



CURSO DE MEDICINA

GABRIEL PITA DE SOUZA COSTA

**BENEFÍCIO DA REEXPOSIÇÃO A FOLFIRI OU FOLFOX NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM ADENOCARCINOMA COLORRETAL METASTÁTICO: UM
ESTUDO RETROSPECTIVO**

SALVADOR

2023

Gabriel Pita de Souza Costa

**BENEFÍCIO DA REEXPOSIÇÃO A FOLFIRI OU FOLFOX NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM ADENOCARCINOMA COLORRETAL METASTÁTICO: UM
ESTUDO RETROSPECTIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do Curso de Medicina.

Orientadora: Dra Priscila Galvão Doria Antunes

SALVADOR

2023

AGRADECIMENTOS

Concluir este trabalho é a finalização de um projeto feito a custo de muita dedicação, esforço, mas, ao mesmo tempo, algo que agregou um conhecimento nunca imaginado. Á tudo isso, devo a minha orientadora, Dra Priscila Doria, uma médica formidável para seus pacientes e um modelo de orientação, motivada pela alma docente a ver o crescimento e o aprendizado do aluno a todo custo, cada palavra, ideia repentina e correção foi feita na intenção de fazer sempre o melhor, porque para ela somos capazes de dar sempre o nosso melhor, e nada disso seria possível sem o seu comprometimento e dedicação infinitos. Para além da minha orientadora, gostaria de agradecer a Profa. Dra Maria Thais Calasãs, pelo comprometimento, ajuda e críticas na melhoria deste trabalho, sempre incentivando o melhor dos seus alunos. Aos meus amigos, em especial a Ana Luisa , Elise e Gabriel, amizades que a faculdade me presenteou, as minhas amigas de longa data, símbolos da amizade verdadeira, Anelise e Ana Julia; e ao AMO Centro de Estudos, mais que uma extracurricular é um lugar que proporcionou experiências inigualáveis e a oportunidade de conhecer seres humanos incríveis, obrigado Yana e Estevão, por todo apoio neste processo. Ao fim, aos meus pais, por toda dedicação em ofertar sempre o melhor e incentivo a sempre persistir, destaco Alda, minha mãe, que sempre me encoraja a persistir e me apoia em todos os meus sonhos.

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal (CRC) é a terceira causa de morte entre as neoplasias. O tratamento para CRC metastático irressuscitável na primeira e segunda linha é baseado em regimes quimioterápicos, como FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI, combinado ou não com terapia anti-EGFR ou anti-VEGF, dependendo do status RAS/BRAF. Com a progressão da doença, há um benefício discreto com uso de Regorafenibe ou Trifluridina/Tipiracil. Na tentativa de aumentar a resposta, a reexposição baseada em quimioterapia com 5-FU (5-Fluorouracil) é utilizada na prática clínica, embora a sua eficácia não esteja clara na literatura.

Objetivo: O objetivo deste estudo é investigar pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático que foram reexpostos a quimioterapia baseada em 5-FU após segunda linha de tratamento. **Métodos:** esta é uma análise retrospectiva de pacientes que foram submetidos a tratamento em uma clínica privada em Salvador, Bahia, Brasil. Foram realizadas coleta de dados de prontuários de pacientes atendidos entre janeiro de 2015 a janeiro de 2020, para descrever sobrevida livre de progressão, sobrevida global e resposta após terapia de reexposição. **Resultados:** durante este período, 168 pacientes foram diagnosticados com adenocarcinoma colorretal metastático e 27 receberam terapia de reexposição após segunda linha de tratamento. A maioria deles recebeu FOLFOX como primeira linha de terapia (55,6%) e 81,5% realizaram quatro ou mais linhas de tratamento. Após a primeira avaliação da reexposição, 14,9% dos pacientes obtiveram resposta, 11,1% doença estável e 74% progressão tumoral. Dentre os pacientes que obtiveram uma resposta objetiva, 66,7% fizeram tratamento local durante o período de doença metastática. Os pacientes tiveram uma mediana de sobrevida global de 6 meses após terapia de reexposição. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 5 meses dentre os que tiveram resposta ao tratamento comparado a 3 meses naqueles que não apresentaram resposta ($p=0,015$). Eventos adversos relacionados ao tratamento foram observados em todos os pacientes (100%), com 37% deles sendo classificados em grau 3 ou 4. Um dos pacientes foi a óbito durante a terapia de reexposição. **Conclusão:** pode-se concluir que este estudo mostrou benefício limitado a reexposição com quimioterapia baseada em 5-FU após segunda linha de tratamento, estando associada a um alto índice de efeitos adversos. Este estudo sugere que estudos maiores sejam desenhados para melhor entendimento quanto a terapia de reexposição nos pacientes câncer colorretal metastático.

Palavras chaves: câncer colorretal metastático, terapia de reexposição, terapia 5-fluorouracil.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is the third leading cause of death among neoplasms worldwide. The treatment for unresectable metastatic CRC (mCRC) in first and second lines is typically based on chemotherapy regimens such as FOLFOX, FOLFIRI, or FOLFOXIRI combined, or not, with an anti-EGFR or anti-VEGF therapy, depending on RAS/BRAF status. Following disease progression, minimal benefit is known with Regorafenib or Trifluridine-Tipiracil. As an approach to enhance response rates, the rechallenge strategy involving 5-FU-based (5-fluorouracil-based) chemotherapy is frequently employed in clinical practice, although its efficacy remains unclear in the literature. **Objective:** The objective of this study is to investigate patients with metastatic colorectal adenocarcinoma who underwent a rechallenge with 5FU-based chemotherapy after second line treatment. **Methods:** This is a retrospective analysis of patients who underwent treatment at a private medical center in Salvador, Bahia, Brazil. Data were collected in medical records from January 2015 to January 2020, to describe progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and response rate (RR) after rechallenge therapy. **Results:** During this period, 168 patients were diagnosed with metastatic colorectal adenocarcinoma, and 27 were subjected to rechallenge treatment. Most of them were treated with FOLFOX as first line therapy (55.6%) and 81.5% received four or more lines of treatment. After rechallenge first evaluation, 14.9% of the patients had an objective response, 11.1% experienced stable disease, and 74% presented with tumor progression. Among the patients who exhibited an objective response rate, 66.7% did some local treatment during their metastatic disease period. The patients had a median overall survival of 6 months post-rechallenge therapy. Median progression-free survival (PFS) was 5 months among those who achieved an objective response rate compared to 3 months in those without a response rate ($p=0,015$). Treatment-related adverse events were observed in all patients (100%), with 37% of them being classified as grade 3 or 4. One of the patients died during the rechallenge. **Conclusion:** In conclusion, this analysis shows limited benefit with 5FU-based chemotherapy in third or later lines, also demonstrating a high incidence of adverse events. Despite the limitations of a small patient sample, this data underscores the need to better understand the role of rechallenge therapy in colorectal cancer.

