



O câncer de cólon é uma doença comum e potencialmente letal, sendo a segunda neoplasia maligna mais incidente em homens e mulheres no Brasil. Este *molecular care pathway* se refere ao tipo histológico mais comum – adenocarcinoma – responsável por mais de 90% dos casos.

Concordamos com a posição da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

1. Avaliação Diagnóstica Inicial

1.1 A suspeita clínica de câncer de cólon por sintomas – sangramento intestinal, anemia ferropriva inexplicada, perda de peso, dor abdominal - ou por evidência de espessamento da parede intestinal em exames de imagem, ou conforme evidenciada em colonoscopia de rastreamento, deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

- Anamnese dirigida com histórico familiar e avaliação de fatores de risco;
- Exame físico completo;
- Exames laboratoriais incluindo perfil hepático, CEA e CA19-9;
- Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM) de abdome com contraste;
- Colonoscopia;
- Biópsia para confirmação diagnóstica. Se exames evidenciarem doença metastática, considerar biópsia do sítio a distância.

1.2 Todo paciente com diagnóstico de câncer colorretal, independente da idade ao diagnóstico ou história familiar, deve realizar triagem de Síndrome de Lynch através da testagem universal de pesquisa de deficiência da expressão das enzimas de reparo (status MMR) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites (MSI), conforme recomendação descrita no **apêndice A**.

1.3 Todo paciente com pólipos e/ou câncer colorretal deve ter a história pessoal/familiar avaliada e ser considerado para avaliação de risco de predisposição hereditária ao câncer, conforme recomendação descrita no **apêndice B**.

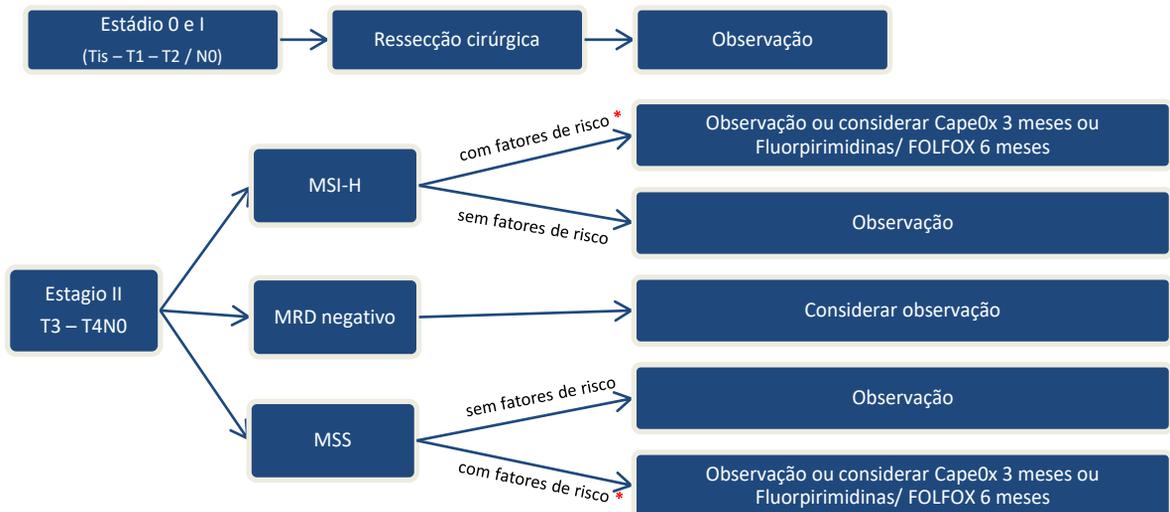
2. Estadiamento

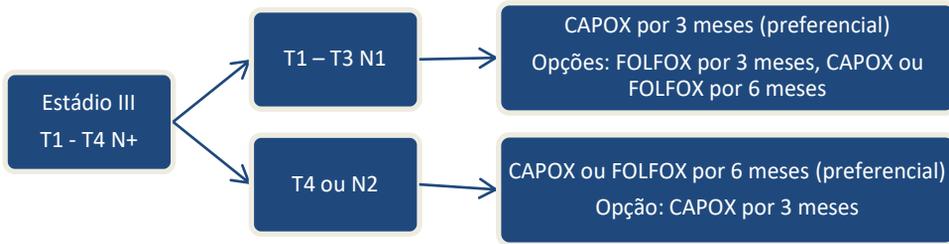
O estadiamento do câncer de cólon deve incluir:

