

**OS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CANCRO DO
CÓLON E RETO METASTÁTICO**

Maria Patrícia Pereira Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho**

2023

**OS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CANCRO DO
CÓLON E RETO METASTÁTICO**

Maria Patrícia Pereira Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho**

2023

Os Anticorpos Monoclonais no Tratamento do Cancro do Cólon e Reto Metastático

Declaração de autoria do trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, 5 de dezembro de 2023

Copyright© 2023 Maria Patricia Almeida

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“A wise girl knows her limits,
a smart girl knows she has none.”

Marilyn Monroe

Agradecimentos

Depois de tantos altos e baixos, chega ao fim este capítulo do meu percurso académico. Deixo aqui umas palavras de agradecimento àqueles que mais me marcaram.

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família, que tornou a concretização desta etapa possível. Por toda a motivação e carinho ao longo destes 5 anos. Em especial à minha irmã e melhor amiga, por todos os conhecimentos que partilhou comigo e por ser um exemplo na minha vida.

Ao meu namorado e futuro colega de profissão, Alexandre Pedro, por ter partilhado estes últimos 3 anos da faculdade comigo. Por todo o carinho e compreensão e acima de tudo por acreditar nas minhas capacidades, até mais do que eu.

Um agradecimento muito especial aos meus amigos, que se tornaram na minha segunda família. Em particular à minha querida amiga Joana Guerreiro, que quero levar para a vida, por todos os momentos vividos juntas e pelo apoio nos momentos mais difíceis. Ao meu amigo Carlos Rosa, por ter feito os dias na sala de estudo muito mais leves e engraçados. Ao meu amigo João Gonçalves por todo o apoio. À minha amiga Mariana Fernandes, por ter vivido os meus stresses e eu os dela, e por todas as nossas sessões de estudo, que pareciam que nunca mais acabavam, a fazer perguntas uma à outra. À minha amiga Catarina Carmo, por sempre alegrar os meus dias. À minha amiga Leticia Scali, por ter sido a minha primeira amiga da faculdade e com a qual partilhei tantos momentos que guardo na memória com muito carinho.

A todos os professores que fizeram parte do meu percurso e que contribuíram para a profissional de saúde que em breve serei. Em especial ao professor Jaime Conceição, por todos os ensinamentos e por me ter transmitido ainda mais o gosto pela profissão farmacêutica. Um agradecimento muito especial à professora Ana Grenha, por toda a sua disponibilidade ao longo do curso e por me ajudar a seguir os meus sonhos.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Mónica Condinho, por me ter transmitido grande parte dos conhecimentos que levarei para a prática profissional. Por me ter transmitido o gosto pela farmácia comunitária e por ser uma farmacêutica *role model*. Quero agradecer também por todo o apoio e motivação para escrever esta dissertação e por todas as suas sugestões.

Obrigada a todos!

Resumo

O cancro do cólon e reto (CCR), é uma das patologias oncológicas comuns, sendo que em Portugal é o cancro mais letal. Por ser uma patologia inicialmente assintomática, a incidência de casos metastáticos é muito elevada. O aparecimento desta doença, é mais comum em faixas etárias mais avançadas, mas a sua incidência em faixas etárias mais jovens tem vindo a aumentar a um ritmo alarmante.

O objetivo primário do tratamento do CCR é a erradicação do tumor primário e das metástases, nos casos em que estas estejam presentes. Desde há muitos anos que o tratamento do CCR é feito com recurso a agentes antineoplásicos como o 5-Fluorouracilo, Irinotecano e Oxaliplatina. Estes fármacos, embora ainda sejam amplamente utilizados, não permitem alcançar resultados satisfatórios, em termos da sobrevivência global dos doentes e da progressão livre de doença, especialmente em casos metastáticos. Para além disso, os fármacos antineoplásicos têm baixa especificidade para o alvo terapêutico e por isso estão associados a muitos efeitos adversos, que afetam a funcionalidade e autoestima do doente.

Assim, surgiu a necessidade de desenvolver terapêuticas mais dirigidas e com menor toxicidade. Neste âmbito, foram desenvolvidos os anticorpos monoclonais. O objetivo desta dissertação passa por fazer uma revisão bibliográfica acerca dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do CCR em estadio avançado e metastático. Pretende-se analisar a vantagem que estes medicamentos biológicos possuem em relação à quimioterapia “clássica” e em que medida contribuem para erradicar os tumores e gerar melhores resultados terapêuticos. Destas terapêuticas destacam-se os anticorpos monoclonais que têm como alvo terapêutico o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR), o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e os *checkpoints* imunológicos. São analisadas também, de forma breve, novas abordagens para o diagnóstico e tratamento do CCR as quais incluem o uso de RNAs, nanopartículas e inteligência artificial.

Não menos importante, é destacado o papel do farmacêutico ao nível do acompanhamento da pessoa com cancro colorretal.

Palavras-chaves: Cancro do Cólon e Reto; Anticorpos Monoclonais; Imunoterapia; Quimioterapia; Novas Abordagens; Papel do Farmacêutico

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common oncological pathologies and the most lethal cancer in Portugal. Due to its initially asymptomatic nature, the incidence of metastatic cases is very high. The onset of this disease is more common in older age groups, but its incidence in younger age groups is increasing at an alarming rate.

The primary goal of CRC treatment is to eradicate the primary tumour and metastases, if present. For many years, CRC treatment has involved the use of antineoplastic agents such as 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin. While these drugs are still widely used, they do not provide satisfactory results in terms of overall survival and progression free survival, especially in metastatic cases. In addition, antineoplastic drugs have low specificity for the therapeutic target and are therefore associated with many adverse effects that affect the functionality and self-esteem of the patient.

There has therefore been a need to develop more targeted therapies with less toxicity. In this context, monoclonal antibodies have been developed. The aim of this thesis is to conduct a literature review on monoclonal antibodies used in the treatment of advanced and metastatic CRC. The aim is to analyse the advantage of these biological drugs over “classic“ chemotherapy and to what extent they can eradicate tumours and provide better outcomes. Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), and immune checkpoints will be highlighted. New approaches to the diagnosis and treatment of CCR, including the use of RNAs, nanoparticles and artificial intelligence are also briefly discussed.

Finally, the role of the pharmacist in the care of people with CRC is highlighted.