Keywords: metastatic colorectal cancer; rechallenge therapy; 5-fluorouracil

LISTA DE TABELAS E IMAGENS

Imagem 1	12
Imagem 2	15
Tabela 1- Características tumorais e dos pacientes	22
Tabela 2- Eventos ocorridos durante a reexposição	24
Tabela 3- Lateralidade do tumor primário e resposta à reexposição	25
Tabela 4- Cirurgia do tumor primário e resposta à reexposição	25
Tabela 5- Mutação no gene KRAS e resposta à reexposição	25
Tabela 6- Tratamento local e resposta à reexposição	25
Tabela 7- Terapia de reexposição e resposta à reexposição	25
Tabela 8- Toxicidade durante a reexposição	26
Imagem 3	26
Imagem 4	26
Tabela 9- Grau de toxicidade durante a reexposição	27
Imagem 5	27
Imagem 6	27
Tabela 10- Efeitos adversos durante a reexposição	28

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	8
2.0 OBJETIVOS.....	9
2.1. Geral.....	9
2.2. Específicos	9
3.0 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
4.0 METODOLOGIA	18
4.1 Desenho de estudo	18
4.2 Local e Período	18
4.3 População	18
4.4 Critérios de Elegibilidade.....	18
4.5- Instrumentos e procedimentos de coleta dados	18
4.6 Variáveis	19
4.7 Plano de análise dos dados:.....	20
4.8 Aspectos éticos:	21
5.0 RESULTADOS.....	22
6.0 DISCUSSÃO.....	29
7.0 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS.....	33
ANEXO A	36

1.0 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) representa a terceira maior causa de mortalidade mundial entre as neoplasias¹, sendo o terceiro mais comum em homens e o segundo em mulheres². Além disso, cerca de 20% dos pacientes têm a doença na forma metastática e 25% daqueles com doença localizada poderão evoluir com recidiva ou progressão da doença em algum momento¹.

A escolha do tratamento do câncer colorretal metastático (CCRM) depende de diversos fatores, como as características histopatológicas do tumor, perfil molecular, expectativa de ressecabilidade, comorbidades e condição clínica do paciente no momento do diagnóstico².

O tratamento de primeira linha para CCRM irresssecável pode ser baseado em imunoterapia, nos pacientes com deficiência de proteínas de reparo do DNA³; ou baseado em quimioterapia associada ou não a anti-EGFR ou anti-VEGF⁴; escolha feita considerando-se o perfil molecular RAS/BRAF⁵. FOLFIRI, FOLFOX ou FOLFOXIRI são escolhas possíveis como primeira linha⁶, a depender do objetivo principal do tratamento e perfil de toxicidade⁷.

Com a progressão da doença, a escolha do tratamento de segunda linha vai depender da condição clínica do paciente, volume da doença e tratamento utilizado em primeira linha. Geralmente, se o paciente utilizou FOLFOX em primeira linha, podemos seguir com FOLFIRI associado ou não a anti-VEGF ou anti-EGFR⁴. Em terceira linha de tratamento, por sua vez, existem disponíveis como opções terapêuticas aprovadas, o Regorafenibe ou Trifluridina-Tipiracil, mas com evidência de benefício discreto nos principais desfechos oncológicos quando comparados a placebo; e, usualmente, não trazem ganhos em resposta objetiva⁸.

Após progressão a 3ª linha de tratamento, alguns pacientes ainda podem apresentar bom *performance status*, mas não está claro na literatura o benefício em reexpor esses pacientes a tratamento quimioterápico baseado em 5-FU. O estudo fase 2, RE-OPEN (Suenaga G et al) mostrou benefício na reexposição a FOLFOX, mas apresenta algumas limitações, como número pequeno de pacientes e estudo sem grupo controle⁹.

Desse modo, este estudo surge como uma oportunidade para a avaliação do impacto da reexposição a FOLFOX ou FOLFIRI em um serviço da rede privada, considerando o uso eventual dessa estratégia na prática clínica.

2.0 OBJETIVOS

2.1. Geral

Investigar se pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal metastático tiveram benefício com a reexposição a FOLFIRI ou FOLFOX após 2ª linha de tratamento.

2.2. Específicos

- a) Avaliar sobrevida global.
- b) Avaliar sobrevida livre de progressão na reexposição.
- c) Avaliar taxa de resposta a reexposição.
- d) Avaliar a toxicidade durante a reexposição.
- e) Avaliar pior tolerância aos efeitos colaterais durante a reexposição.

3.0 REFERENCIAL TEÓRICO

Epidemiologia

O câncer colorretal (CCR), no âmbito mundial, é o terceiro câncer diagnosticado em homens e o segundo em mulheres, contudo o índice de mortalidade é maior em homens ¹⁰. Considera-se que a cada ano, desde 2020 a 2022, ocorrem mais de vinte mil novos casos de câncer colorretal no Brasil¹¹.

Aspectos gerais

O adenocarcinoma, que representa o tipo de câncer colorretal mais comum, têm origem no epitélio glandular colunar da mucosa¹², sendo que o processo de carcinogênese ocorre na sequência adenoma-carcinoma, com a transformação de um adenoma geralmente por mais de 10 anos. Neste período, ocorrem mutações em genes específicos, como aqueles da família APC e KRAS, os quais possibilitam a sobrevivência da célula neoplásica, proliferação e metastatização¹³.

Fatores de risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento do CCR incluem, idade, sexo masculino, presença de pólipos colônicos, história de CCR e fatores ambientais, como alimentação rica em gordura, carne vermelha, obesidade, tabagismo, sedentarismo e diabetes mellitus. Ademais, é essencial destacar que o diagnóstico de doenças inflamatórias intestinais são fatores de risco importantes¹³.

Algumas síndromes hereditárias também podem estar relacionadas ao câncer colorretal, como a Síndrome de Lynch (causada por mutações herdadas em genes que codificam proteínas responsáveis pela detecção, reparo e excisão de erros durante a replicação do DNA) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), distúrbio autossômico dominante em que surgem numerosos adenomas colorretais, causada por mutação genética no gene APC¹⁴, sendo que 100% dos pacientes não tratados desenvolvem CRC¹³.

Sinais e Sintomas

Pacientes com CCR podem cursar com hematoquezia ou melena, dor abdominal alteração no hábito intestinal, anemia ferropriva; e em caso de câncer retal: dor, tenesmo e a redução do calibre das fezes¹⁵. Alguns dos sinais podem ser relacionados a localização do tumor. Por exemplo, tumores do lado direito podem se apresentar com anemia, e tumores do lado esquerdo com alteração do ritmo intestinal e obstrução maligna¹³. A manifestação desses sinais e sintomas, geralmente, ocorrem em fases mais tardias da doença, por isso levando a diagnósticos em estágios mais avançados.

Diagnóstico e Estadiamento

É feito, preferencialmente, com a colonoscopia, que é um exame de boa acurácia, no qual pode ser realizada coleta de material para biopsia, permitindo o diagnóstico anatomopatológico¹³.

Ao diagnóstico, também se faz necessária a realização de tomografia computadorizada de abdome e tórax para avaliação de estadiamento clínico¹⁵.

O estadiamento do tumor é feito baseado na classificação TNM, que avalia o tamanho do tumor, presença de linfonodos acometidos e de metástases, respectivamente¹³. (Imagem 1)

O PET-TC FDG pode fazer parte dos exames necessários para complementar estadiamento, quando encontrado sítios de metástases potencialmente ressecáveis, com objetivo de afastar outras lesões metastáticas em outros locais e ajudar a definir o objetivo do tratamento (se potencial curativo ou objetivo paliativo)¹⁶.