- TC ou RNM de abdome total com contraste;
- TC de tórax;
- Considerar PET-CT para pacientes com doença metastática candidatos a ressecção;

*O estadiamento do câncer de cólon é estabelecido pela AJCC 8ª edição, e pode ser encontrado no **apêndice C**.

3. Doença localizada



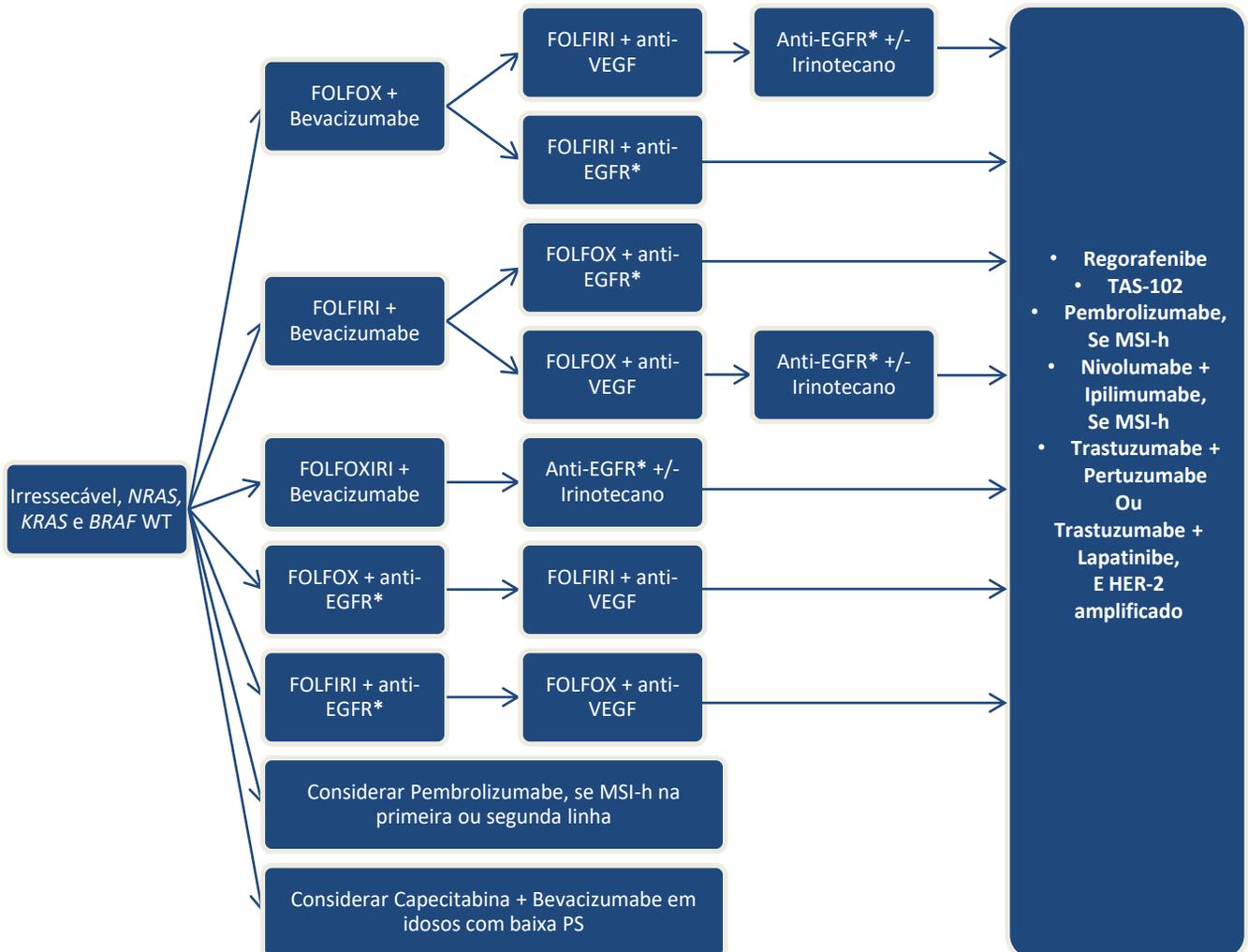


*Fatores de risco: T4, <12 linfonodos avaliados, invasão perineural, invasão angiolinfática, perfuração, obstrução, CDX-2 negativo

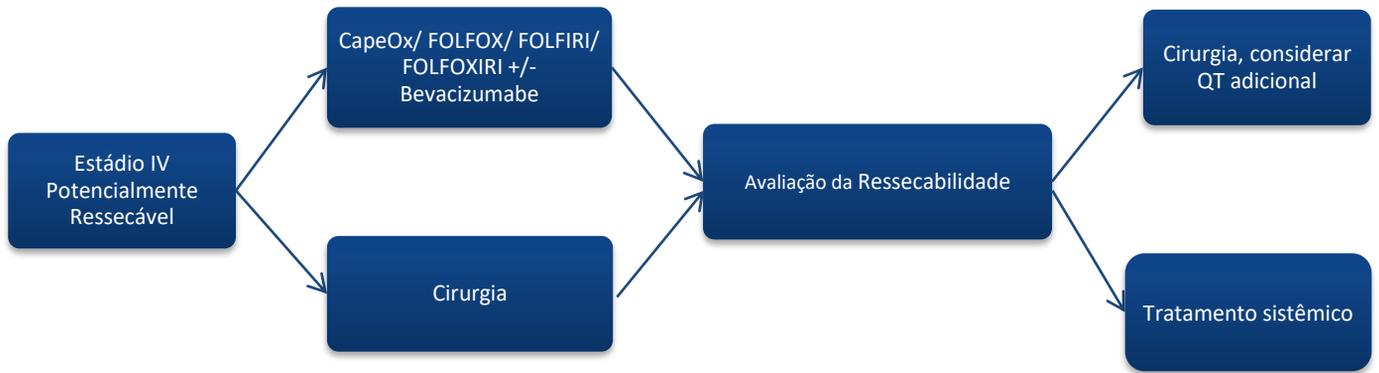
Observação: considerar radioterapia adjuvante em casos selecionados de tumores invadindo estruturas adjacentes, complicados por perfuração, fístula ou com ressecção incompleta.

4. Doença Metastática

- A escolha da terapia sistêmica para pacientes com doença metastática deve levar em conta a idade, performance status, comorbidades, sintomas associados ao tumor, carga tumoral, e aspectos logísticos entre outros.
- Todos os pacientes com doença metastática devem ter tumor testado para instabilidade microsatélite, mutações *RAS* (*KRAS*, *NRAS* e *HRAS*) e *BRAF*, e amplificação *HER-2*. Deve-se considerar teste para fusão *NTRK* em pacientes com doença metastática, em especial se presença de instabilidade microsatélite. Se possível considerar realização de painel somático ampliado por sequenciamento de nova geração (NGS).
- Avaliação de perfil mutacional por análise de NGS por ctDNA (biópsia líquida) pode ser utilizada como alternativa a análise tecidual.



*FOLFOX ou FOLFIRI + anti-EGFR é opção preferencial em tumores do lado esquerdo do cólon e panRAS/BRAF WT.