Keywords: Colorectal Cancer; Monoclonal Antibodies; Immunotherapy; Chemotherapy; New Approaches; Role of the Pharmacist

Índice

Índice de figuras	XVII
Índice de quadros	XVIII
Índice de tabelas	XIX
1. O cancro do cólon e reto	1
1.1. Epidemiologia	1
1.2. Fatores de risco.....	1
1.3. Síndromes genéticos.....	3
1.4. Sintomas e diagnóstico.....	3
1.5. Prevenção	5
1.5.1. Prevenção primária.....	5
1.5.2. Prevenção secundária	5
1.5.3. Prevenção terciária	6
2. Patogénese.....	6
2.1. Vias de formação de tumores colorretais.....	6
2.2. O cólon proximal e o cólon distal	8
2.3. Microambiente tumoral – o papel do sistema imunitário	9
2.4. Angiogénese	11
2.5. O EGFR e as proteínas KRAS e BRAF	13
2.6. Sistemas de classificação do tumor	15
2.6.1. Classificação Tumor-Nodo-Metástase.....	15
2.6.2. Immunoscore.....	17
2.6.3. Consensus Molecular Subtype	17
3. Anticorpos Monoclonais	18
3.1. Estrutura	18
3.2. Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais	21
3.2.1. Modulação direta do antígeno alvo	22
3.2.2. Citotoxicidade dependente do complemento	22
3.2.3. Citotoxicidade celular dependente do anticorpo	23
3.2.4. Fagocitose celular dependente do anticorpo	23
3.2.5. Apoptose.....	23
4. Tratamento do Cancro Colorretal.....	23
4.1. Protocolos de quimioterapia clássicos.....	23
4.1.1. Fluorouracilo e Capecitabina.....	25
4.1.2. Oxaliplatina	27

4.1.3.	Irinotecano.....	28
4.1.4.	Outros fármacos administrados.....	28
4.1.5.	Particularidades do regime FOLFOX.....	29
4.2.	Vantagens dos Anticorpos Monoclonais no Tratamento do CCR.....	30
4.3.	Os anticorpos monoclonais usados no tratamento do CCR.....	31
4.3.1.	Inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular.....	31
4.3.2.	Inibidores do fator de crescimento epidérmico.....	52
4.3.3.	Inibidores do PD-1 e do CTLA-4.....	66
4.4.	Inibidores das tirocinases e de outras proteínas cinases.....	72
4.4.1.	Regorafenib.....	73
4.4.2.	Encorafenib.....	75
5.	Perspetivas futuras na terapêutica do CCR.....	77
5.1.	Terapêutica biológica.....	77
5.2.	Vacinas Terapêuticas e Terapia por Transferência de Células T Adotivas.....	80
5.3.	Terapêuticas baseadas em RNA.....	81
5.4.	Nanopartículas no diagnóstico e tratamento.....	82
5.5.	A inteligência artificial no tratamento do cancro do cólon e reto.....	83
6.	Papel do farmacêutico no acompanhamento da pessoa com cancro do cólon e reto.....	84
6.1.	O farmacêutico hospitalar.....	84
6.1.1.	<i>Switch</i> entre medicamento biológico de referência e o seu biossimilar.....	86
6.2.	O farmacêutico comunitário.....	88
7.	Conclusão.....	91
8.	Referências bibliográficas.....	94

Índice de figuras

Figura 2.1- Anatomia do Intestino Grosso.	8
Figura 2.2- Vias envolvidas no processo de angiogénese.	13
Figura 2.3- Vias desencadeadas pela ligação do EGFR aos seus ligandos.	15
Figura 2.4- Representação das diferentes camadas do cólon.	17
Figura 3.1- Estrutura da Imunoglobulina G.	20
Figura 3.2- Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais.	22
Figura 4.1- Rash cutâneo derivado do tratamento com anticorpos monoclonais anti-EGFR. (A) grau 1, (B) grau 2, (C) grau 3 e 4.	55

Índice de quadros

Quadro 2.1- Classificação TNM do Cancro do Cólon e Reto.....	16
Quadro 4.1: Protocolos de quimioterapia utilizados no tratamento do CCR metastático e não metastático.....	24
Quadro 4.2- Protocolo FOLFOX-6 em combinação com Bevacizumab – exemplo de regime posológico.	36
Quadro 4.3- Alocação dos participantes.	37
Quadro 4.4: Alocação dos participantes.	40
Quadro 4.5- Protocolo FOLFIRI em combinação com Bevacizumab- exemplo de regime posológico.	42
Quadro 4.6- Alocação dos participantes.	43
Quadro 4.7- Regime FOLFOXIRI em associação com Bevacizumab- exemplo de regime posológico.	46
Quadro 4.8- Regime FOLFIRI em associação com Aflibercept- exemplo de regime posológico.	48
Quadro 4.9- Protocolo FOLFIRI em combinação com Ramucirumab- exemplo de regime posológico.	51
Quadro 4.10- Protocolo FOLFOX-6 em combinação com Cetuximab- exemplo de regime posológico.	57
Quadro 4.11- Protocolo FOLFIRI em combinação com Cetuximab- exemplo de regime posológico.	59
Quadro 4.12- Cetuximab em monoterapia- exemplo de regime posológico.	61
Quadro 4.13- Panitumumab em monoterapia- exemplo de regime posológico.	61
Quadro 4.14- Protocolo FOLFOX-6 em combinação com Panitumumab - exemplo de regime posológico.	62
Quadro 4.15- Protocolo FOLFIRI em combinação com Panitumumab - exemplo de regime posológico.	64
Quadro 4.16- Pembrolizumab em monoterapia- exemplo de regime posológico.	69
Quadro 4.17- Regime posológico da associação Cetuximab + Encorafenib.	76

Índice de tabelas

Tabela 4.1- Valores obtidos para os endpoints secundários.....	40
Tabela 4.2- Valores obtidos para os endpoints secundários.....	45