	T	N	M
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1, T2	N0	M0
Estágio II A	T3	N0	M0
Estágio II B	T4a	N0	M0
Estágio II C	T4b	N0	M0
Estágio III A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Estágio III B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Estágio III C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Estágio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estágio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b
Estágio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Tis- carcinoma *in situ*, T1- tumor invade submucosa; T2- tumor invade muscular própria; T3-tumor invade pela muscular própria o tecido pericólorretal; T4- tumor invade o peritônio visceral(T4a) ou adere a órgão ou estrutura adjacente(T4b). N0- sem metástase linfonodal, N1- um (N1a), dois a três linfonodos (N1b), sem linfonodo regional acometido, mas depósito na subserosa, mesentério, não peritoneal ou pericólico, ou tecido periretal/mesoretal(N1c); N2- de 4 a 6 linfonodos positivos (N2a) ou sete ou mais linfonodos positivos (N2b). M0-

ausência de metástase a distância por imagem; M1- metástase em um sítio ou órgão sem metástase peritoneal(M1a), metástase de dois ou mais sítios ou órgão sem metástase peritoneal (M1b), metástase para superfície peritoneal única ou com outros sítios ou órgãos (M1c).

Imagem 1: estadiamento do câncer colorretal⁶

Mecanismos moleculares do câncer colorretal

Alterações genéticas e epigenéticas estão envolvidas na regulação tumoral do CCR, dentre elas três caminhos: a instabilidade genética, instabilidade cromossômica, instabilidade microssatélite e fenótipo de metilação da ilha de CpG¹⁷.

Instabilidade cromossômica

Nessa instabilidade pode ocorrer um aumento ou perda de parte do cromossomo, algo como no CCR, sendo caracterizada pela ativação dos oncogenes RAS e BRAF, inativação dos genes APC e TP53, durante a transição maligna, e a perda da heterozigose do braço longo do cromossomo 18¹⁷.

APC é uma proteína de multidomínio, responsável pelo processo de regulação celular, inibindo a transição para o estágio S do ciclo celular, segregação cromossômica, migração celular, apoptose, adesão, proliferação e diferenciação. Ela está presente nos estágios preliminares da neoplasia e ligada a progressão adenoma-câncer. Além disso, está ligada diretamente a PAF¹⁷.

Conhecido como o guardião do genoma, o gene TP53 está localizado no braço curto do cromossomo 17, codificando proteínas reguladoras do ciclo celular, reparo do DNA e apoptose. Assim, uma mutação neste gene favorece o processo de progressão e proliferação, pelo processo de apoptose prejudicado¹⁷.

A perda da heterozigose pelo braço longo do cromossomo 18 é a ausência de uma das duas cópias do alelo do gene, com o restante sendo afetado por mutação. Esse é um gene ligado ao processo de patogênese do CCR, em que a sua alteração é comumente observada em estágios avançados¹⁷.

Instabilidade microsatélite

Microsatélites são repetições sequenciais de nucleotídeos encontrados no genoma, permanecendo constante em indivíduos hápidos, contudo, quando instáveis, sua extensão aumenta ou diminui, com acúmulo de mutações, que são silenciosas, quando em regiões não codificantes. Quando em regiões de codificação ou promotoras dos genes envolvidos na regulação celular, como TGF- β tipo II e a proteína proapoptótica BAX, pode haver crescimento celular descontrolado e aumento da sobrevivência de clones geneticamente anormais, respectivamente¹⁴.

Condição comum em pacientes com síndrome de Lynch, a instabilidade microsatélite pode ser classificada em: alta probabilidade de instabilidade microsatélite (ou MSI-H, do inglês High-Microsatellite Instability), baixa probabilidade microsatélite (ou MSI-L, do inglês Low-Microsatellite) e microsatélite estável (ou MSS, do inglês *Microsatellite stable*). Dessa forma, em câncer MSI-H, inserções ou deleções resultam em mutações nas regiões de codificação de genes supressores de tumores ou oncogenes, auxiliando na tumorigênese¹⁷.

Fenótipo metilador da ilha de CpG

A metilação do DNA consiste na adição de um grupo metil na posição 5' da citosina, sendo catalisada pela DNA metiltransferase na sequência CG, dentro região promotora, assim, ocorrendo a CpG transcrição. Nas ilhas de CpG, comumente nas regiões promotoras do gene - local de início da transcrição - não são metiladas, entretanto, no processo de tumoração, a hipermetilação na região promotora pode levar a inativação de genes supressores de tumor, enquanto hipometilação global está associada com instabilidade genômica e anormalidades cromossômicas. Essa alteração de metilação pode levar as alterações genômicas supracitadas, com dano a regulação do ciclo celular, apoptose, regulação de transcrição, instabilidade DNA, apoptose, dentre outras¹⁷.

EGFR-KRAS-BRAF

O receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR) é constituído de quatro membros ErbB1 (EGFR/HER1), ErbB2 (Neu/HER2), ErbB3 (HER3) e ErbB4 (HER4), responsáveis pela regulação do crescimento celular, sobrevivência e migração. Quando ativados, induzem a também ativação de RAS-BRAF, os quais regulam a proliferação celular, diferenciação,

apoptose e senescência, sendo tais mecanismos regulados por meio da ativação de proteínas quinases¹⁷.

A ativação do EGFR induz cascatas de fosforilação em proteínas quinases que ativam KRAS e BRAF, desse modo, a sinalização do RAS estimula a cascata de sinalização via fosfoinositol quinase (PI3K) e RAF. A PI3K inibe apoptose e a ativação do RAS provoca proliferação celular, auxiliando na sobrevivência celular, invasão tumoral e metástase¹⁷.

KRAS e/ou BRAF mutado está associado com pior prognóstico em pacientes com CCR. O BRAF mutado está relacionado com pior prognóstico de sobrevida global desse paciente, além de que a mutação é um marcador de pior prognóstico para estágio II e III também¹⁸.

