



CAPÍTULO 10

Câncer colorretal metastático

Artur Ferreira

Frederico Muller

Maria Cecília Mathias-Machado

Renata D'Alpino Peixoto

1. Doença metastática ressecável

Sabemos que uma pequena parcela dos pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático pode ser curada com ressecção da doença metastática, especialmente pacientes com doença de pouco volume hepático e/ou pulmonar. No entanto, tais pacientes correspondem a menos de 20% dos pacientes com estágio IV¹. Indivíduos submetidos à ressecção de metástases hepáticas em combinação com tratamento sistêmico apresentam sobrevida em cinco anos de aproximadamente 30% a 40%, algo superior a tratamento sistêmico exclusivo¹. Os objetivos de se oferecer quimioterapia perioperatória para os pacientes com doença passível de ressecção são o tratamento precoce da doença micrometastática e a avaliação *in vivo* da sensibilidade ao tratamento sistêmico.

A definição de irresssecabilidade vem sofrendo alterações ao longo do tempo. Atualmente, define-se ressecabilidade como a capacidade de remover por

completo o tumor, deixando um remanescente hepático compatível com a vida. Obviamente, quanto maior o número e o tamanho das lesões, menor a chance de cura. Porém, devemos sempre levar em consideração a possibilidade cirúrgica quando é possível deixar o paciente R0, mesmo que para isso seja necessário incorporar técnicas ablativas. Idealmente, todo caso deveria ser discutido em reunião multidisciplinar e recomendamos realizar PET-CT *scan* para descartar outros sítios de doença antes de considerar a hipótese cirúrgica².

Pacientes com doença metastática metacrônica, ou seja, que desenvolveram metástase depois do tratamento do tumor primário, costumam ter um prognóstico melhor do que pacientes com doença sincrônica. Para pacientes que no passado não necessitaram receber quimioterapia adjuvante, a maioria dos oncologistas concorda em ofertar um máximo de seis meses de quimioterapia perioperatória com uma fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina) e oxaliplatina, ou seja, CAPOX por oito ciclos ou FOLFOX por 12 ciclos³.

Usualmente, ofertamos dois ou três meses de quimioterapia seguida de reestadiamento e, em caso de resposta ou doença estável, prosseguimos com a cirurgia. Nesses casos, assim que o paciente se recupera do procedimento, retomamos a quimioterapia com o intuito de completar um total de seis meses, embora nem sempre a toxicidade imposta pela quimioterapia nos permita concluir os seis meses planejados. Uma outra válida opção, principalmente em pacientes com pequeno volume de doença metastática e cujo tempo entre a cirurgia do tumor primário e o desenvolvimento das metástases seja relativamente longo (dois anos ou mais), é ressecar as metástases e, só então, ofertar seis meses de quimioterapia com FOLFOX ou XELOX, embora as evidências sejam fracas^{1,4}. Essa estratégia é especialmente interessante para pacientes com metástases com diâmetro menor que 2cm, pelo risco de se tornarem indetectáveis após curta exposição à quimioterapia sistêmica, o que pode impedir o tratamento cirúrgico, reduzindo as chances de cura¹. Uma alternativa, nesses casos, é realizar a marcação da lesão ou das lesões previamente à realização da quimioterapia.

No entanto, é comum que pacientes com doença metastática hepática candidatos à ressecção já tenham recebido quimioterapia adjuvante no passado quando submetidos à ressecção do tumor primário (exemplo: estágio II de alto risco ou estágio III). Caso o paciente já tenha recebido FOLFOX ou CAPOX, não costumamos ofertar quimioterapia perioperatória, uma vez que as eventuais células neoplásicas micrometastáticas são naturalmente resistentes à combinação de quimioterapia, ou seja, tais pacientes são tratados apenas com ressecção da doença metastática. Já os pacientes que no passado receberam apenas uma fluoropirimidina na adjuvância (5-FU ou capecitabina) podem ser candidatos à combinação de uma fluoropirimidina e oxaliplatina também com o intuito de receber um total de seis meses de tratamento sistêmico.