5. Acompanhamento Após Tratamento Curativo

Estádio I – IV ressecado

Ano 1	Colonoscopia 1 ano após cirurgia * Caso não tenha sido feita colonoscopia completa antes da cirurgia, fazer 3-6 meses após cirurgia
Anos subsequentes	A depender achados da colonoscopia acima: <ul style="list-style-type: none"> • Se adenoma avançado, repetir colonoscopia em 1 ano • Na ausência de adenoma avançado, repetir em 3 anos e, então, a cada 5 anos

Estádio II-III – além da colonoscopia conforme acima:

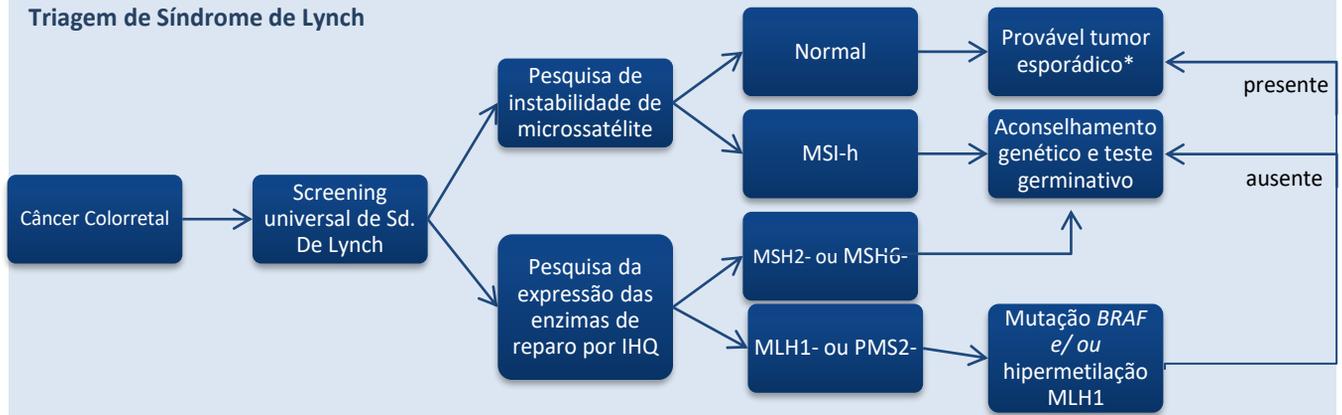
Anos 1-2	Anamnese, exame físico, CEA, a cada 3-6 meses. TC de tórax, abdome e pelve a cada 6-12 meses.
Anos 3-5	Anamnese, exame físico, CEA, a cada 6 meses. TC de tórax, abdome e pelve a cada 6-12 meses.
Após ano 5	Individualizar acompanhamento

Estádio IV – além da colonoscopia conforme acima:

Anos 1-2	Anamnese, exame físico, CEA, a cada 3-6 meses. TC de tórax, abdome e pelve a cada 3-6 meses.
Anos 3-5	Anamnese, exame físico, CEA, a cada 6 meses. TC de tórax, abdome e pelve a cada 6 meses.
Após ano 5	Individualizar acompanhamento