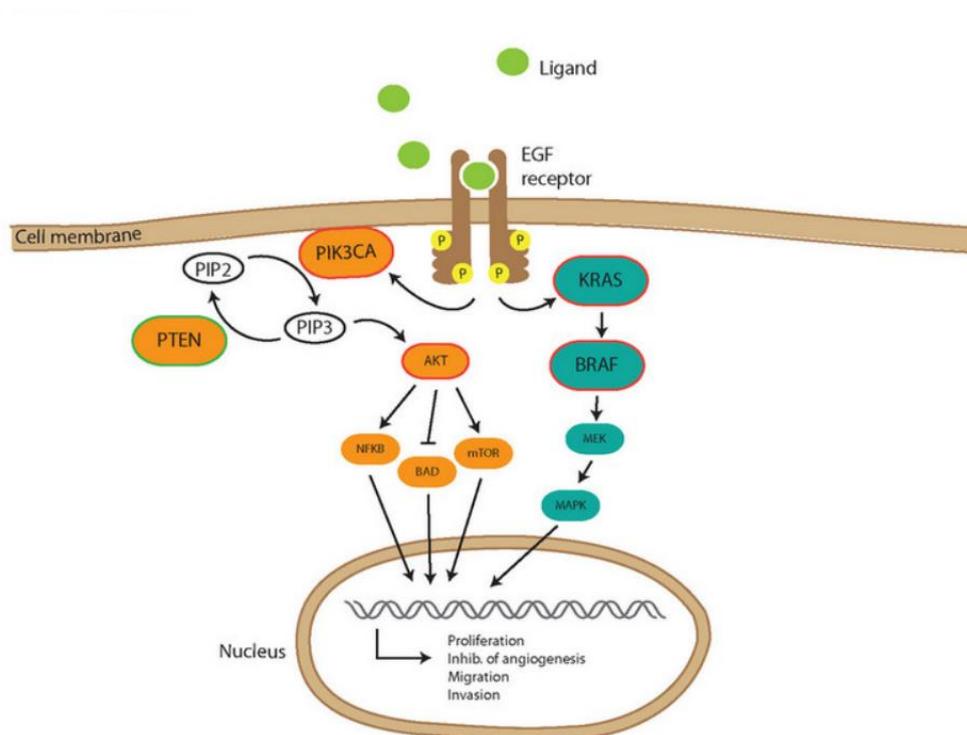


Imagem 2: mecanismo de ação no receptor EGF¹⁹

Ademais, fatores de crescimento vascular (VEGF) estão envolvidos no processo de angiogênese, com envolvimento do crescimento tumoral e metástases. Tanto o EGFR e o receptor dos fatores de crescimento endotelial (VEGFR) têm alteração em sua atividade quando mutações em no KRAS e na TP53 estão presentes. Assim, níveis de atividade VEGF e VEGFR estão aumentados e associados com maior crescimento tumoral, migração e pior prognóstico¹⁷.

Tratamento

O tratamento do CCRm é baseado em quimioterapia ou terapia alvo com múltiplas linhas de tratamento²⁰.

A primeira linha de tratamento é influenciada por condição clínica do paciente e fatores relacionados ao tumor, como volume tumoral, lateralidade, possibilidade de ressecção ou outros tratamentos locais. Por exemplo, pacientes com tumores primários do lado esquerdo parecem ter um benefício maior em quimioterapia associada a anti-EGFR²⁰.

Além disso, marcadores moleculares também influenciam na escolha do tratamento, como é o caso de pacientes com mutação em RAS, que não se beneficiam em terapia com anti-EGFR²⁰. Já pacientes com bom *performance status* e necessidade de citorredução podem utilizar terapia de alta intensidade com 5-Fluorouracil, Leucovorina, Oxiplatina e Irinotecano (FOLFOXIRI), combinado com anti-VEGF (bevacizumabe²⁰), na tentativa de ressecção de sítios de metástase ou tratamentos locais.

Como segunda linha de tratamento, podemos optar por 5-Fluorouracil, Leucovorina e Irinotecano (FOLFIRI) ou 5-Fluorouracil, Leucovorina e Oxaliplatina (FOLFOX), a depender da terapia sistêmica ofertada na primeira linha, já que ambos são opções de tratamento em primeira linha, como citado acima⁵. Não há diferença em benefício clínico nos diversos desfechos oncológicos em relação a escolha de FOLFIRI ou FOLFOX²⁰. Apesar disso, o uso de FOLFIRI associado a cetuximabe em pacientes com RAS selvagem como primeira linha tem maior benefício que o uso de bevacizumabe, principalmente, na sobrevida global com média de 33.1 meses [95%IC 24.5–39.4] x 25.6 meses [22.7–28.6]; HR 0,7, 95% IC 0,53-0.92;p=0.011. Contudo, no que concerne a sobrevida livre de progressão, os grupos que receberam cetuximabe e bevacizumabe apresentaram resultados similares, 10.4 meses (95% IC, 9.5–12.2) e 10.2 meses (95% IC, 9.3–11.5); HR 0.93 (95% IC 0.74–1.17; p= 0.54)²¹.

Na terceira linha e subsequentes, é importante considerar o perfil molecular do câncer e a condição clínica do paciente. O uso de Regorafenibe²⁰ (inibidor de *multikinases*, bloqueando a atividade delas na regulação da angiogênese do tumor, logo, no VEGFR²²) é uma opção de tratamento. O Regorafenibe mostrou benefício em sobrevivência global de pacientes com CCRm, que foram submetidos a terapia prévia com anti-VEGF: 6.4 meses (95% IC, 3.6–11.8), em comparação a 5 meses no grupo placebo (95% IC, 2.8–10.4); HR 0.77 (95% IC 0.64-0.94;

p= 0.0052). Enquanto a sobrevida livre de progressão foi de 1.9 meses (95% IC, 1.6-3.9) no grupo que utilizou Regorafenibe e 1.7 (95% IC, 1.4-1.9) no grupo placebo; HR 0.49 (95% IC 0.42-0.58; p< 0.0001)²².

Outra opção de terapia de terceira linha é o Trifliridina/tipiracil, um agente oral que tem atividade contra células resistentes ao 5-Fluorouracil. Ele é composto de Trifluridina e Hidroxicloreto de Tipiracil. O primeiro é um fármaco citotóxico ativo, que em sua forma trifosfato é incorporado ao DNA; o segundo é inibidor da timidina-fosforilase, assim, previne a degradação da trifluridina, permitindo a manutenção da concentração do plasma em níveis ativos²³. O seu uso confere uma sobrevida global de 7.1 meses (95% IC, 6.5 – 7.8) e 5.3 meses no grupo placebo (95% IC, 4.6 – 6.0); HR 0.68 (95% IC 0.58 - 0.81; p<0.001 e a sobrevida livre de progressão de 2.0 meses (1.9 - 2.1 meses) no grupo Trifliridina/tipiracil x 1.7 meses no grupo placebo (1.7-1.8); HR 0.48 (95% IC, 0.41 - 0.57; p< 0.001)²³. Desse modo, ambas as medicações mostraram discretos benefícios em desfechos oncológicos, mas sem benefício em taxa de resposta²³. Por fim, não há estudo comparando as duas drogas citadas acima, portanto a escolha é baseada no perfil de toxicidade que pode ser melhor tolerado para cada paciente.

4.0 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo.

4.2 Local e Período

O estudo foi feito na Clínica AMO, local de referência no tratamento de pacientes oncológicos, através da coleta de dados de prontuários de pacientes atendidos entre janeiro de 2015 a janeiro de 2020.

4.3 População

Pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático que foram reexpostos a FOLFIRI ou FOLFOX a partir da terceira linha de tratamento foram incluídos no projeto, mediante coleta de dados de prontuários na clínica AMO, localizada em Salvador-Ba.

4.4 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos os pacientes maiores de 18 anos portadores de adenocarcinoma colorretal metastático, que foram reexpostos a terapia com FOLFOX ou FOLFIRI após 3ª linha de tratamento.

4.5- Instrumentos e procedimentos de coleta dados

A coleta de dados foi feita mediante o prontuário online dos pacientes, acessados na rede interna, SmartHealth, da clínica. Em uma planilha de Excel foram preenchidos os dados do paciente, número do prontuário, nome, gênero, idade ao diagnóstico, CID, estágio ao diagnóstico, ano do tratamento, 1ª linha de terapia, tempo de tratamento em primeira linha, 2ª linha de terapia, tempo de tratamento em segunda linha, intervenção cirúrgica ou terapias locais, terapia de reexposição aplicada, tempo de tratamento durante reexposição, tempo de sobrevivência a partir reexposição, taxa de resposta durante terapia de reexposição e ocorrência de efeitos adversos G1, G2, G3 ou G4 durante reexposição.