Lista de abreviaturas e siglas

5-FU	5-Fluorouracilo
5-HT	5-Hidroxitriptamina
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACT	Terapia por transferência de células T adotivas (do inglês, <i>adoptive cell therapy</i>).
ADCC	Citotoxicidade celular dependente do anticorpo (do inglês, <i>antibody dependent cellular cytotoxicity</i>)
ADCP	Fagocitose celular dependente de anticorpo (do inglês, <i>antibody-dependent cellular phagocytosis</i>)
AI	Inteligência artificial (do inglês, <i>artificial intelligence</i>)
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
APCs	Células apresentadoras de antígeno (do inglês, <i>antigens presenting cells</i>)
ARS	Administração Regional de Saúde
ASO	Oligonucleótidos antisense (do inglês, <i>antisense oligonucleotides</i>)
ATP	Adenosina trifosfato
BRAF	Gene B1 homólogo do oncogene viral V-raf de sarcoma murino (do inglês, <i>V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>)
CARs	Recetores antigénicos quiméricos (do inglês <i>chimeric antigens receptors</i>)
CCR	Cancro do cólon e reto
CCRm	Cancro do cólon e reto metastático
CDC	Citotoxicidade dependente do complemento (do inglês, <i>complement dependent cytotoxicity</i>)
CDR	Regiões determinantes de complementaridade (do inglês, <i>complementarity- determining regions</i>)
CEA	Antígeno carcino-embriónico (do inglês, <i>carcinoembryonic antigen</i>)
c-FLIP	Proteína inibidora da enzima de conversão da interleucina 1 β semelhante ao FADD) (do inglês, <i>FADD-like-interleukin-1β-converting-enzyme-inhibitory protein</i>)
CHL	Centro Hospitalar de Lisboa
CHLO	Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
CHO	Ovário de hamster chinês (do inglês, <i>chinese hamster ovary</i>)
CHUA	Centro Hospitalar Universitário do Algarve
CIMP	Fenótipo metilador das ilhas CpG (do inglês, <i>CpG island methylator phenotype</i>)
CIN	Instabilidade cromossomal (do inglês, <i>chromosomal instability</i>)
CMS	<i>Consensus Molecular Subtype</i>

CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
COX	Ciclooxigenase
CP-ANN	Rede neural artificial de propagação reversa (<i>do inglês, counter propagation artificial neural network</i>)
CTAs	<i>Cancer testis antigens</i>
CTLA-4	Antigénio 4 do linfócito T citotóxico (<i>do inglês, cytotoxic T lymphocyte antigen 4</i>)
DALYs	Anos de vida ajustados pela incapacidade (<i>inglês, disability adjusted life years</i>)
DCV	Doença cardiovascular
dMMR	Reparação <i>mismatch</i> deficiente (<i>do inglês, deficient mismatch repair</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleótido (<i>do inglês, deoxyribonucleic acid</i>)
DPD	Dihidropirimidina desidrogenase
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Recetor do fator do crescimento epidérmico (<i>do inglês, epidermal growth factor</i>)
EMA	Agência Europeia do Medicamento (<i>do inglês, European Medicines Agency</i>)
Fab	Fragmento de ligação ao antigénio (<i>do inglês, fragment antigen binding</i>)
Fc	Fragmento cristalizável (<i>do inglês, fragment crystallizable</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FdUMP	5-fluoro-2'- desoxiuridina-5'-monofosfato
FdUTP	5- fluoro-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato
FGFR	Recetor do fator de crescimento de fibroblastos (<i>do inglês, fibroblast growth factor</i>)
FIT	Teste fecal imunoquímico (<i>do inglês, Fecal immunochemical test</i>)
FUTP	5-fluorouridina-5' trifosfato
GAPs	Proteínas ativadoras de GTPase (<i>do inglês, GTPase activating proteins</i>)
GDP	Difosfato de guanosina (<i>do inglês, guanosine diphosphate</i>)
GONO	<i>Gruppo Oncologico Nord Ovest</i>
GTP	Trifosfato de guanosina (<i>do inglês guanosine triphosphate</i>)
HNPCC	Cancro do cólon não-polipoide hereditário (<i>do inglês, hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>)
HTA	Hipertensão arterial
IFN-γ	Interferão γ (<i>do inglês, interferon-gama</i>)
Ig	Imunoglobulina
IPOC	Instituto Português de Oncologia de Coimbra
irAEs	Efeitos adversos relacionados com a imunidade (<i>irAEs, do inglês immune-related adverse events</i>)

IRI	Irinotecano
IRR	Reações relacionadas com a perfusão (do inglês, <i>infusion related reaction</i>)
ITT	Intuito de tartar (do inglês, <i>intention-to-treat</i>)
JAK	Cinase de Janus (do inglês, <i>Janus kinase</i>)
KRAS	Gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato (do inglês, <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>)
mAb	Anticorpo monoclonal (do inglês, <i>monoclonal antibody</i>)
MAC	Complexo de ataque à membrana (do inglês, <i>membrane attack complex</i>)
MAPK	Proteína cinase ativada por mitogénios (do inglês, <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
MDSC	Células dendríticas e células supressoras derivadas da linhagem mielóide (do inglês, <i>myeloid-derived suppressor cells</i>)
MHC	Complexo de histocompatibilidade major (do inglês, <i>major histocompatibility complex</i>)
miRNA	micro RNA
MMR	Reparação <i>mismatch</i> (do inglês, <i>mismatch repair</i>)
mRNA	RNA mensageiro
MSI	Instabilidade de microssatélites (do inglês, <i>microsatellite instability</i>)
MSI-H	Instabilidade de microssatélites elevada (do inglês, <i>microsatellite instability- high</i>)
MSS	Estabilidade de microssatélites (do inglês, <i>microsatellite stable</i>)
MYC	Proto-oncogene MYC (do inglês, <i>proto-oncogene protein MYC</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NIR	<i>Near-infrared spectroscopy</i>
NK-1	Neuroquinina-1 (do inglês, <i>neurokinin-1</i>)
NP	Nanopartículas
NP-1	Neuropilina-1
NP-2	Neuropilina-2
ORR	Taxa de resposta objetiva (do inglês, <i>objective rate response</i>)
OS	Sobrevivência global (do inglês, <i>overall survival</i>)
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PD-1	Morte celular programada 1 (do inglês, <i>programmed Death-1</i>)
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas (do inglês, <i>platelet-derived endothelial cell growth factor</i>)
PIGF	Fator de crescimento placentário (PIGF, do inglês, <i>placental growth factor</i>)
PFS	Progressão livre de doença (do inglês, <i>progression free survival</i>)
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinase (do inglês, <i>phosphoinositide 3-kinase</i>)
PSOF	Pesquisa de sangue oculto nas fezes

