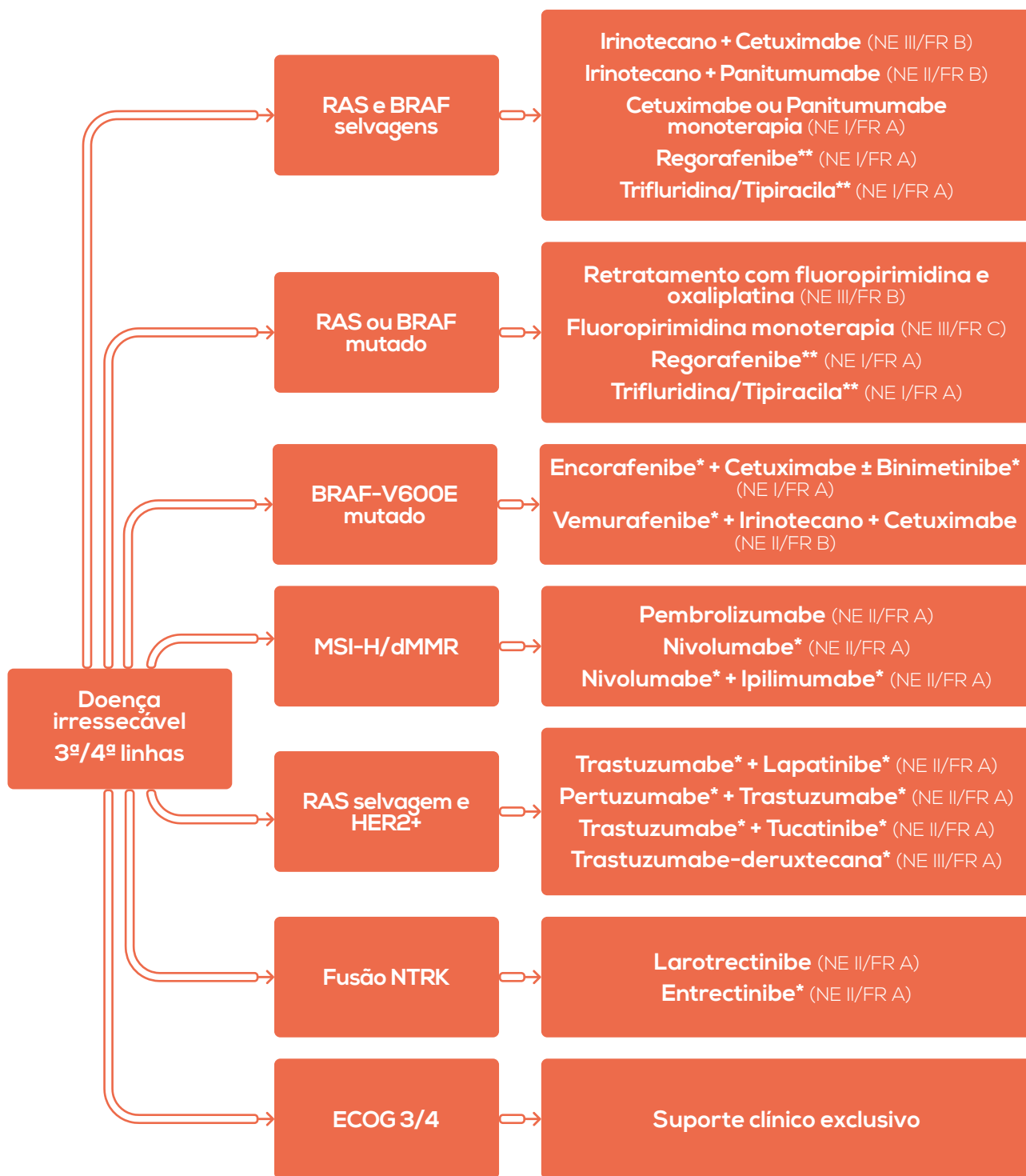
Estudo fase II CRICKET avaliou 28 pacientes com câncer colorretal metastático RAS/BRAF selvagens que haviam apresentado resposta objetiva a regime contendo irinotecano e cetuximabe em primeira linha, e apresentavam progressão de doença a um regime contendo oxaliplatina e bevacizumabe em segunda linha. Os pacientes foram reexpostos a cetuximabe + irinotecano em terceira linha. A taxa de resposta foi de 21%⁵³. 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%⁵⁴. 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%^{43,55}. 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)⁴⁴. 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 1mg/kg + nivolumabe 3mg/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 tratada⁵⁸. 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 3mg/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 meses⁵⁷.

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 color-retal 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%⁵⁹, trastuzumabe + pertuzumabe 32%^{60,61}, trastuzumabe + tucatinibe 55%⁶², e mais recentemente, trastuzumabe-deruxtecana 45%^{63,64}. 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

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, Figier A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013–9.
- 18.** Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zube 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.** 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.
- 34.** 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.
- 35.** 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.
- 36.** 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.

- 37.** 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.
- 38.** 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.
- 39.** 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.
- 40.** 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.
- 41.** 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.
- 42.** 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.
- 43.** 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.
- 44.** Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, Lenz HJ, Magliocco AM, Atreya CE, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol.* 2017 Feb 1;35(4_suppl):520–520.
- 45.** 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.

- 46.** 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.
- 47.** 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.
- 48.** 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.
- 49.** 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.
- 50.** 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.
- 51.** 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.
- 52.** Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen LN, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):412–20.
- 53.** 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.
- 54.** 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.

- 55.** 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.
- 56.** 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.
- 57.** 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.
- 58.** 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.
- 59.** 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.
- 60.** 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.
- 61.** 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.
- 62.** 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.
- 63.** 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.
- 64.** 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021