4.6 Variáveis

Natureza

Nominal

- Gênero.
- Terapia 1ª linha com FOLFOX ou FOLFIRI.
- Intervenção cirúrgica.
- Tratamento adjuvante.

Ordinal

- Ano do tratamento.
- Faixa etária.
- Estadio clínico ao diagnóstico.

Descontínua

- Linhas de tratamento prévias.
- Ciclos de quimioterapia antes da reexposição e após.

Escala

Dicotômicas

- Terapia aplicada (FOLFOX ou FOLFIRI).
- Gênero (masculino ou feminino).
- Intervenção cirúrgica (sim ou não).
- Metastático ao diagnóstico(sim ou não).
- Tratamento Adjuvante (sim ou não).

Politômicas

- Tratamento prévio a reexposição (Regorafenibe, Tas, 5-FU, capecitabina).

Relação expressa

Preditoras

- Faixa etária.
- Linhas de tratamento.
- Metastático ao diagnóstico.
- Número de ciclos empregados.
- Intervenção cirúrgica.
- Tratamento adjuvante.

De desfecho

- Sobrevida global
- Meses de tratamento.
- Sobrevida livre de progressão na reexposição.
- Toxicidade durante a reexposição.
- Pior tolerância aos efeitos colaterais durante a reexposição.

4.7 Plano de análise dos dados

A coleta dos dados permitiu uma análise sobre as implicações da reexposição, como tempo de tratamento durante reexposição, efeitos adversos causados pela reexposição (se efeitos adversos G1, G2, G3 ou G4), sobrevida livre de progressão após reexposição, sobrevida global após reexposição. Esta análise foi feita através do pacote estatístico IBM SPSS Statistics 21. Os resultados das variáveis contínuas foram apresentados sob a forma de média, desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) quando a variável não apresentou distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas por frequência simples, absoluta e relativa. Para considerar uma variável como tendo distribuição normal, foram utilizados os seguintes parâmetros: média, mediana, desvio padrão, simetria e achatamento da curva, histograma, Q-Q plots e teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade. Para análise de sobrevivência foram

utilizados a curva de Kaplan-Meier, o teste de Log-Rank, teste de Breslow, conforme apropriado. Todos os testes foram bi-caudais e só aplicados após verificação das premissas para sua utilização. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

4.8 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) e aprovado pelo parecer: 5.821.355 e CAAE: 65173422.5.0000.5027., (ANEXO A) sendo iniciada a coleta após a aprovação. Os pesquisadores seguiram os preceitos da resolução nº466/2012, mantendo os critérios de ética em pesquisa.

5.0 RESULTADOS

Dos 168 pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático analisados através da coleta de dados de prontuários da Clínica AMO (Salvador-Bahia) entre janeiro de 2015 a janeiro de 2020, 58 foram excluídos por perda de seguimento, 77 foram excluídos por não terem sido submetidos a tratamento de reexposição e 6 por tumor de outro tipo histológico, que não adenocarcinoma. Desse modo, a amostra do presente estudo foi constituída por 27 pacientes, sendo 33,3% homens e 66,7% mulheres, com faixa etária média ao diagnóstico de 59,1 anos (Tabela 1).

70,4% eram metastáticos (estadio clínico IV) ao diagnóstico. Portanto, 33,3% realizaram tratamento cirúrgico com intenção curativa, sendo que todos eles receberam tratamento adjuvante com FOLFOX. Em relação aos pacientes metastáticos desde o início do acompanhamento, 55,6% foram submetidos a cirurgia do tumor primário (Tabela 1).

**Tabela 1: Características tumorais e dos pacientes
Incluídos no estudo (n=27)**

Características	Número (%)
Sexo	
Masculino	9 (33.3)
Feminino	18 (66.7)
Idade ao diagnóstico	
Média	59,1
Metastático ao diagnóstico	
Sim	19 (70.4)
Não	8 (29.6)
Componente Mucinoso	
Sim	3 (11.1)
Não	24 (88.9)
Estável microssatélite	
Sim	18 (66.7)
Não	0
NSA	9 (33.3)
KRAS	
Selvagem	13 (48.1)
Mutado	13 (48.1)
NSA	1 (3.7)
BRAF	
Selvagem	5 (18.5)
Mutado	1 (3.7)
NSA	21 (77.8)
HER2	
Negativo	7 (25.9)
Positivo	0
NSA	21 (77.8)

Características	Número (%)
Lateralidade	
Direito	3 (11.1)
Esquerdo	24 (88.9)
Adjuvância	
Sim	9 (33.3)
Não	18 (66.7)
Tratamento cirúrgico curativo	
Sim	8 (33.3)
Não	19 (66.7)
Cirurgia do tumor primário	
Sim	15 (55.5)
Não	12 (44.4)
Primeira linha de tratamento	
FOLFOX	15 (55.6)
FOLFIRI	6 (22.2)
FOLFOXIRI	2 (7.4)
Capecitabina	4 (14.8)
Quantidade de linhas de tratamento	
Três linhas	5 (18.5)
Quatro linhas	13 (48.1)
Cinco linhas	4 (14.9)
Seis linhas	5 (18.5)
Terceira linha ou mais	
Regorafenibe	10 (37)
Trifluridina-tipiracil	6 (22.2)
Tratamento local no contexto metastático	
Sim	17 (63)
Não	10 (37)

Considerando a amostra total, 85,2% tinham tumor primário de lado esquerdo e 63% dos pacientes realizaram alguma intervenção local no cenário metastático (radioablação, quimioembolização ou cirurgia). Não encontramos nesta amostra pacientes com deficiência das proteínas de reparo do DNA em análise imunohistoquímica (ou instabilidade microssatélite), HER2 positivo ou NTRK positivo. 11,1% dos pacientes apresentavam componente mucinoso. 48,1% eram KRAS mutado (13 pacientes) e 3,7% (1 paciente) BRAF mutado (Tabela 2).

**Tabela 2: Eventos ocorridos durante a reexposição
Incluídos no estudo (n=27)**

Eventos da reexposição	Número (%)
Tempo de reexposição(meses)	
Mediana	3
Resposta a reexposição	
Resposta	4 (14.9)
Doença estável	3 (11.1)
Progressão	20(74)
Terapia de reexposição	
Baseada em Irinotecano	7 (25.9)
Baseada em Oxaliplatina	15 (55.6)
Terapia tripla (FOLFOXIRI)	4 (14.8)
Capecitabina/5-FU	1 (3.7)
Toxicidade	
Sim	27 (100)
Não	0
Redução de dose na reexposição	
Sim	8 (29.6)
Não	19 (70.4)
Óbito	
Sim	26(96.3)
Não	1 (3.7)

A maioria dos pacientes (55,6%) receberam terapia baseada em Oxaliplatina (FOLFOX) como tratamento de primeira linha para doença metastática e 22 pacientes (81.5% da amostra total) receberam 4 linhas ou mais de tratamento, a partir do diagnóstico da doença metastática, enquanto 5 pacientes (18.5%) receberam apenas 3 linhas de tratamento, sendo que 16 pacientes (59.2%) receberam Regorafenibe ou Trifluridina-tipiracil como uma das linhas de tratamento.