Por outro lado, pacientes com doença sincrônica precisam de um planejamento mais rigoroso. Nesses casos, a ressecção do tumor primário se faz necessária junto, antes ou depois da ressecção das metástases. Para esse grupo de pacientes sem sintomas graves relacionados ao tumor primário (obstrução, sangramento de grande monta ou sinais de perfuração), o ideal é começar com quimioterapia com FOLFOX ou XELOX, seguida de reestadiamento. Em caso de não progressão, procede-se com a cirurgia em um único tempo ou em tempos separados, a depender da *expertise* das equipes e do volume de lesão metastática a ser ressecada.

Vale ressaltar que, nos casos com doença metastática passível de ressecção, não devemos ofertar drogas alvo-molecular, tais como antiangiogênicos (bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe) ou anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe), uma vez que tais drogas não conferem benefício, podendo inclusive trazer malefício ao paciente⁵. Por outro lado, caso haja instabilidade de microssatélites (MSI-H), apesar de não haver estudos de imunoterapia perioperatória, trataríamos tais pacientes com pembrolizumabe aos moldes do estudo KEYNOTE-177 (conduzido em um cenário de doença irresssecável⁶. Tal recomendação é baseada no fato de tumores MSI-H serem menos responsivos à quimioterapia, quando a imunoterapia tem maiores chances de resposta.

2. Doença metastática irresssecável, porém potencialmente ressecável com tratamento (terapia de conversão)

A maioria dos pacientes com CCR avançado ao diagnóstico apresenta doença irresssecável e incurável. Com o desenvolvimento de regimes mais modernos e potentes de terapia sistêmica, entretanto, parte desses pacientes pode se tornar ressecável após tratamento de indução (terapia de conversão) e essa estratégia pode fornecer ganhos de sobrevida em longo prazo, especialmente para portadores de metástases hepáticas e/ou pulmonares limitadas. Pacientes que conseguem se tornar ressecáveis após terapia de conversão apresentam uma sobrevida em cinco anos de aproximadamente 30% a 40%⁷, resultados claramente superiores aos observados em pacientes tratados com quimioterapia somente⁸.

A abordagem desse subgrupo de pacientes é desafiadora e deve ser realizada idealmente por meio de discussão multidisciplinar de cada caso e adequado estadiamento. Nesse contexto, apesar de o PET-CT não estar rotineiramente indicado na avaliação inicial dos pacientes com CCR, ele deve ser considerado para descartar outros sítios de doença à distância não identificados nos exames de imagem habituais⁹.

A quimioterapia pré-operatória empregada na terapia de conversão tem por objetivo reduzir as dimensões das metástases, as tornando passíveis de ressecção.

Portanto, devem ser considerados os regimes com a maior taxa de resposta objetiva possível entre os existentes. São importantes também na escolha do protocolo de tratamento a análise do índice de desempenho do paciente, a presença de comorbidades, a localização do tumor primário e seu perfil molecular. Deve-se destacar que não há, até o momento, baseado em estudos prospectivos desenhados para definir a melhor opção, um regime de tratamento preferencial para a terapia de conversão e os dados que respaldam essa escolha são provenientes de ensaios clínicos em pacientes com doença avançada irresssecável.

Em indivíduos com tumores RAS/BRAF mutados ou primários localizados em cólon direito, são regimes favorecidos: FOLFOXIRI ± anti-VEGF (bevacizumabe); mFOLFOX6 ± anti-VEGF (bevacizumabe); ou FOLFIRI ± anti-VEGF (bevacizumabe)¹. Já para os pacientes RAS/BRAF selvagem e tumor primário em cólon esquerdo, são opções disponíveis: mFOLFOX6 ± anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) ou anti-VEGF (bevacizumabe); FOLFIRI ± anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) ou anti-VEGF (bevacizumabe); e FOLFOXIRI ± anti-VEGF (bevacizumabe)¹. O tratamento sistêmico baseado em *triplet* (FOLFOXIRI) + anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) não está recomendado^{9,10}.

As taxas de resposta obtidas e a possibilidade de ressecção completa de metástases variam amplamente de estudo para estudo e de acordo com o regime utilizado (tabela 1).

