



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Protocolo de tratamento quimioterápico
adjuvante do câncer de cólon

Versão eletrônica atualizada em
Fevereiro – 2009

O tratamento curativo do câncer de cólon é essencialmente cirúrgico. Em casos de pacientes com estágio I (T1–2 N0), não há indicação de tratamento adjuvante sistêmico. Para pacientes com estágio II (T3) adequadamente operados (margens livres, ao menos 12 linfonodos dissecados) e sem critérios de alto risco (grau 3–4, invasão linfocelular, obstrução intestinal, perfuração), não está formalmente recomendada quimioterapia adjuvante. Nesta situação, quando se opta mesmo sem clara documentação de ganho de sobrevida por dar quimioterapia adjuvante, optamos por tratamento apenas com 5FU/Leucovorin ou Capecitabina (J Clin Oncol 2004;16:3408–3419; J Clin Oncol 2004;22:1797–1806).

Para pacientes com estágio II e ao menos um dos critérios acima mencionados ou com estágio III, recomendamos quimioterapia com um dos esquemas abaixo.

Quimioterapia adjuvante:

Leucovorin 200mg/m ² /dia x5 dias Repetir a cada 28d x6 ciclos 5-FU 370- 400mg/m ² /dia x5dias Repetir a cada 28d x6 ciclos	Usamos este esquema preferencialmente em casos com estágio II	Lancet 1995;345: 939-944.
Leucovorin 500mg/m ² - administrar em 2h. Repetir semanalmente (6 de 8 semanas) x4 ciclos 5-FU 500mg/m ² - administrar em <i>bolus</i> uma hora após o início da administração do Leucovorin. Repetir semanalmente (6 de 8 semanas) x4 ciclos	Alternativa ao esquema acima	J Clin Oncol 2005: 23: 8671-8678
Capecitabina 1250 mg/m ² duas vezes ao dia: D1 a D14 a cada 28d. Repetir por 8 ciclos (24 semanas)	Tem vantagem de ser oral. Nossa população não tolera bem esta dose. Indicamos esta opção apenas em casos selecionados com estágio II.	N Engl J Med 2005;352: 2696-2704.
FOLFOX 4 Oxaliplatina 85 mg/m ² - administrar no mínimo em 2h - D1 Leucovorin 200 mg/m ² - administrar no mínimo em 2h - D1 e D2 5-FU 400 mg/m ² - administrar em <i>bolus</i> após término do Leucovorin - D1 e D2 5-FU 600 mg/m ² - administrar em infusão	Esquema preferencial em pacientes com estágio II com critérios de risco ou estágio III	N Engl J Med 2004;350: 2343-51 J Clin Oncol 2007;25: 18S Abstract 4007.

<p>contínua de 22h no D1 e D2 Esquema endovenoso, administrar a cada 2 semanas por 12 ciclos</p>		
<p>mFOLFOX 6 Oxaliplatina 85 mg/m² – administrar no mínimo em 2h – D1 Leucovorin 400 mg/m² – administrar no mínimo em 2h – D1 5-FU 400 mg/m² – administrar em <i>bolus</i> após término do Leucovorin – D1 5-FU 1200 mg/m² (duas vezes ao dia – total 2400 mg/m²) – administrar em infusão contínua de 46h – 48h Administrar a cada 2 semanas por 12 ciclos</p>	<p>O NCCN dá preferência pelo esquema acima, FOLFOX4, pela minimização do risco de erro ao prescrever quimioterapia por 46hs.</p>	<p>Brit J Cancer 2002;87: 393 – 399 J Clin Oncol 2004;23: Abstract 3537.</p>
<p>FLOX Leucovorin 500mg/m² – administrar em 2h, semanalmente (6 de 8 semanas) x3 ciclos 5-FU 500mg/m² – administrar em 2h, semanalmente (6 de 8 semanas) x3 ciclos Oxaliplatina 85 mg/m² – administrar no mínimo em 2h – semanas 1,3,5 a cada 8 semanas x3 ciclos</p>	<p>Damos preferência pelo esquema FOLFOX4 ou mFOLFOX6. Este esquema não requer cateter implantado.</p>	<p>J Clin Oncol 2007;25:2198–2204</p>

Em se tratando de câncer de cólon, devemos classificar pacientes que se apresentam com doença metastática em ressecáveis, passíveis de conversão para doença ressecável ou irressecáveis. (*J Clin Oncol* 23:7125, 2005) A doença irressecável será discutida e outra sessão. Considera-se potencialmente ressecável a doença metastática que afeta fígado ou pulmão somente.

Pacientes com doença ressecável via de regra são operados do cólon e das metástases e devem receber quimioterapia adjuvante de acordo com esquemas acima. Pacientes nos quais se opta por ressecar inicialmente apenas o tumor primário devem receber quimioterapia neoadjuvante para a metastasectomia.

Pacientes com doença apenas potencialmente ressecável devem receber quimioterapia neoadjuvante e ser reavaliados após 2–3 ciclos para avaliação de resposta e ressecabilidade.

Esquemas de tratamento neoadjuvante para câncer de cólon metastático

Esquema	Comentário	Referência
---------	------------	------------

<p>FOLFOX (ver acima) +/- Cetuximabe ou Bevacizumabe</p>	<p>Dar 2-3 ciclos, reavaliar resposta. Idealmente as metástases residuais devem ser ressecadas antes de resposta completa. Cetuximabe deve fazer parte do tratamento somente em pacientes cujo k-ras é não-mutado ("wild-type") Bevacizumabe deve ser administrado no máximo até 6 semanas antes da cirurgia e reiniciado no mínimo 6-8 semanas após da cirurgia. O ganho nas combinações com oxaliplatina é limitado.</p>	<p><i>J Clin Oncol</i> 25 (18S):2s, 2007, <i>abstr</i> LBA5 <i>J Clin Oncol</i> 24 (18S):146s, 2006, <i>abstr</i> 3501 N Engl J Med 2008;359:1757-65.</p>
<p>CapeOX +/- Cetuximabe ou Bevacizumabe</p> <p>Capecitabina 1000 mg/m² 2x/dia por 14 a cada 21 dias oxaliplatin 130 mg/m² a cada 3 semanas</p>	<p>Cetuximabe associado a quimioterapia tem sido associada com benefício somente em pacientes com K-ras não-mutado. Bevacizumabe deve ser administrado no máximo até 6 semanas antes da cirurgia e reiniciado no mínimo 6-8 semanas após da cirurgia. O ganho nas combinações com oxaliplatina é limitado.</p>	<p><i>J Clin Oncol</i> 25 (18S):170s, 2007, <i>abstr</i> 4026; <i>J Clin Oncol</i> 25 (18S); 170s, 2007, <i>abstr</i> 4029; <i>J Clin Oncol</i> 25 (18S):170s, 2007, <i>abstr</i> 4030 <i>J Clin Oncol</i> 25 (18S):170s, 2007, <i>abstr</i> 4028 N Engl J Med 2008;359:1757-65.</p>

Após a cirurgia, se a ressecção tiver sido completa (R0), consideramos que a quimioterapia adjuvante deva ser continuada para completar um total de 24 semanas, já que se trata de pacientes potencialmente curáveis.

Em casos de ressecção não-completa (R1), o esquema de quimioterapia deve seguir os critérios de tratamento de doença incurável, abordados em outra sessão.