Apêndice A

Triagem de Síndrome de Lynch

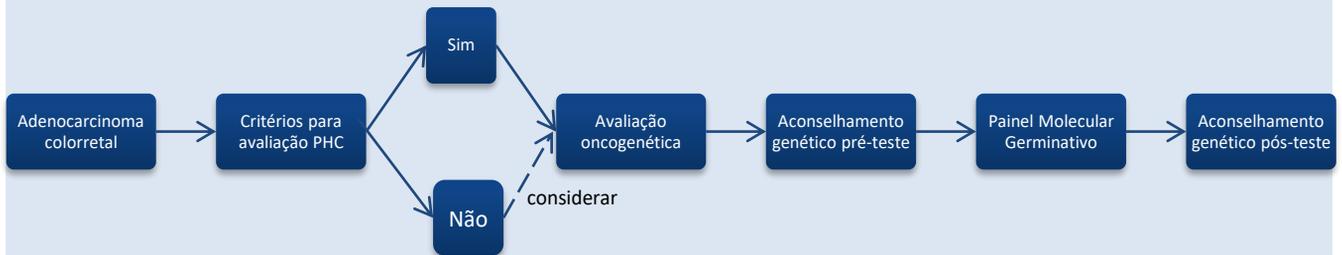


*Considerar avaliação genética e testagem se alta suspeita de Sd de Lynch

Apêndice B

Avaliação de Risco Hereditário

Mais de 10% dos pacientes com câncer colorretal (CCR) apresentam alguma mutação germinativa patogênica ou provavelmente patogênica associada a uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer (PHC). A identificação destas mutações é importante porque pode influenciar o tratamento e o manejo do paciente, além de representar uma oportunidade de instituição de medidas específicas de prevenção e vigilância de outros tipos de tumores não só para o paciente, como para os familiares em risco. Embora a Síndrome de Lynch seja responsável por cerca de 3% dos casos de CCR e seja a principal causa hereditária, variantes em outros genes como APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1, AXIN2, STK11, BMPR1A, SMAD4, PTEN, GREM1, RNF43, CHEK2, TP53, entre outros, também estão associadas a aumento de risco variado de CCR associado ou não à polipose e outros tipos de tumores. Utilizamos as indicações do guideline do NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal V1.2022, para elaboração deste algoritmo.



Critérios para avaliação de PHC

- Familiar de 1º, 2º ou 3º grau com variante patogênica ou provavelmente patogênica em gene de predisposição hereditária ao câncer ou polipose
- Histórico pessoal de pólipos intestinais:
 - ≥10 pólipos adenomatosos
 - ≥2 pólipos hamartomatosos
 - ≥5 pólipos serrilhados proximais ao reto, todos ≥5mm, sendo pelo menos 2 pólipos ≥10mm
 - >20 pólipos serrilhados no cólon, de qualquer tamanho, sendo pelo menos 5 pólipos proximais ao reto
- Histórico pessoal de câncer colorretal em qualquer idade se tumor com deficiência MMR determinado por IHQ, PCR ou NGS
- Histórico pessoal de câncer colorretal <50 anos
- Tumor sincrônico / metacrônico relacionado à Síndrome de Lynch*, independente da idade
- ≥1 familiar de 1º ou 2º grau com tumor relacionado à Síndrome de Lynch* diagnosticado <50 anos
- ≥2 familiares de 1º ou 2º grau com tumor relacionado à Síndrome de Lynch*, independente da idade
- Risco ≥5% de Síndrome de Lynch em modelos de risco preditivo (PREMM5, MMRpro, MMRpredict)
- Indivíduos sem os critérios acima, podem ser considerados para avaliação de síndromes de PHC através de painel multicâncer, uma vez pacientes com variantes deletórias e acionáveis podem não ser identificados com base nos critérios atuais baseados em história pessoal e familiar

*Tumores relacionados à Síndrome de Lynch: colorretal, endométrio, estômago, ovário, pâncreas, urotelial, SNC (geralmente glioblastoma), trato biliar, intestino delgado, adenomas ou carcinomas sebáceos, queratoacantomas.

Aconselhamento Genético Pré-Teste

Idealmente, o paciente deve ser encaminhado para avaliação no Ambulatório de Oncogenética para diagnóstico diferencial das diversas síndromes de predisposição hereditária ao CCR e seleção do painel multicâncer mais adequado baseado na história pessoal e familiar.