Tabela 1. Regimes de terapia sistêmica e potencial para ressecção completa (R0) de metástases¹¹⁻¹⁶

Estudo	n	Tratamento	TR (%)	R0 (%)
Falcone <i>et al</i> ; 2007 ¹¹	244	FOLFOXIRI <i>versus</i> FOLFIRI	66% <i>versus</i> 41% p = 0,0002	15% <i>versus</i> 6% p = 0,033
Souglakos <i>et al</i> ; 2006 ¹²	283	FOLFOXIRI <i>versus</i> FOLFIRI	43% <i>versus</i> 33,6% p = 0,168	10% <i>versus</i> 4% p = 0,08
Folprecht <i>et al</i> ; 2010 ¹³	114	FOLFOX + cetuximabe <i>versus</i> FOLFIRI + cetuximabe	68% <i>versus</i> 57% p = 0,23	38% <i>versus</i> 30%
Ye <i>et al</i> ; 2013 ¹⁴	138	QT* + cetuximabe <i>versus</i> QT* isolada * mFOLFOX6 ou FOLFIRI	57,1% <i>versus</i> 29,4% p < 0,01	25,7% <i>versus</i> 7,4% p < 0,01
Loupakis <i>et al</i> ; 2014 ¹⁵	508	FOLFOXIRI + bevacizumabe <i>versus</i> FOLFIRI + bevacizumabe	65% <i>versus</i> 53% p = 0,006	15% <i>versus</i> 12% p = 0,33
Modest <i>et al</i> ; 2019 ¹⁶	96	mFOLFOXIRI + panitumumabe <i>versus</i> FOLFOXIRI	87,3% <i>versus</i> 60,6% p = 0,004	33,3% <i>versus</i> 12,1% p = 0,02

n = número de pacientes; TR = taxa de resposta; R0 = taxa de ressecção completa de metástases

Recomenda-se realizar a avaliação de resposta à terapia de conversão após dois meses do início da quimioterapia e, a cada dois meses, caso não tenha sido obtida a resposta desejada inicialmente⁹. Considera-se critério para conversão quando todos os sítios de doença macroscópicos alcancem parâmetros de ressecabilidade¹⁷.

A ressecção das metástases deve ser realizada entre três e quatro semanas após o último ciclo de tratamento pré-operatório ou entre quatro e seis semanas caso o bevacizumabe tenha sido utilizado em associação à quimioterapia¹. Não se deve postergar a cirurgia nesse cenário e o momento ideal corresponde àquele em que se considera tecnicamente possível ressecar todas as metástases macroscópicas, uma vez que a exposição prolongada à quimioterapia leva ao aumento da morbidade pós-operatória¹⁸.

A abordagem cirúrgica dos pacientes que alcançam critérios de ressecabilidade pode ser desafiadora e incluir também tratamentos locais, tais como ablação, hepatectomias em dois estágios, embolização portal visando a ganho de volumetria hepática, entre outros¹⁹.

Após a cirurgia, a conduta habitualmente realizada é manter a terapia sistêmica com uma fluoropirimidina (5-fluorouracil ou capecitabina) associada à oxaliplatina até completar seis meses de tratamento, incluindo os períodos pré e pós-cirúrgico. Entretanto, caso o paciente já tenha recebido tais medicamentos previamente, recomenda-se observação apenas, sem tratamento adicional²⁰.

3. Potenciais problemas em relação à cirurgia no paciente em tratamento com quimioterapia e/ou terapia-alvo

As taxas de mortalidade por CCR encontram-se em declínio constante ao longo das últimas décadas²¹ em grande parte pelo desenvolvimento de novas drogas utilizadas no tratamento sistêmico dos pacientes, tais como agentes antiangiogênicos e novos quimioterápicos. A maior disponibilidade de drogas trouxe, entretanto, novos desafios em relação aos potenciais riscos e toxicidades relacionadas aos procedimentos cirúrgicos²². Por esse motivo, os pacientes necessitam de planejamento e monitoramento cuidadoso antes e durante o tratamento sistêmico.