RCTs	Ensaios clínico aleatorizados controlados (do inglês, <i>randomized controlled trials</i>)
RECIST	Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (do inglês, <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RFS	Sobrevivência livre de recaída (do inglês, <i>relapse free survival</i>)
RNA	Ácido ribonucleótido (do inglês, <i>ribonucleic acid</i>)
siRNA	Pequeno RNA de interferência (do inglês, <i>small interfering RNA</i>)
STAT3	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (do inglês, <i>signal transducer and activator of transcription</i>)
TGF-β	Fator de crescimento transformador beta (do inglês, <i>transforming growth factor β</i>)
TNF-α	Fator de necrose tumoral α (do inglês, <i>tumor necrosis factor</i>)
Th	Célula T <i>helper</i>
TME	Microambiente tumoral (do inglês, <i>tumor microenvironment</i>)
TNM	Tumor-Nodo-Metástase
Treg	Célula T reguladora
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular (do inglês, <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VEGFR	Recetor do fator de crescimento do endotélio vascular (do inglês, <i>vascular endothelial growth factor receptor</i>)
WNT-β	<i>Wingless-related integration site β</i>
WT	Alelo selvagem (do inglês, <i>wildtype</i>)
YLDs	Anos de vida vividos com incapacidade (do inglês, <i>years of healthy life lost due to disability</i>)
YYLs	Anos de vida perdidos (do inglês, <i>years of life lost</i>)

1. O cancro do cólon e reto

1.1. Epidemiologia

O cancro do cólon e reto, também chamado de cancro colorretal (CCR) é a principal causa de mortalidade e morbidade relacionadas com as doenças oncológicas a nível mundial e a segunda causa principal de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs, do inglês, *disability adjusted life years*). Esta neoplasia corresponde ao terceiro tumor maligno mais comum entre homens e o segundo em mulheres. Estima-se que a incidência da patologia aumente para cerca de 2.5 milhões de novos casos em todo o mundo, em 2035, sendo que o maior número de novos casos surgirá nos países mais desenvolvidos (1–4).

Em Portugal, é o tipo de cancro mais letal e todos os anos surgem mais de 7000 casos. O CCR é a neoplasia mais diagnosticada em Portugal e em 2018 foram registados 10.270 novos casos. Em 2020 o país apresentou uma incidência padronizada pela idade 27% superior à média da União Europeia (3,5).

Nos últimos anos, tem-se observado maior incidência desta patologia em faixas etárias mais jovens, o que anteriormente não acontecia. Este aumento em adultos jovens (< 50 anos) é global e contrasta com a diminuição da incidência da patologia em faixas etárias mais avançadas, o que se deve em grande parte à implementação de rastreios nesta população, a qual é considerada de risco (6,7).

Em termos de DALY, este aumentou dramaticamente, em termos globais, entre 1990 e 2019 (12.4 milhões e 24.3 milhões respetivamente) sendo que em 2019, 95.6 % dos valores de DALYs relativos a casos de CCR foram devidos a anos de vida perdidos (YLLs, do inglês, *years of life lost*) e 4.4% a anos de vida vividos com incapacidade (YLDs, do inglês, *years of healthy life lost due to disability*) (6).

1.2. Fatores de risco

Tal como em todas patologias oncológicas, existem fatores que aumentam a probabilidade de desenvolver CCR, sendo que estes podem ser modificáveis ou não modificáveis.

Os fatores de risco modificáveis estão associados a 70-75% dos casos de CCR e nestes estão incluídos (8,9):

- Hábitos tabágicos;
- Consumo excessivo de álcool;
- Excesso de peso, obesidade e resistência à insulina;
- Consumo excessivo de carne vermelha e embutidos;
- Infecções por *Bacteroides fragilis* e *Fusobacterium nucleatum*.

As infecções por estes microrganismos levam à formação de metabolitos indutores de tumorigênese através de efeitos mutagênicos diretos nas células epiteliais do intestino ou através da ativação de sinais intracelulares oncogênicos tais como a hiperativação da via catenina-WNT- β (do inglês, *wingless-related integration site β*) (10).

Os fatores não modificáveis estão associados a 22-30% dos casos de CCR e passam por (8,9):

- Idade superior a 50 anos;
- Sexo masculino;
- Histórico familiar de cancro colorretal;
- Alterações genéticas- síndromes hereditários;
- Presença de patologias gastrointestinais de origem inflamatória tais como Síndrome do Intestino Irritável, Doença de Cohn e Colite Ulcerosa.

Todos os fatores de risco, quer sejam modificáveis ou não, contribuem para o aparecimento de CCR esporádico visto que geram um estado de inflamação crónica no organismo a qual é capaz de iniciar o processo de tumorigênese através de danos nas cadeias de ácido desoxirribonucleótido (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*) causados por elevados níveis de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio nos tecidos (11).

Os estados de inflamação crónicos, promovem uma regeneração tecidual exacerbada que leva a uma proliferação e expansão clonal das células que iniciaram o tumor bem como promove a desdiferenciação das células não estaminais para células *stem-like* as quais têm uma capacidade maior capacidade para originar neoplasias (12).

1.3. Síndromes genéticas

O facto de um indivíduo ter ou não alterações genéticas que promovam o aparecimento de CCR não é passível de prevenção, no entanto, é de extrema importância que estes indivíduos sejam vigiados. Os genes de suscetibilidade podem dar origem aos cancros hereditários, podendo estes ser poliposos, como a polipose adenomatosa familiar (PAF) ou não poliposos como é o caso da síndrome de Lynch, anteriormente denominada por cancro do cólon não-polipoide hereditário (HNPCC, do inglês, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) (9).

O Síndrome de Lynch é o tipo de CCR hereditário mais comum e é responsável por 3-5% dos casos. Este surge devido a mutações nos genes do sistema DNA mismatch repair (MMR), as quais são herdadas de forma autossómica dominante. Estas mutações promovem um desenvolvimento acelerado de tumores (8).

A PAF é uma doença hereditária rara que se caracteriza pela presença de múltiplos pólipos ao longo do trato digestivo, sendo que estes aparecem em maiores quantidades no cólon e no reto. Esta patologia desenvolve-se nos indivíduos portadores de uma mutação no gene APC (do inglês, *adenomatous polyposis coli*) e quando não tratada leva ao aparecimento de cancro colorretal, normalmente perto dos 40 anos de idade, sendo responsável por menos de 1% do total de casos de CCR (13).

A identificação da presença de genes de suscetibilidade deve ser feita o mais precocemente possível pois permite que o indivíduo portador seja vigiado pelo médico, ao longo da sua vida, de modo a prevenir o aparecimento de CCR ou realizar o diagnóstico precoce (9).