Dos 27 pacientes analisados, apenas 4 pacientes apresentaram resposta a reexposição (14.9%), 3 pacientes mantiveram doença estável (11.1%) e a maioria deles (74%) apresentaram progressão de doença visualizada no primeiro exame de reavaliação ou antes (Tabela 2). Dos pacientes que apresentaram resposta a reexposição, 7 (100%) tinham localização do tumor primário à esquerda (Tabela 3), 4 (66.7%) realizaram cirurgia do tumor primário (tabela 4), 3 (50%) eram KRAS selvagem (tabela 5) e 3 (50%) foram submetidos a algum tratamento local para doença metastática (tabela 6). Por outro lado, dos pacientes que não obtiveram resposta à reexposição, 10 (50%) eram KRAS mutado (Tabela 5), 1 (3.7%) era BRAF mutado e 14

(66.7%) foram submetidos a tratamento local no contexto metastático (Tabela 6). Não encontramos relação causal com significância estatística entre resposta a reexposição ou não e as características citadas acima.

Tabela 3: Lateralidade do tumor primário e resposta à reexposição

Lateralidade	Resposta ou doença estável a reexposição (%)	Progressão à reexposição (%)
Direito	0	3 (14.3)
Esquerdo	7 (100)	18(85.7)

Tabela 4: Cirurgia do tumor primário e resposta à reexposição

Cirurgia do tumor primário	Resposta ou doença estável a reexposição (%)	Progressão à reexposição (%)
Sim	4 (66.7)	11 (52.4)
Não	2(33.3)	10 (47.6)

Tabela 5: Mutação no gene KRAS e resposta à reexposição

KRAS	Resposta ou doença estável a reexposição (%)	Progressão à reexposição (%)
Selvagem	3(50)	10 (50)
Mutado	3 (50)	10(50)

Tabela 6: Tratamento local e resposta à reexposição

Tratamento Local no contexto metastático	Resposta ou doença estável a reexposição (%)	Progressão à reexposição (%)
Sim	3 (50)	14 (66.7)
Não	3(50)	7 (33.3)

Tabela 7: Terapia de reexposição e resposta à reexposição

Terapia reexposta	Resposta ou doença estável a reexposição (%)	Progressão à reexposição (%)
Baseado em Oxaliplatina	3 (50)	12 (57.1)
Baseado em Irinotecano	3 (50)	4 (19.1)
Terapia tripla	0	4 (19.1)
Capecitabina/5-FU	0	1(4.7)

Tabela 8: Toxicidade durante a reexposição

Terapia reexposta	Resposta ou doença estável a reexposição (%)	Progressão à reexposição (%)
Baseado em Oxaliplatina	3 (50)	12 (57.1)
Baseado em Irinotecano	3 (50)	4 (19.1)
Terapia tripla	0	4 (19.1)
Capecitabina/5-FU	0	1(4.7)

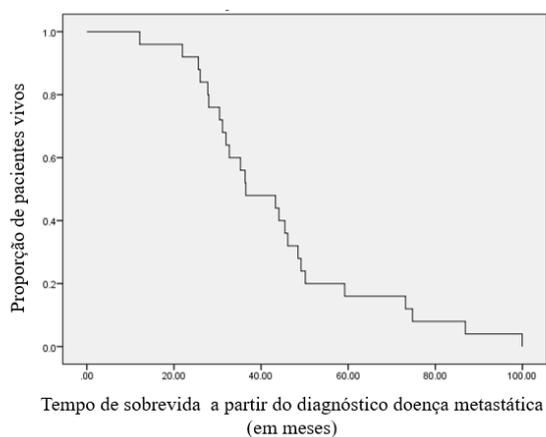


Imagem 3: curva de Kaplan-Meier da sobrevida dos pacientes a partir do diagnóstico da doença metastática.

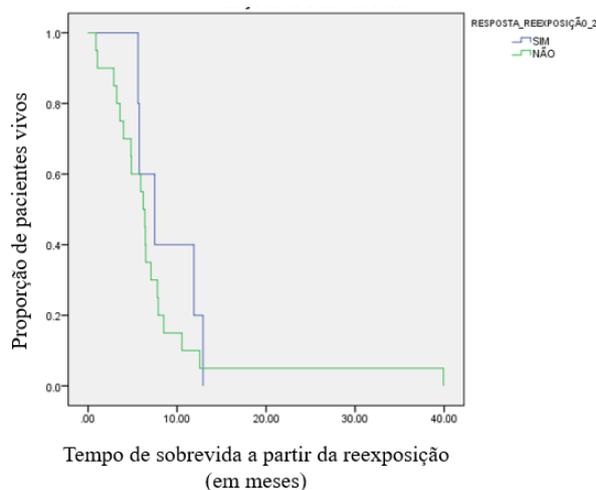


Imagem 4: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida dos pacientes a partir do início da reexposição de acordo com subgrupos (resposta e não resposta).

Os pacientes apresentaram sobrevida global mediana de 36.46 meses a partir do diagnóstico de doença metastática (imagem 3) e uma sobrevida global a partir da reexposição mediana de 7.5 meses para o grupo que apresentou resposta e 6.2 meses para o grupo que não obteve resposta ($p=0.282$) (Imagem 4). Ademais, foi possível observar uma sobrevida maior nos pacientes que apresentaram resposta ao tratamento de reexposição (50.16 meses), comparado aos que não apresentaram resposta (35.25 meses), no entanto sem significância estatística ($p=0.22$) (imagem 5). Por outro lado, a sobrevida livre de progressão a partir da reexposição foi significativamente maior no grupo que obteve resposta; 5.45 meses no grupo que apresentou resposta e 2.56 meses no grupo sem resposta ($p=0.015$) (imagem 6).

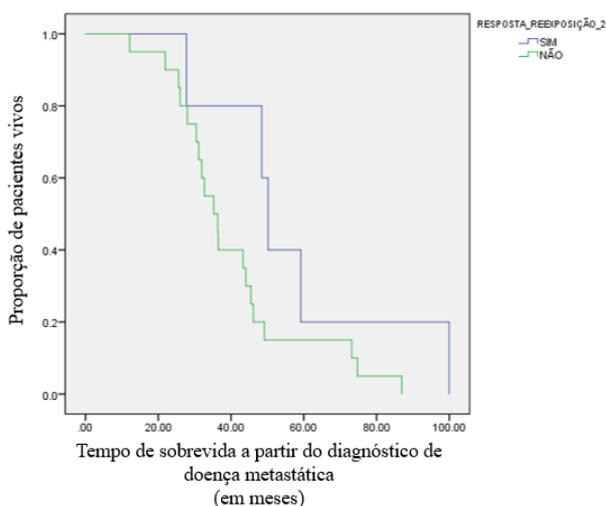


Imagem 5: curva de Kaplan-Meier da sobrevida dos pacientes a partir do diagnóstico de doença metastática de acordo com subgrupos (resposta e não resposta).