A maioria das reações hepatotóxicas causadas por drogas é idiossincrática e determinada por mecanismos imunológicos ou inflamatórios, colestase, por dano ao endotélio vascular ou secundária ao comprometimento metabólico hepatocelular^{23,24}. Quanto aos quimioterápicos, a principal preocupação é a hepatotoxicidade que pode aumentar a morbimortalidade das ressecções hepáticas²⁵. De forma geral, todos os quimioterápicos podem levar à esteatose.

A oxaliplatina pode causar danos aos sinusoides hepáticos, levando a uma condição similar à síndrome veno-oclusiva, caracterizada por edema, dilatação e

hipertensão sinusoidais, além de esplenomegalia secundária em até 45% dos pacientes tratados por seis meses com regimes contendo oxaliplatina²⁶. Devido ao aspecto azulado que pode conferir ao fígado, é conhecida como *blue liver*. Essa condição pode aumentar o potencial de sangramento intraoperatório e a formação de fístulas biliares e reduzir a reserva hepática. Em estágios avançados, pode levar à hipertensão portal, ascite, hiperbilirrubinemia e insuficiência hepática em até 11% dos pacientes tratados por longos períodos²⁷.

O irinotecano é eliminado predominantemente pela via hepática e pode causar esteato-hepatite em até 20% dos pacientes tratados com regimes de quimioterapia baseados nessa droga. A esteato-hepatite está associada a maior mortalidade pós-operatória de indivíduos submetidos à ressecção de metástases hepáticas²⁸. O 5-fluorouracil também pode causar esteatose e apresenta menor risco hepatotóxico em relação à oxaliplatina e ao irinotecano. Porém, habitualmente, é utilizado em associação a esses agentes no tratamento do CCR. A capecitabina (fluoropirimidina oral) pode causar hiperbilirrubinemia, normalmente por hemólise²⁹.

Em resumo, quanto maior o número de ciclos de quimioterapia que o paciente receber antes de ressecções hepáticas, independentemente da(s) droga(s), maior a chance de se observar eventos adversos. Recomenda-se, portanto, que os pacientes em terapia sistêmica perioperatória sejam avaliados para resposta a cada oito semanas e que a ressecção das metástases hepáticas ocorra assim que as lesões se tornem claramente ressecáveis, bem como seja respeitado um intervalo de pelo menos quatro semanas entre o último ciclo de quimioterapia e a cirurgia, fato que também reduz a morbimortalidade cirúrgica.

Cuidado adicional também deve ser dispensado aos antiangiogênicos. Essa classe de drogas é ampla e inclui, entre outros, bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe. De forma geral, essas medicações interferem na cascata da angiogênese tumoral dependente da ativação do VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e de seu receptor³⁰, elevam o risco de sangramento pós-operatório e interferem no processo de cicatrização de feridas, devendo ser suspensos antes de cirurgias eletivas e apenas introduzidos quando a cicatrização estiver completa. Devido à meia-vida prolongada dessas drogas, recomenda-se que os antiangiogênicos sejam suspensos pelo menos quatro semanas antes de cirurgias de grande porte e reiniciados pelo menos quatro semanas (idealmente seis semanas) após o procedimento cirúrgico ou até que a ferida operatória esteja completamente cicatrizada^{31,32}.

Para procedimentos mais simples, como, por exemplo, extração dentária e passagem de Port-A-Cath, não é necessária interrupção prévia do antiangiogênico e este pode ser reiniciado quando a cicatrização da ferida estiver completa. Os agentes anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe), por sua vez, não parecem estar associados à hepatotoxicidade ou interferir na cicatrização pós-operatória³³.