1.4. Sintomas e diagnóstico

O CCR é uma das patologias mais subdiagnosticadas nos cuidados de saúde primários. Trata-se de uma patologia que em fases iniciais não apresenta sintomatologia, no entanto, com o progredir da doença, as pessoas acabam por desenvolver sinais e sintomas, tais como (8,9) :

- Sangue nas fezes, que pode ser vermelho vivo ou escuro, podendo ou não ser acompanhado de anemia;
- Muco nas fezes;

- Alterações dos hábitos intestinais como por exemplo diarreia alternada com obstipação;
- Perda de peso sem causa aparente;
- Dor na zona abdominal.

Estes sintomas podem ser devidos a causas benignas, especialmente o sangramento, o qual se pode ser causado por hemorróidas, fissuras anais ou até mesmo doença de Crohn e colite ulcerosa e por isso é necessário que seja feito um diagnóstico diferencial (9).

A colonoscopia ótica é o método de eleição para o diagnóstico da patologia, apresentando uma sensibilidade de 95%. Caso durante a colonoscopia sejam detetados pólipos, deve ser realizada uma biópsia para detetar a presença de células cancerígenas. A retossigmoidoscopia flexível também é um método de diagnóstico eficaz, mas difere da colonoscopia pois apenas permite visualizar o reto e a porção inferior do intestino grosso (14,15).

Para a deteção de metástases e invasão local dos tecidos, é usada a tomografia computadorizada (TC), a qual deve ser feita a nível do tórax, abdómen e pélvis visto que os locais principais de metástases de tumores colorretais são o fígado e os pulmões (15).

A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) pelo teste fecal imunoquímico (FIT, do inglês, *fecal immunochemical test*), embora seja amplamente aplicada nos rastreios de base populacional, não constitui um método de diagnóstico pois apenas deteta a presença de sangue nas fezes que pode ou não ser proveniente de uma lesão tumoral. Existe também o teste de DNA fecal que para além de detetar a presença de hemoglobina nas fezes, deteta também a presença de mutações características dos tumores colorretais (16,17).

O antígeno carcino-embrionário (CEA, do inglês *carcinoembryonic antigen*) é um biomarcador não específico que se encontra elevado em várias patologias malignas, como o CCR. O doseamento deste marcador não deve ser usado como o único método de rastreio/diagnóstico. Este biomarcador é particularmente importante no CCR pois através do seu aumento é possível perceber se um doente teve ou não recidiva após o tratamento (18).

1.5. Prevenção

1.5.1. Prevenção primária

O cancro colorretal é uma patologia altamente prevenível e com grande potencial para a implementação de medidas de prevenção primárias, secundárias e terciárias (19).

As medidas de prevenção primária passam por promover a prática regular de exercício físico, o consumo de leite e produtos integrais, a redução da ingestão de alimentos processados, especialmente de origem animal e em alguns casos a terapêutica de reposição hormonal e o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) de baixa dose (20–24).

Embora a terapêutica com AAS de baixa dose seja principalmente recomendada para a prevenção de doença cardiovascular (DCV), vários estudos recomendam o seu uso para a prevenção do CCR, especialmente em indivíduos entre os 60 e 69 anos de idade. Esta substância ativa tem a capacidade de inibir as vias nas quais a ciclooxigenase (COX) está envolvida, nomeadamente a via da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K, do inglês, *phosphoinositide 3-kinase*), a qual regula a sobrevivência e proliferação de células cancerígenas. Para além disso, os prostanóides (mediadores lipídicos produzidos aquando estados de inflamação crónica a partir de vias dependentes da COX-1 e COX-2) têm um grande impacto na tumorigénese em todos os estadios do CCR (25,26).

1.5.2. Prevenção secundária

Os programas de rastreio de base populacional são uma medida de prevenção secundária. A deteção atempada do CCR, através de rastreios e colonoscopias de rotina reduzem a incidência desta malignidade em 90% o que enfatiza a importância da implementação de medidas de prevenção secundárias na população (27).

Como o CCR é uma patologia que se desenvolve muito lentamente ao longo de vários anos, a implementação de rastreios organizados de base populacional permite que as lesões pré-malignas sejam detetadas e removidas bem como permite o tratamento precoce de lesões malignas o que faz com que haja uma redução da mortalidade e aumento da sobrevivência dos doentes com CCR (28,29).

Em Portugal, os programas de rastreio, têm-se expandido em termos de cobertura geográfica, número de participantes e taxas de adesão, sendo que está preconizada a realização PSOF, a cada dois anos, em indivíduos assintomáticos, entre os 50-74 anos que

não possuam outros fatores de risco. Caso o resultado da PSOF seja positivo, a colonoscopia é fortemente recomendada (30,31).

Para indivíduos mais jovens, que possuem histórico familiar de CCR, é recomendado que o rastreio seja feito a partir dos 40 anos de idade, ou a uma idade que seja, pelo menos 10 anos, inferior à idade em que algum parente de primeiro grau tenha recebido o diagnóstico de CCR (32).

A colonoscopia regular é recomendada, como método de vigilância, para todos os indivíduos que possuam doença de Crohn ou colite ulcerosa (9).

1.5.3. Prevenção terciária

A prevenção terciária passa principalmente pela mudança de estilos de vida do doente com CCR. O tabagismo e o consumo de álcool, segundo a literatura, são os dois fatores mais relevantes quando o indivíduo já possui a patologia e são os que mais consequências acarretam (33,34).

Algumas destas consequências são complicações pós-cirurgia, baixa resposta à quimioterapia e radioterapia e inibição da apoptose das células cancerígenas devido à nicotina (35,36).

A prática de exercício físico é capaz de aumentar a qualidade de vida dos doentes e a sua sobrevivência pois leva a uma redução da gordura visceral, da desregulação metabólica e stress oxidativo e da inflamação crónica o que leva a uma potenciação da função imune (37).

2. Patogénese

2.1. Vias de formação de tumores colorretais

O CCR é uma doença cujo desenvolvimento depende de vários fatores podendo estes ser genéticos, ambientais ou estilos de vida propícios ao aparecimento de lesões no cólon e reto (9).

Embora a patologia em causa seja influenciada por fatores hereditários, a maioria dos casos de CCR são esporádicos e desenvolvem-se ao longo de um largo período de

tempo, normalmente entre 10 e 15 anos, de acordo com a sequência adenoma-carcinoma (38).