NOTA IMPORTANTE: Caso o médico titular opte por realizar a avaliação de risco hereditário de câncer, deve estar seguro de conseguir realizar o aconselhamento genético pré-teste, escolher o teste adequadamente e realizar o aconselhamento pós-teste com interpretação do resultado dentro do contexto da história pessoal e familiar de câncer, discussão dos riscos e manejo do paciente, investigação complementar se necessário e testagem em cascata de familiares.

Testagem molecular

- Solicitar o painel que contempla todas as hipóteses diagnósticas de predisposição hereditária ao câncer na família, com especial cuidado àquelas cujos genes contém pseudogenes, inversões e variantes na região promotora.
- O painel deve incluir no mínimo os seguintes genes associados ao aumento de risco de CCR: APC, MUTYH, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, BMPR1A, SMAD4, PTEN, STK11.
- Solicitar painel que realize pesquisa de variantes de ponto e de número de cópias, com cobertura de 100%, com leitura por base $\geq 30x$, com classificação de variantes baseada nos critérios do American College of Medical Genetics and Genomics and Association of Molecular Pathology.

Caso a testagem seja conduzida por profissionais sem experiência em oncogenética e/ou sem aconselhamento pré-teste, encaminhar para o Ambulatório de Oncogenética se:

- Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas detectadas
- Resultados negativos com diagnóstico ou hipótese clínica forte de doença hereditária
- Variantes de significado incerto que traz dúvida para o titular se deve ser utilizada para manejo
- Variantes de interpretações discrepantes
- Resultados de testes diretos ao consumidor
- Suspeita de mosaïcismo

Apêndice C

Estadiamento pela AJCC 8th edition

A) Carcinoma do cólon

1. Estadiamento do tumor primário

TX: tumor primário não avaliável;

T0: sem evidência de tumor primário;

Tis: carcinoma in situ: carcinoma intramucoso, ou com invasão de lâmina própria (sem extensão através da muscular da mucosa);

T1: tumor infiltra a submucosa (através da muscular da mucosa, mas não da muscular própria);

T2: tumor infiltra a muscular própria;

T3: tumor se infiltra através da muscular própria até os tecidos pericólicas;

T4a: tumor penetra a superfície do peritônio visceral (incluindo perfuração);

T4b: tumor invade diretamente ou está aderido a outros órgãos ou estruturas adjacentes

2. Estadiamento linfonodal

NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0: sem metástases linfonodais;

N1: metástases em um a três linfonodos regionais ou depósito de tumor (DT);

N1a: metástase em um linfonodo regional;

N1b: metástase em dois a três linfonodos regionais;

N1c: depósito de tumor (DT) na subserosa, no mesentério ou nos tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais, sem metástases linfonodais regionais.

N2: metástases em quatro ou mais linfonodos regionais;

N2a: metástases em quatro a seis linfonodos regionais;

N2b: metástases em sete ou mais linfonodos regionais.

3. Estadiamento da doença metastática

MX: metástases à distância não podem ser avaliadas;

MO: ausência de metástases à distância;

M1: metástases à distância.

M1a: metástase(s) confinada(s) a um órgão ou sítio (p. ex.: fígado, pulmão, ovário, linfonodo não regional), exceto peritônio;

M1b: metástase(s) em dois ou mais órgãos ou sítios, exceto peritônio;

M1c: metástase(s) em peritônio, com ou sem envolvimento de outros órgãos.

4. Agrupamento por estádios, simplificado

Estádio 0: TisN0M0

I: T1-2N0M0

IIA: T3N0M0

IIB: T4aN0M0

IIC: T4bN0M0

IIIA: T1-2 N1/N1cM0 ou T1N2aM0

IIIB: T3-T4aN1/N1cM0 ou T2-3N2aM0 ou T1-2N2bM0

IIIC: T4aN2aM0 ou T3-4aN2bM0 ou T4bN1-2M0

IVA: qqTqqNM1a

IVB: qqTqqNM1b

IVC: qqTqqNM1c

Apêndice D

1. Terapia baseada em fluorpirimidina

mFOLFOX6

- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

XELOX or CAPOX

- Capecitabina 1,500-1,800 mg/m² VO em doses divididas 2x/dia no D1 até D14
- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Repetir a cada 21 dias