4. Tratamento sistêmico de doença metastática irresssecável

Nas últimas duas décadas, houve um avanço significativo referente ao tratamento do CCR metastático, com ganho de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Na era do tratamento com 5-FU isolado, a SG mediana era de aproximadamente 11 a 12 meses³⁴ contra 37 meses, observados no grupo RAS e BRAF selvagem do estudo TRIBE³⁵. A escolha da estratégia terapêutica mais adequada deve ser individualizada e levar em consideração algumas variáveis relacionadas ao paciente, ao tumor, aos efeitos adversos das drogas e à intenção do tratamento, tais como:

Paciente: idade, ECOG, comorbidades, sintomas relacionados à neoplasia primária e à doença metastática, topografia das metástases e expectativas relacionadas ao objetivo do tratamento;

Tumor: perfil molecular (principalmente RAS, BRAF, HER-2 e instabilidade de microssatélites) e lateralidade (cólon esquerdo ou direito);

Drogas: a escolha da combinação (FOLFOX, FOLFIRI, entre outros) e da sequência de tratamento deve levar em consideração o risco e as características dos potenciais efeitos adversos das drogas e o uso de quimioterapia adjuvante prévia (por exemplo: FOLFOX), assim como o acesso às drogas e dispositivos (por exemplo: bomba infusora).

Tratamento de primeira linha

De maneira prática, para definirmos a estratégia terapêutica de primeira linha mais adequada, devemos:

(1) Solicitar análise molecular (pesquisa de RAS, BRAF e instabilidade de microssatélites)

Cerca de metade dos pacientes apresenta tumores com mutação do RAS (KRAS em sua maioria e NRAS), o que leva à resistência à terapia com drogas anti-EGFR, sendo assim contraindicadas nesse contexto³⁶. Os pacientes só devem receber tratamento com drogas anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe) se apresentarem ALL-RAS (KRAS nos éxons 2, 3 e 4 + NRAS nos éxons 2, 3 e 4) selvagem³⁷. A mutação do BRAF V600E é encontrada em torno de 8% a 10% dos pacientes e determina um pior prognóstico, assim como resistência à terapia anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe)³⁸.

A incidência da presença de instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou da deficiência das enzimas do reparo (dMMR) na doença metastática é encontrada em torno de 5% dos casos e indica a possibilidade de resposta a tratamento com imunoterapia (anti-PD-1)⁶.

(2) Avaliar lateralidade

O cetuximabe e o panitumumabe só devem ser utilizados na neoplasia do cólon esquerdo (flexura esplênica até o reto). Evidências sugerem que não há benefício da utilização de anti-EGFR no tratamento de primeira linha nos pacientes com neoplasia do cólon direito (flexura hepática até o ceco) metastático. Ainda não existem dados concretos em relação ao benefício no cólon transversal (flexura hepática até flexura esplênica)³⁹.

De maneira geral, o tratamento de primeira linha é baseado em uma fluoropirimidina (venosa ou oral) isoladamente (monoterapia – geralmente pacientes idosos e/ou frágeis), associada a oxaliplatina ou irinotecano (*doublet*: FOLFOX/CAPOX ou FOLFIRI, respectivamente), ou na associação das três drogas (*triplet*: 5FU + oxaliplatina + irinotecano = FOLFOXIRI), geralmente utilizado em pacientes jovens com bom *performance status* e que precisam de maior taxa de resposta³⁵, associado ou não a um anticorpo monoclonal (anti-VEGF: bevacizumabe ou anti-EGFR: cetuximabe ou panitumumabe), a depender das características moleculares e da lateralidade do tumor.

Os esquemas FOLFOX e FOLFIRI são igualmente eficazes em relação à taxa de resposta, à SLP e à SG no tratamento de primeira linha do CCR metastático. Sendo assim, geralmente definimos a escolha do *doublet* a ser utilizado na primeira linha de acordo com o perfil de toxicidade do esquema e as comorbidades do paciente⁴⁰. Os pacientes idosos, frágeis e não candidatos a receber oxaliplatina e/ou irinotecano podem ser tratados com fluoropirimidina isolada associada a bevacizumabe, esquema eficaz e bem tolerado⁴¹.

O tempo de duração do tratamento deve ser individualizado e dependerá de alguns fatores, como: tolerância, taxa de resposta, volume ou localização da doença e sintomatologia. No caso de resposta satisfatória ao tratamento (resposta parcial, completa ou doença estável) após alguns meses (em média, três a quatro), podemos avaliar a desintensificação do mesmo e manter o paciente em manutenção com uma fluoropirimidina isolada ou em combinação a um anticorpo monoclonal (anti-VEGF ou anti-EGFR), especialmente quando o tratamento inicial envolver oxaliplatina⁴². Quando houver progressão de doença na fase de manutenção, caso o paciente não apresente toxicidade cumulativa limitante, podemos reintroduzir a oxaliplatina e/ou o irinotecano (exemplos: paciente jovem com bom PS, neoplasia em cólon direito, RAS ou BRAF mutado e alto volume de doença).