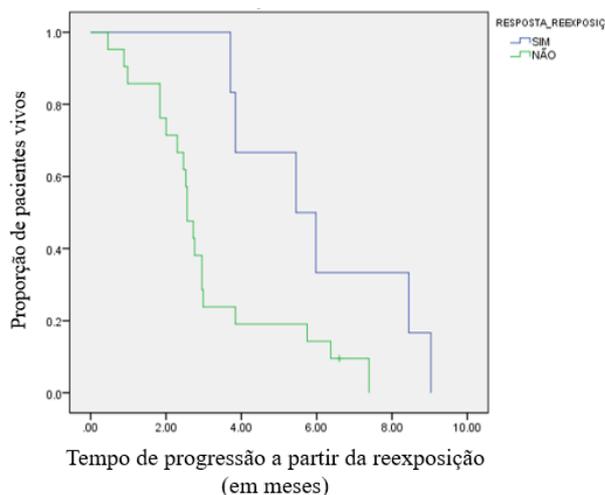


Imagem 6: curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão na reexposição.

Todos os pacientes avaliados apresentaram algum grau de toxicidade na reexposição, tendo a maioria apresentado toxicidade grau III/IV (37%), 33.3% grau I e 29.7% grau II (Tabela 9). Redução da dose durante a reexposição ocorreu em 29,6% dos pacientes (tabela 2). Dentre os efeitos adversos relatados, astenia (13.3%), neuropatia (13.3%) e diarreia (15.6%) foram os mais frequentes, seguido de toxicidade hematológica, como anemia, neutropenia ou plaquetopenia (20%) e intercorrências infecciosas (8.9%) (Tabela 10). Um dos pacientes evoluiu a óbito em curso da terapia de reexposição por infarto agudo do miocárdio. Até o momento da coleta, apenas 1 paciente (3,7%) permanece vivo e não temos informação quanto a data exata do óbito de um paciente (3,7%) (Tabela 2).

Tabela 9: Grau de toxicidade durante a reexposição

Grau de toxicidade	Número (%)
I	9 (33.3)
II	8 (29.7)
III/ IV	10 (37.0)

Tabela 10: Efeitos adversos durante a reexposição

Efeitos Adversos	Número (%)
Astenia	6 (13.3)
Diarreia	7 (15.6)
Dispneia	1 (2.2)
Fadiga	3 (6.7)
Infarto Agudo de miocárdio	1 (2.2)
Intercorrência infecciosa	4 (8.9)
Inapetência	4 (8.9)
Náusea	2 (4.5)
Neuropatia	6 (13.3)
Toxicidade hematológica	9 (20)
Vômitos	2 (4.4)

6.0 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que um pequeno percentual de pacientes obteve benefício clínico com a terapia de reexposição baseada em 5-FU, tendo a maioria (74%) apresentado progressão de doença na primeira reavaliação de exames de imagem (ou até progressão que precedeu a primeira reavaliação com imagem). Entre os pacientes que obtiveram alguma resposta a terapia de reexposição, todos tinham tumor primário localizado no cólon esquerdo (100%) e metade deles realizaram algum tratamento local durante o período de doença metastática. Além disso, todos os pacientes apresentaram algum grau de toxicidade durante o tratamento de reexposição, sendo um alto percentual de toxicidade grau 3 ou 4 (37%).

Sabe-se que existe uma diferença embriológica entre o cólon direito e esquerdo, assim como particularidades nas suas funções fisiológicas²⁵. Portanto, observa-se alguma diferença em relação às manifestações clínicas de pacientes com tumor de cólon ascendente ou descendente e, na última década, alguns estudos mostraram diferenças prognósticas em relação a lateralidade do câncer de cólon^{21,25}. O câncer de cólon direito geralmente tem pior prognóstico e pode estar mais relacionado a instabilidade microssatélite e/ou mutação BRAF; enquanto adenocarcinomas de cólon esquerdo mais frequentemente são RAS selvagem e com melhor prognóstico²⁵. Do mesmo modo, no presente estudo, pacientes com tumores primários do lado esquerdo representaram 88,9% da amostra, e quando analisada a relação da lateralidade com a resposta a reexposição, somente os pacientes com tumores do lado esquerdo obtiveram algum tipo de resposta a reexposição nessa amostra, enquanto nenhum com tumor primário do lado direito.

Não foi encontrada qualquer relação entre mutação RAS e resposta a terapia de reexposição neste estudo. Não há estudos prévios que tenham sugerido essa correlação, contudo é sabido que a mutação no gene RAS é responsável por pior prognóstico em pacientes com CCR metastático, assim como mutação no gene BRAF, que por sua vez, está associado a pior sobrevida global e mau prognóstico para os estágios II, III e IV¹⁸. Neste estudo, foi observado que 48.1% dos pacientes apresentavam mutação no gene KRAS, dos quais 50% não apresentaram qualquer benefício com reexposição a FOLFOX ou FOLFIRI após segunda linha de tratamento.

O tratamento de primeira linha para CCRm irressecável é baseado em quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI), com exceção de uma pequena parte dos pacientes que se beneficiam com imunoterapia em primeira linha (aqueles com deficiência de proteínas de reparo do DNA)²⁶. Neste estudo não havia pacientes com esta característica, que está presente geralmente em 5% dos pacientes com diagnóstico de CCRm³. O uso de FOLFOXIRI como primeira linha também é uma possibilidade, geralmente reservada para pacientes com maior necessidade de taxa de resposta⁶. No presente estudo, 7,4% dos pacientes foram submetidos a terapia tripla em primeira linha.

A sobrevida global mediana de pacientes com CCRm aumentou de 6 a 9 meses para 15 a 18 meses; e com a implementação de múltiplas combinações de quimioterapia dupla, terapia alvo, cirurgias intervencionistas/tratamento local, a média estimada de sobrevida atualmente é de 24 a 36 meses após o diagnóstico²⁷. No nosso estudo observamos uma sobrevida global mediana de 36.46 meses. Entre os pacientes que apresentaram resposta a terapia de reexposição, a sobrevida global foi de 50.16 meses, enquanto entre os pacientes que não apresentaram resposta foi de 35.25 meses.

Na análise do presente estudo, foi observado que 18.5% dos pacientes realizaram três linhas de tratamento, 48.1% quatro, 14.9% cinco e 18.5% seis linhas terapêuticas. Enquanto isso, 37% dos pacientes receberam como terceira linha o Regorafenibe e 22.2% o Trifluridina-tipiracil; número pequeno, mas provavelmente relacionado a questões de disponibilidade da medicação no país, considerando amostra de pacientes tratados entre 2015 a 2020. Essas são linhas de tratamento mais recentes e, no Brasil, ambas foram implementadas nos últimos 5 anos. O uso desses fármacos traz um benefício discreto em sobrevida global, mas não oferecendo uma taxa de resposta satisfatória, o que leva alguns profissionais optarem por reexpor os pacientes a quimioterapia com FOLFOX ou FOLFIRI^{22,23}.