Pode ser adicionado:

- Bevacizumabe 7.5 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 21 dias

mFOLFIRINOX

- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Irinotecano 150 mg/m² IV em 90 minutos no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

FOLFIRI

- Irinotecano 180 mg/m² IV em 90 minutos no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5-Fluorouracil 400 mg/m² IV bolus no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

2. Aos regimes FOLFOX/FOLFIRI/FOLFIRINOX, podem ser adicionados:

Bevacizumabe

- Bevacizumabe 5 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 14 dias

Panitumumabe

- Panitumumabe 6mg/kg mg IV no D1
- Repetir a cada 14 dias

Cetuximabe

- Cetuximabe 500mg/m² mg IV no D1
- Repetir a cada 14 dias

- Ou
- Cetuximabe 400mg/m² mg IV no D1, seguido de Cetuximabe 250mg/m² mg IV semanalmente

3. Demais terapias sistêmicas

Pembrolizumabe

- Pembrolizumabe 200 mg ou 2 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 21 dias

Nivolumabe

1)

- Nivolumabe 240 mg ou 3 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 14 dias

2)

- Nivolumabe 480 mg IV no D1
- Repetir a cada 28 dias

Nivolumabe + Ipilimumabe

- Nivolumabe 3 mg/kg IV no D1 + ipilimumabe 1 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 21 dias por 4 doses

Seguido de:

- Nivolumabe 240 mg ou 3 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 14 dias

ou

- Nivolumabe 480 mg IV no D1
- Repetir a cada 28 dias

Larotrectinibe

- Larotrectinibe 100 mg VO 2x/dia, até toxicidade ou progressão

Encorafenibe + Cetuximabe

- Encorafenibe 300 mg VO 1x/dia
- Cetuximabe 400 mg/m² V D1 seguido de Cetuximabe 250mg/m² mg IV semanalmente

Trastuzumabe + Pertuzumabe

- Trastuzumabe 8mg/kg IV D1 dose ataque, seguido de 6mg/kg IV D1
- Pertuzumabe 840 mg IV D1 dose ataque, seguido de 420 mg/ IV D1
- Repetir a cada 21 dias

Trastuzumabe + Lapatinibe

- Trastuzumabe 4 mg/kg IV D1 dose ataque, seguido de 2 mg/kg IV semanal
- Lapatinibe 1000 mg VO 1x/dia

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., organizadores. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8o ed. Springer International Publishing; 2017Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
2. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol. 1o de dezembro de 2005;23(34):8671–8.
3. Kerr DJ, Gray R, McConkey C, Barnwell J. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, L-folinic acid and levamisole for patients with colorectal cancer: non-randomised comparison of weekly versus four-weekly schedules--less pain, same gain. QUASAR Colorectal Cancer Study Group. Ann Oncol. agosto de 2000;11(8):947–55
4. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colón Cancer. N Engl J Med. 30 de junho de 2005;352(26):2696–704
5. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet. 15 de dezembro de 2007;370(9604):2020–9.
6. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol. 20 de fevereiro de 2009;27(6):872–7
7. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, TijerasRaballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colón Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. J Clin Oncol. 10 de dezembro de 2015;33(35):4176–87.
8. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, Sougklakos I, Ou F-S, Meyers JP, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). J Clin Oncol. 20 de maio de 2019;37(15_suppl):3501–3501.
9. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 1o de junho de 2007;25(16):2198–204
10. Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colón Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. J Clin Oncol. 10 de novembro de 2015;33(32):3733–40.

11. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colón Cancer. *N Engl J Med.* 29 de março de 2018;378(13):1177–88.
12. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 8 de junho de 2011;305(22):2335–42.
13. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* junho de 2006;56(3):160–7; quiz 185–6.
14. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer: The FACS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 15 de janeiro de 2014;311(3):263–70.
15. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 22 de março de 2008;371(9617):1007–16.
16. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* maio de 2014;15(6):601–11
17. Venook AP, Ou F-S, Lenz H-J, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, et al. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2017;35(15_suppl):3503–3503.
18. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first- -line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* outubro de 2015;16(13):1306–15.
19. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Aprile G, Bergamo F, Masi G, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 10 de abril de 2018;4(4):529–36.
20. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Martens UM, Held S, Greeve J, Florschütz A, et al. Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO- KRK0109): mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild- type metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO.* 20 de maio de 2019;37(15_suppl):3511–3511.
21. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first- -line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2008;26(12):2013–9.
22. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* julho de 2011;22(7):1535–46.
23. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.*
24. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 3 de junho de 2004;350(23):2335–42
25. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* julho de 2014;25(7):1346–55.
26. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2 de abril de 2009;360(14):1408–17
27. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2011;29(15):2011–9.
28. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol.* 10 de agosto de 2017;28(8):1862–8.
29. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 15 de janeiro de 2004;22(2):229–37.
30. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2005;23(22):4866–75.
31. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2008;26(12):2006–12.
32. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* outubro de 2013;14(11):1077–85.
33. Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, GarciaCarbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 10 de maio de 2015;16(5):499–508

34. Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, Lenz H-J, Magliocco AM, Atreya CE, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol*. 10 de fevereiro de 2017;35(4_suppl):520–520.
35. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 24 de outubro de 2019;381(17):1632–43
36. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 26 de janeiro de 2013;381(9863):303–12.
37. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 10 de agosto de 2019;20(8):1070–82.
38. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 14 de maio de 2015;372(20):1909–19.
39. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 de junho de 2015;372(26):2509–20
40. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 10 de 2018;36(8):773–9
41. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. junho de 2016;17(6):738–46.
42. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakhri M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. abril de 2019;20(4):518–30.
43. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine*
44. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, Church JM, Dominitz JA, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman DA, Robertson DJ, Syngal S, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):502-26.
45. Pearlman R, Frankel WL, Swanson BJ, Jones D, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, Bacher J, Bigley C, Nelsen L, Goodfellow PJ, Goldberg RM, Paskett E, Shields PG, Freudenheim JL, Stanich PP, Lattimer I, Arnold M, Prior TW, Haut M, Kalady MF, Heald B, Paquette I, Draper DJ, Brell JM, Mahesh S, Weeman K, Bastola S, Zangmeister J, Gowda A, Kencana F, Malcolm A, Liu Y, Cole S, Bane C, Li C, Rehmus E, Pritchard CC, Shirts BH, Jacobson A, Cummings SA, de la Chapelle A, Hampel H. Prospective Statewide Study of Universal Screening for Hereditary Colorectal Cancer: The Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative. *JCO Precis Oncol*. 2021 May 5;5:PO.20.00525.
46. Uson PLS Jr, Riegert-Johnson D, Boardman L, Kisiel J, Mountjoy L, Patel N, Lizaola-Mayo B, Borad MJ, Ahn D, Sonbol MB, Jones J, Leighton JA, Gurudu S, Singh H, Klint M, Kunze KL, Golafshar MA, Esplin ED, Nussbaum RL, Stewart AK, Bekaii-Saab TS, Jewel Samadder N. Germline Cancer Susceptibility Gene Testing in Unselected Patients With Colorectal Adenocarcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3):e508-e528.
47. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal V1.2022.

Código Documento: CPTW229.2	Elaborador: Patricia Taranto Pedro Luiz Serrano Uson Junior Roberto Camagnani Pestana	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 23/02/2021 Data atualização: 22/12/2022	Data de Aprovação: 23/02/2021
---------------------------------------	---	-----------------------------------	--	--	---