Tratamento inicial com FOLFOXIRI até máxima resposta, seguido de manutenção com 5FU + anti-VEGF (bevacizumabe) na primeira linha

Caso haja progressão de doença em vigência do tratamento de manutenção, temos a opção de reintroduzir a oxaliplatina e/ou irinotecano (FOLFOXIRI ou FOLFIRI), a depender da toxicidade + anti-VEGF⁴³. Nos pacientes que apresentam instabilidade de microssatélite (MSI-H ou dMMR), é recomendado o tratamento baseado em imunoterapia com pembrolizumabe (preferencialmente) ou ipilimumabe associado a nivolumabe, baseado nos estudos KEYNOTE-177 e CheckMate-142, respectivamente. Nesse contexto, o tratamento com imunoterapia, quando comparado à quimioterapia, oferece benefício em taxa de resposta objetiva (taxa de resposta de 71%, com 20% de resposta completa no CheckMate-142), SLP e redução significativa da toxicidade de graus 3 e 4^{6,44}.

Segunda linha

Para definição do esquema terapêutico de segunda linha mais adequado, devemos levar em consideração alguns fatores, como: tratamento anterior, *performance status*, comorbidades, perfil molecular e lateralidade, entre outros.

Pacientes com progressão de doença após a primeira linha de tratamento devem receber esquema de quimioterapia ainda não utilizado, baseado em oxaliplatina ou irinotecano, mantendo-se o 5-FU (exemplo: se utilizou FOLFOX na primeira linha, troca-se para FOLFIRI e vice-versa). Idealmente, os pacientes devem ser expostos às três drogas ao longo da evolução de sua doença, fato que traz benefício em sobrevida global⁴⁵.

Em relação à utilização do anticorpo monoclonal, levamos em consideração alguns fatores, como demonstrado nos exemplos a seguir:

Cólon esquerdo, RAS ou BRAF selvagem

- **FOLFOX + anti-EGFR** (cetuximabe ou panitumumabe) na primeira linha → **FOLFIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe, aflibercepte* ou ramucirumabe*) na segunda linha^{46,47}.
- **FOLFOX + anti-VEGF** (bevacizumabe) na primeira linha → **FOLFIRI + anti-EGFR** (cetuximabe ou panitumumabe) ou **FOLFIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe, aflibercepte* ou ramucirumabe*) na segunda linha⁴⁸.
- **FOLFOXIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe) na primeira linha → **Anti-EGFR** (cetuximabe ou panitumumabe) ± **irinotecano** na segunda linha.

* Apenas se estiver em combinação com irinotecano na segunda linha

RAS mutado ou cólon direito independente do RAS

- **FOLFOX + anti-VEGF** (bevacizumabe) na primeira linha → **FOLFIRI + anti-VEGF** (bevacizumabe, aflibercepte* ou ramucirumabe*) na segunda linha. Geralmente, deixamos o anti-EGFR isolado ou em combinação com o irinotecano para a terceira linha⁴⁸.

* Apenas se estiver em combinação com irinotecano na segunda linha

BRAF V600E mutado

- **Encorafenibe + cetuximabe (esquema preferencial)**, baseado no estudo de fase III BEACON, ou, se a primeira opção não estiver disponível, podemos oferecer **vemurafenibe + cetuximabe + irinotecano**, baseado em estudo de fase II^{49,50}.

MSI-H ou dMMR não expostos à imunoterapia na primeira linha

- Podemos considerar três opções: ipilimumabe + nivolumabe, pembrolizumabe isolado e nivolumabe isolado, com benefício em taxa de resposta, SLP e menor incidência de efeitos colaterais, quando comparado à quimioterapia⁴⁴.