A reexposição a FOLFOX foi avaliada no estudo japonês fase 2 RE-OPEN (Suenaga G e colaboradores) e mostrou resposta parcial em 6.1% dos pacientes, doença estável em 33.3% e progressão em 54.5% da doença. No presente estudo, 14.9% apresentaram resposta a reexposição, 11.1% mantiveram doença estável e a maioria deles, 74% apresentaram progressão de doença. Entre os pacientes que obtiveram alguma resposta a terapia de

reexposição, 50% utilizaram terapia dupla com Oxaliplatina e 50% com Irinotecano. A sobrevida global mediana após reexposição observada no RE-OPEN foi de 10 meses, enquanto na presente amostra foi de 6.37 meses. Ademais, no estudo japonês foi demonstrado que a sobrevida livre de progressão foi de 98 dias (3,2 meses); sendo esta influenciada por metástase única (HR 0.03; 95% CI 0.01–0.20, $p=0.001$), melhor *performance status* (HR 0.06; 95% CI 0.01–0.34, $p=0.001$) e controle de doença após 12 semanas de início de tratamento (HR 0.05; 95% CI 0.01–0.27, $P<0.001$). No nosso estudo, a sobrevida livre de progressão foi de 3 meses a partir da reexposição, sendo significativamente maior no grupo que obteve resposta (5.45 meses) e 2.56 meses no grupo sem resposta ($p=0.015$). Não encontramos associação entre sobrevida livre de progressão e características específicas na população do nosso estudo.

Ainda considerando dados do RE-OPEN, todos os pacientes apresentaram efeitos adversos associados a reexposição, na sua maioria grau 3 ou 4, sendo toxicidade hematológica a mais prevalente, seguida de neuropatia, náusea e diarreia; efeitos esses que levaram a redução de dose em 45.4% dos pacientes. Da mesma forma, no presente estudo todos os pacientes apresentaram algum grau de toxicidade, grau 3 ou 4 em 37%; em sua maioria toxicidade hematológica seguida de neuropatia e astenia, sendo necessária a redução de dose em 29.6%, o que possivelmente impacta na qualidade de vida destes pacientes.

O nosso estudo apresenta algumas limitações, por ser um estudo retrospectivo, não randomizado, avaliado em somente um centro de pesquisa, sem grupo controle. Além disso, a amostra de pacientes foi pequena, com prontuários descritos por diferentes profissionais, resultando em maior probabilidade de erro tipo II, não sendo possível a generalização dos resultados. Este estudo indica a necessidade de investigar possíveis características de predição de resposta a reexposição, além de entender o papel da reexposição nos pacientes com câncer de cólon metastático.

7.0 CONCLUSÃO

Pode-se concluir, que pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático raramente apresentam benefício a tratamento de reexposição com quimioterapia baseada em 5-FU (FOLFOX ou FOLFIRI), além da alta incidência de efeitos adversos associados. No entanto, parece haver benefício entre os pacientes que apresentam resposta a reexposição.

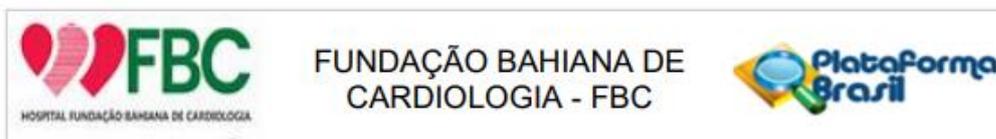
REFERÊNCIAS

1. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2021;325(7):669. doi:10.1001/jama.2021.0106
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
3. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2207-2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699
4. Neugut AI, Lin A, Raab GT, et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(2):133-140. doi:10.1016/j.clcc.2019.01.005
5. Sandhu J, Lavingia V, Fakih M. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *J Surg Oncol*. 2019;119(5):564-582. doi:10.1002/jso.25421
6. Benson AB, Al-Hawary MM, Azad N, et al. *NCCN Guidelines Version 1.2022 Colon Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures.*; 2022. <https://www.nccn.org/home/member->
7. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(22):4866-4875. doi:10.1200/JCO.2005.07.113
8. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:70-83. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.019
9. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Devel Ther*. Published online June 2015:3099. doi:10.2147/DDDT.S85567
10. World Health Organization. Cancer Over Time.
11. Ministério da Saúde, INCA. Estimativa 2020- Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).
12. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicina Interna*. 26th ed. Saunders-Elsevier; 2022.
13. Hoff P, Gehm Marcelo. *Tratado de Oncologia.*; 2013.
14. Kummar V, Abbas A. *Bases Patológicas Das Doenças* . 8th ed. Elsevier; 2010.
15. Martins M, Carrilho FJ. *Clínica Médica*. 2nd ed. Manole; 2016.

16. Rodríguez-Fraile M, Cózar-Santiago MP, Sabaté-Llobera A, et al. FDG PET/TC en el cáncer colorrectal. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2020;39(1):57-66. doi:10.1016/j.remn.2019.09.009
17. Malki A, ElRuz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):130. doi:10.3390/ijms22010130
18. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic Role of *KRAS* and *BRAF* in Stage II and III Resected Colon Cancer: Results of the Translational Study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(3):466-474. doi:10.1200/JCO.2009.23.3452
19. Berg M. EGFR and Downstream Genetic Alterations in *KRAS/BRAF* and *PI3K/AKT* Pathways in Colorectal Cancer — Implications for Targeted Therapy. . *Discovery Journal.*
20. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2019;109:70-83. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.019
21. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-1075. doi:10.1016/S1470-2045(14)70330-4
22. Grothey A, Cutsem E Van, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2013;381(9863):303-312. doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
23. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(20):1909-1919. doi:10.1056/NEJMoa1414325
24. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):678-700. doi:10.1200/JCO.22.01690
25. Kim K, Kim YW, Shim H, Kim BR, Kwon HY. Differences in clinical features and oncologic outcomes between metastatic right and left colon cancer. *J BUON.* 2018;23(7):11-18.
26. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(23):2207-2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699
27. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(4):372-401. doi:10.3322/caac.21728

28. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(10):1098-1107. doi:10.1200/JCO.20.02447

ANEXO A: Parecer de aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BENEFÍCIO DA REEXPOSIÇÃO A FOLFIRI OU FOLFOX NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA COLORRETAL METASTÁTICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO.

Pesquisador: Priscila Galvão Doria

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65173422.5.0000.5027

Instituição Proponente: ENSINO E TERAPIA DE INOVACAO CLINICA AMO - ETICA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.821.355

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2025195.pdf" n.º 2025195, datado em 31/10/2022.

Introdução:

O câncer colorretal (CCR) representa a terceira maior causa de mortalidade mundial entre as neoplasias, sendo o terceiro mais comum em homens e o segundo em mulheres. Além disso, cerca de 20% dos pacientes têm a doença na forma metastática e 25% daqueles com doença localizada poderão evoluir com recidiva ou progressão da doença em algum momento.

A escolha do tratamento do câncer colorretal metastático (CCRM) depende de diversos fatores, como as características histopatológicas do tumor, perfil molecular, expectativa de ressecabilidade, comorbidades e condição clínica do paciente no momento do diagnóstico.

O tratamento de primeira linha para CCRM irresssecável pode ser baseado em imunoterapia nos pacientes com deficiência de proteínas de reparo do DNA; ou baseado em quimioterapia associada ou não a anti-EGFR ou anti-VEGF; escolha feita considerando-se perfil molecular RAS/BRAF. FOLFIRI, FOLFOX ou FOLFOXIRI são escolhas possíveis como primeira linha, a depender do objetivo principal do tratamento e perfil de toxicidade.

Endereço: Rua das Hortências, 326
Bairro: Pituba **CEP:** 41.810-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3033-9801 **Fax:** (71)3033-9801 **E-mail:** cep@fbc-ba.com.br