A diferença mais relevante entre as diversas vias de desenvolvimento de tumores reside nos microssatélites, que são pequenas repetições de DNA distribuídas ao longo do genoma que podem estar em zonas codificantes ou não codificantes e que são suscetíveis de sofrer erros de replicação. Os erros de replicação nestas zonas são reparados pelo sistema MMR. Estes microssatélites podem ser instáveis (MSI, do inglês, *microsatellite instability*) ou estáveis (MSS, do inglês, *microsatellite stable*), ou seja, estas sequências podem ter um número diferente ou igual de pares de bases relativamente à sequência que existia quando o microssatélite foi herdado, respetivamente (39).

A via tradicional de desenvolvimento de tumores do cólon e reto – a sequência adenoma-carcinoma – é responsável por cerca de 60% dos casos e inicia-se com displasias, isto é, alterações dos tecidos que revestem o cólon e reto, como por exemplo, os pólipos, e culmina no desenvolvimento de um adenocarcinoma invasivo. A célula que origina o tumor, é designada de célula cancerígena estaminal e resulta da acumulação de alterações genéticas e epigenéticas que inativam os genes supressores de tumores e ativam os oncogenes. O decorrer deste processo pode dar origem ao chamado CCR esporádico ou então à PAF (9,40,41).

Tanto o CCR esporádico com a FAP, são caracterizados por MSS. O CCR esporádico resulta de mutações no gene APC que ocorrem ao longo da vida e a FAP resulta de mutações no gene APC na linha germinativa, daí um ser esporádico e o outro hereditário. Em ambos vai havendo uma acumulação de mutações com conseqüente ativação da proteína codificada pelo gene homólogo do oncogene viral de sarcoma murino (KRAS, do inglês, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) e perda de função da TP53 (9).

A sequência pólipos serrados-carcinoma, a qual é responsável por cerca de 35% do total dos casos de CCR, divide-se em serrada tradicional e serrada séssil. A primeira inicia-se com mutações na proteína KRAS e no gene B1 homólogo do oncogene viral V-raf de sarcoma murino (BRAF, do inglês, *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) e a segunda, apenas com mutações BRAF. Na via serrada séssil ocorre uma metilação anormal dos genes supressores de tumores, o que leva a perda de função dos mesmos. Considera-se que os indivíduos com tumores originários desta via possuem um

fenótipo hipermetilador das ilhas CpG (CIMP, do inglês, *CpG island methylator phenotype*) (9).

Por último, podem ocorrer defeitos no sistema MMR, originando a síndrome de Lynch/HNPCC. Este sistema é responsável pela correção de defeitos aquando da replicação do DNA, incluindo os que ocorrem na zona dos microssatélites. Nestes indivíduos, como o MMR não funciona corretamente, os microssatélites podem encurtar ou expandir (9).

Embora cada via tenha as suas características particulares, muitas vezes, os tumores não possuem características exclusivas de uma das vias, podendo estes ser uma mistura das várias, o que torna a patologia complexa, tanto em termos de diagnóstico como de tratamento (9).

2.2. O cólon proximal e o cólon distal

O cancro colorretal engloba os tumores que se iniciam no cólon ou no reto. Considera-se que um tumor tem origem no reto, quando se localiza até 15 cm acima do ânus. A partir daí considera-se que tem origem no cólon (8).

O cólon e reto, em conjunto, formam o intestino grosso, o qual faz parte do trato gastrointestinal. O cólon tem cerca de 1,5 metros e é composto por diferentes zonas (Figura 2.1) (42).

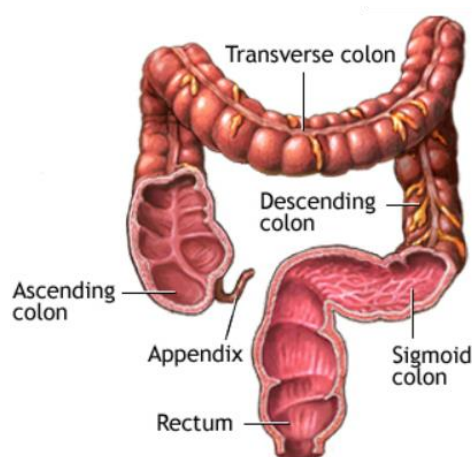


Figura 2.1- Anatomia do Intestino Grosso.

Adaptado de (43).

O cólon ascendente e o cólon transversal, correspondem ao cólon proximal (também chamado de lado direito do cólon), enquanto o cólon descendente e cólon sigmoide, correspondem ao cólon distal (também chamado de lado esquerdo do cólon). Esta distinção entre as zonas do cólon tem-se revelado relevante ao longo dos anos pois a evidência sugere que os tumores localizados na zona proximal têm características diferentes dos tumores localizados na zona distal. Estas diferenças residem ao nível das características genéticas do tumor e da microbiota, que em conjunto fazem com que as vias carcinogénicas sejam diferentes na zona distal e proximal (14,44).

Os tumores localizados no lado direito do cólon, são frequentemente associados ao fenótipo CIMP (Síndrome de Lynch), o que aumenta a incidência de tumores MSI neste lado do cólon. As proteínas NRAS, KRAS e BRAF também se distribuem de forma distinta entre os tumores do lado direito e lado esquerdo. Isto constitui um fator importante no resultado terapêutico dos doentes com CCR, e será abordado em maior detalhe ao longo da dissertação (45,46).

2.3. Microambiente tumoral – o papel do sistema imunitário

Embora os tumores sejam de modo geral classificados de acordo com o sistema TNM (tumor, nodo e metástase), existem evidências de que indivíduos diferentes, com o mesmo prognóstico, ou seja, que tenham a mesma classificação, podem apresentar resultados diferentes em termos de progressão da doença. Isto significa que é necessário compreender as vias metabólicas, perfil genético e resposta imune de cada indivíduo (47).

A progressão dos tumores colorretais depende das interações entre todas as células do microambiente tumoral (TME, do inglês, *tumor microenvironment*). O TME é um ambiente complexo constituído pelas células cancerígenas associadas a fibroblastos, células endoteliais e células infiltradas do sistema imunitário (11).

Cada vez mais, tem-se revelado importante o estudo das características de várias células, especialmente, as células que fazem parte da resposta imune adaptativa e inata pois os estados inflamatórios e a imunidade em geral afetam todas as fases de crescimento do tumor e o aparecimento de metástases (48).