Terceira ou mais linhas

O uso de biomarcadores pode auxiliar na decisão da escolha do tratamento mais adequado após a segunda linha. Terapias-alvo baseadas no status RAS ou BRAF, MSI e HER-2 têm sido avaliadas em estudos clínicos recentes. Apesar de não haver estudos randomizados que avaliem o benefício da reexposição à quimioterapia contendo fluoropirimidinas, oxaliplatina ou irinotecano após a segunda linha de tratamento, essa estratégia é comumente utilizada na prática clínica.

Pacientes politratados (expostos a oxaliplatina, irinotecano, anti-VEGF e anti-EGFR, quando indicado) e PS ≤ 2

Podemos utilizar o regorafenibe, baseado nos estudos de fase III CORRECT e CONCUR^{51,52}, que demonstraram discreto benefício em SG e na taxa de controle da doença, quando comparado ao placebo. Dado à toxicidade de graus 3 e 4 da droga, principalmente com síndrome mão-pé, fadiga, diarreia e hipertensão, foi desenhado o estudo de fase II REDOS, que demonstrou melhor tolerância ao tratamento, com benefício em SG quando iniciamos a medicação com dose reduzida (80mg ao dia) com escalonamento semanal até a dose convencional (160mg ao dia)⁵³.

Outra opção nesse contexto é a utilização da trifluridina ou tipiracila (TAS-102), baseado-se no estudo de fase III RECURSE, que demonstrou benefício em SG e controle de doença, quando comparado ao placebo⁵⁴. Posteriormente, em análise exploratória, foi evidenciado o subgrupo com maior benefício ao tratamento: pacientes com até dois sítios metastáticos e período entre o diagnóstico da

doença metastática e início do tratamento com regorafenibe maior ou igual a 18 meses. Atualmente, podemos considerar a associação de trifluridina ou tipiracila com bevacizumabe, baseando-se no estudo de fase III SUNLIGHT, que demonstrou benefício em SLP e em SG a favor do esquema combinado⁵⁵.

Amplificação do HER-2 (5% dos pacientes dos pacientes com CCR)

- **Trastuzumabe + lapatinibe** (HERACLES: fase II, pacientes politratados e refratários) → resposta objetiva (RO) de 28%, SLP e SG de 4,7 e 10 meses, respectivamente^{56,57}.
- **Trastuzumabe + pertuzumabe** (MyPATHWAY: fase IIa) → resposta parcial de 30,9% nos KRAS selvagens⁵⁸.
- **Trastuzumabe-deruxtecane** (fase II, 30% dos pacientes expostos anteriormente à terapia anti-HER-2) → RO de 45,3%, SLP de 6,9 meses e SG de 15,5 meses⁵⁹.

RAS e BRAF selvagem sem uso prévio de anti-EGFR

- **Cetuximabe** ou **panitumumabe** em monoterapia (preferencialmente)⁶⁰.
- **Irinotecano + cetuximabe** ou **panitumumabe**^{61,62}.

RAS e BRAF selvagem – reexposição a anti-EGFR nos pacientes que demonstraram resposta objetiva a essas medicações em linhas iniciais

- **Cetuximabe** (estudo de fase II CRICKET) – ambos os estudos (CRICKET e CHRONUS) com ganho de SLP e resposta objetiva^{63,64}.
- **Panitumumabe** (estudo de fase II CHRONUS) – biópsia líquida (ctDNA) para melhor seleção dos pacientes antes da reexposição ao anti-EGFR. Detecção de mutação do RAS ou BRAF em 31% dos pacientes, os poupando da reexposição ao anti-EGFR⁶⁴.