O sistema imune inato é constituído por neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células supressoras derivadas da linhagem mielóide (MDSCs, do inglês,

myeloid-derived supressor cells). O sistema imune adaptativo é constituído por linfócitos B e *clusters* de diferenciação, nomeadamente linfócitos T CD8⁺ e CD4⁺. Existem ainda células *Natural Killer* (NK) e células $\gamma\delta$ T que atuam tanto na resposta imune inata como na adaptativa. Todas estas células interagem entre si através de sinais transmitidos por citocinas e quimiocinas (48,49).

Os linfócitos T citotóxicos CD8⁺ têm um papel muito ativo na resposta imune anti-tumoral e são capazes de induzir diretamente a apoptose das células tumorais, ao contrário das células T CD4⁺ que não atuam diretamente nas células tumorais (1).

As células CD4⁺ possuem funções igualmente importantes e podem ser classificadas em diversos subtipos: linfócitos T helper 1 (Th1), Th2, Th17 e células T-reguladoras (Tregs) (50).

Ambos os tipos de células controlam o crescimento do tumor (51) .

Embora a resposta por parte das células CD4⁺ e CD8⁺ esteja extensamente descrita na literatura, ainda não se sabe bem como é que estas interagem entre si e quais os mecanismos regulatórios por detrás da resposta anti-tumoral (51).

As células Th são fundamentais para gerar uma resposta imunitária, quer seja contra infeções quer seja contra as células tumorais. Estas atuam através da ativação de células efectoras por antígenios específicos e recrutamento de células da resposta inata (macrófagos, easinófilos e mastócitos). Em contexto oncológico, pensa-se que a ativação das células ocorre quando antígenios tumorais específicos chegam aos nódulos linfáticos, quer seja através da migração das células tumorais (metastização) ou através de células apresentadores de antígenios (APCs, do inglês, *antigens presenting cells*). Alguns tumores podem expressar o complexo major de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) de classe II e ativar as células Th por si só (52).

Após essa deteção, são gerados sinais secundários mediados por recetores, sendo que estes podem ser co-estimuladores ou inibidores. Ambos, têm um papel crucial na ativação e desenvolvimento de tolerância por parte das células T (53,54).

A evasão das células tumorais ao reconhecimento por parte do sistema imunitário é comum em diferentes tipos de tumores e está muito associada à inativação e exaustão das células T. Este fenómeno deve-se à ativação, por parte das células cancerígenas dos recetores co-inibitórios, também chamados de *checkpoints* imunológicos. Estes recetores,

são expressos na superfície das células T e os mais relevantes são o recetor de morte celular programada 1 (PD-1, do inglês, *programmed-death cell 1*) e o recetor do antigénio 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4, do inglês *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*) (55).

O PD-1 quando expresso, interage com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2, inibindo assim a ativação das células T e a produção de citocinas. No CCR, a ativação excessiva de algumas vias, como a via da proteína cinase ativada por mitogénios (MAPK, do inglês, *mitogen-activated protein kinase*) e PI3K leva a um aumento da atividade transcricional de alguns fatores que levam a uma maior expressão do PD-L1 nas células tumorais. Quanto mais PD-L1 houver, maior é a sua ligação ao PD-1 expresso nas células T CD8+. Isto faz com a expansão clonal dessas células termine o que promove a evasão por parte das células cancerígenas (56,57).

O CTLA-4 é constitutivamente expresso em células Treg, embora também possa estar expresso em outros subtipos de células T. Este recetor medeia a imunossupressão através da diminuição da sinalização no recetor co-estimulador CD28. Com a diminuição da sinalização mediada pelo CD28, o CTLA-4 diminui a ativação das células T perante a presença de antigénios tumorais (58).

2.4. Angiogénese

A angiogénese é um processo fisiológico através do qual novos vasos sanguíneos são formados a partir dos vasos pré-existentes e este processo é essencial para a iniciação, crescimento e metástase dos tumores. A regulação deste processo é complexa, sendo que vários fatores pró e anti-angiogénicos estão envolvidos, tais como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*), o recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR, do inglês, *fibroblast growth factor*), o fator de crescimento transformador beta (TGF- β , do inglês, *transforming growth factor beta*) e o fator de crescimento endotelial derivado de plaquetas (PDGF, do inglês, *platelet-derived endothelial cell growth factor*) (59).

O FGFR quando está ativado promove a proliferação e diferenciação das células tumorais e o PDGFR participa na estabilização das veias através do recrutamento e maturação de pericitos (60).

A família VEGF compreende cinco membros: VEGF-A, -B, -C, -D e o fator de crescimento placentário (PIGF, do inglês, *placental growth factor*), os quais possuem a capacidade de se ligar às células do endotélio através das tirosinas cinases dos recetores VEGF (VEGFR). Por sua vez, os recetores VEGF então divididos em três tipos, o VEGFR-1, -2 e -3 e ainda os co-recetores não tirosina cinase neuropilina-1 (NP-1) e NP-2 (61).

O VEGF-A, VEGF-B e PIGF são responsáveis principalmente pelo processo de angiogénese sendo que o VEGF-C e VEGF-D são responsáveis pelo processo de linfoangiogénese. O VEGF-A e VEGF-B ligam-se predominantemente ao VEGFR-1 e VEGFR-2, os quais são expressos maioritariamente nas células do endotélio vascular (62).

O VEGFR-1 tem a capacidade de regular a diferenciação e migração de células epiteliais e a sua expressão é regulada por fatores induzidos por hipóxia (63,64).

O VEGFR-2 interage predominantemente com o VEGF-A e aquando da sua ativação ocorre fosforilação de resíduos de tirosina e ativação de várias vias, incluindo a via RAS/RAF/MEK/ERK que promove o crescimento das células epiteliais e a via PI3K-AKT que suprime a apoptose das células (61,63).

Fazem também parte deste processo algumas moléculas de adesão como as caderinas e a β -catenina, que são ativadas através da via da PI3K e da MAPK. Estas interagem com o VEGFR-2 causando deterioração das junções intercelulares que mantêm a estabilidade dos vasos e afetam a reorganização do citoesqueleto do epitélio o que gera permeabilidade vascular. Por outro lado, a ativação da proteína cinase AKT leva à formação de óxido nítrico o que também contribui para o aumento da permeabilidade do tecido vascular (65).