Fusão de NTRK (genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3), em torno de 1% dos tumores sólidos

- **Larotrectinibe** (estudo de fase I com resposta objetiva de 75% e resposta completa – RC de 13%)⁶⁵
- **Entrectinibe**⁶⁶

Mutação KRAS G12C, 3% a 4% dos tumores RAS mutados

- **Adagrasibe** (inibidor seletivo do KRAS G12C)⁶⁷
- **Sotorasibe**⁶⁸

Inibição seletiva de VEGFR1, VEGFR 2 e VEGFR3

- **Fruquintinibe**⁶⁹

Referências

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
2. Bijlstra OD, Boreel MME, van Mossel S et al. The value of 18F-FDG-PET-CT imaging in treatment evaluation of colorectal liver metastases: a systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):715.
3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 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;14(12):1208-15.
4. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J et al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone for liver metastasis from colorectal cancer: JCOG0603 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl.15):4005.
5. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T et al; New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):398-411.
6. André T, Shiu KK, Kim TW et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-18.
7. Adam R, Wicherts DA, Haas RJ et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1829-35.
8. Jawed I, Wilkerson J, Prasad V et al. Colorectal cancer survival gains and novel treatment regimens: a systematic review and analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):787-95.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and esophagogastric junction cancers – version 4.2024. 3 jul 2024. [Internet] Acesso em: 16 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf>.
10. Rossini D, Antonioti C, Lonardi S 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 TRIPLET study by GONO. *J Clin Oncol.* 2022;40(25):2878-88.
11. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1670-6.
12. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer.* 2006;94(6):798-805.
13. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):38-47.
14. Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1931-8.
15. Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1609-18.
16. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3401-11.
17. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3939-45.
18. Adam R, de Gramont A, Figueras J et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729-41.
19. Zalinski S, Mariette C, Farges O. Management of patients with synchronous liver metastases of colorectal cancer: clinical practice guidelines. Guidelines of the French Society of Gastrointestinal Surgery (SFGD) and of the Association of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation (ACHBT) – short version. *J Visc Surg.* 2011;148(3):e171-e182.
20. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B 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;14(12):1208-15.
21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012.

22. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9073-8.
23. Thatishetty AV, Agresti N, O'Brien CB. Chemotherapy-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):671-86.
24. Bahirwani R, Reddy KR. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):162-71.
25. Zhao J, van Mierlo KMC, Gómez-Ramírez J et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2017;104(8):990-1002.
26. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2549-55.
27. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):2870-6.
28. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065-72.
29. Nikolic-Tomasevic Z, Jelic S, Cassidy J et al. Fluoropyrimidine therapy: hyperbilirubinemia as a consequence of hemolysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(6):594-602.
30. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011-27.
31. Avastin (bevacizumab) label information. [Internet] Acceso em: 16 jul 2024. Disponível em: <www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf>.
32. Zaltrap – summary of product characteristics. [Internet] Acceso em: 16 jul 2024. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_en.pdf>.
33. Mellor JD, Cassumbhoy M, Jefford M. Clinical guidance on the perioperative use of targeted agents in solid tumor oncology. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2011;7(2):106-13.
34. Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. *World Gastroenterol.* 2007;13(28):3806-15.
35. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C 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;16(13):1306-15.
36. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
37. Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al; FIRE-3 investigators. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1426-34.
38. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(5):587-94.
39. Holch JW, Ricard I, Stintzing S et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017;70:87-98.
40. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
41. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al; AVEX study investigators. 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;14(11):1077-85.
42. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):394-400.
43. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D et al; GONO Foundation Investigators. 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;21(4):497-507.
44. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773-9.
45. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1209-14.
46. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R 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;30(28):3499-506.

47. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al; RAISE Study Investigators. 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;16(5):499-508.
48. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
49. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):273-84.
50. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021;39(4):285-94.
51. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
52. Li J, Qin S, Xu R 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;16(6):619-29.
53. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1070-82.
54. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-19.
55. Tabernero J, Taieb J, Prager GW et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncol.* 2021;17(16):1977-85.
56. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C 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;17:738-46.
57. Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S et al. Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(4):256-62.
58. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS 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;20(4):518-30.
59. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):779-89.
60. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
61. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(4):337-45.
62. Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer.* 2008;99:455-8.
63. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E 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;5(3):343-50.
64. Bianchi AS, Pietrantonio F, Lonardi S et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med.* 2022;28(8):1612-8.
65. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9.
66. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-82.
67. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023;388(1):44-54.
68. Fakih MG I, Kopetz S, Kuboki Y et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):115-24.
69. Dasari A, Sobrero A, Yao J et al. FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol.* 2021;17(24):3151-62.