Assim, o VEGFR-2 ativado, contribui para a proliferação, diferenciação e migração das células do epitélio bem como promove a resistência destas à apoptose. As vias de sinalização aqui mencionada encontram-se na Figura 2.2 (66).

Os níveis de VEGF e VEGFR são normalmente elevados em doentes com CCR, estando elevados em estadio precoces e ainda mais elevados em estadio metastáticos sendo que são um indicador de mau prognóstico (66).

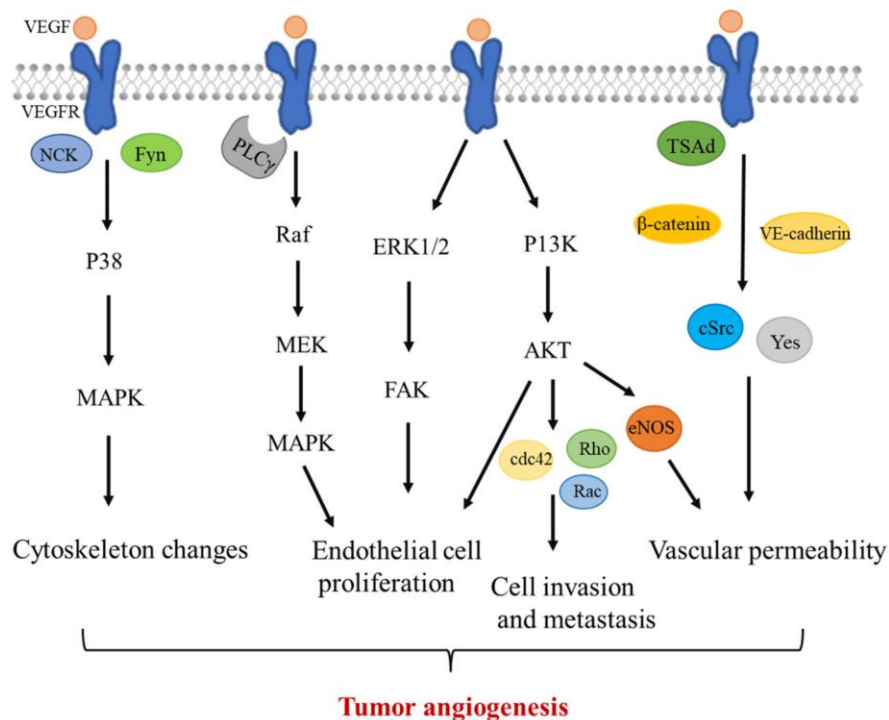


Figura 2.2- Vias envolvidas no processo de angiogênese.

Adaptado (67).

Os efeitos pró-angiogênicos da interação VEGF-VEGFR são importantes para a progressão do tumor e migração das células e em locais metastáticos para a neovascularização que serve de suporte à sobrevivência do tumor bem como ao seu crescimento. Isto faz com que a terapêutica anti-VEGF/VEGFR seja uma boa opção para impedir a progressão e metastização do CCR (68).

2.5. O EGFR e as proteínas KRAS e BRAF

O recetor do fator do crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor*) pertence à família do oncogene eritoblástico B (ErbB)/recetor do fator de crescimento epidérmico humano (HER) a qual compreende quatro subtipos: ErbB1 (EGFR-HER1), ErbB2 (Neu-HER2), ErbB3 (HER3) e ErbB4 (HER4) (69).

Em oposição ao EGFR (HER1) que pode ser ativado por vários ligandos promotores do crescimento (ampiregulinas, heregulinas e outros ligandos relacionado com o EGF), o HER2 não tem nenhum ligando direto conhecido e o HER3 não tem nenhum domínio de ativação de cinases. A transdução de sinal via estes recetores dá-se através de heterodimerização (HER1/HER2, HER2/HER3) ou heterodimerização

independente de ligando (HER2/HER2), em casos de sobre-expressão do HER2. Após a ativação, várias vias de sinalização intracelular são ativadas, incluindo as vias RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT e Cinase de Janus (JAK, do inglês, *Janus kinase*)/Transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT3, do inglês, *Signal Transducer and Activator of Transcription*) regulando assim o crescimento, sobrevivência e migração das células (70,71).

Os 3 genes humanos RAS (KRAS, NRAS e HRAS), são os oncogenes mais frequentemente mutados sendo que a mutação KRAS ocorre em 45% dos doentes com CCR (72).

Em particular, a proteína KRAS, é uma GTPase cuja função principal é ativar a via EGFR-MAPK, através da hidrólise das moléculas de trifosfato de guanósina (GTP, do inglês, *guanosine triphosphate*). Quando esta proteína se encontra ligada ao GTP está ativa e quando se encontra ligada difosfato de guanósina (GDP, do inglês, *guanosine diphosphate*) está inativa. Este processo é catalisado pelas proteínas ativadoras de GTPase (GAPs, do inglês, *GTPase activating proteins*). Este processo altera-se quando o gene KRAS está mutado. Esta mutação altera a atividade GTPase intrínseca do KRAS e impede que as GAP mediem a hidrólise de GTP por parte do KRAS. Assim, a proteína KRAS acumula-se na forma ligada ao GTP (ativa), gerando um estado de ativação constitutivo das vias de proliferação celular o que promove a tumorigênese (73,74). Por estas razões, a terapêutica anti-EGFR não é eficaz nos doentes que expressem a proteína KRAS mutada.

Existem outros fármacos, tais como o Regorafenib e Encorafenib, que inibem diversos componentes das vias mencionadas. Estas moléculas, só são eficazes em tumores que expressam a proteína cinase BRAF alelo selvagem (*WT*, do inglês, *wildtype*) e podem ser usados em combinação com os mAbs anti-EGFR (75,76) .

Tal como no caso da proteína KRAS, as mutações na proteína BRAF levam a uma ativação constitutiva da mesma e conseqüentemente da sinalização MAPK/ERK. Isto resulta em aumento da proliferação e sobrevivência das células tumorais. A mutação mais comum do gene que codifica para a proteína BRAF é a substituição de uma valina por um ácido glutâmico na posição 600 (BRAF V600E). Esta mutação está presente em cerca de 8% dos tumores colorretais e este sub-grupo de doentes apresenta um pior prognóstico

relativamente aos doentes BRAF WT. A relação entre o EGFR e as diferentes vias que mencionadas encontra-se na Figura 2.3 (77).

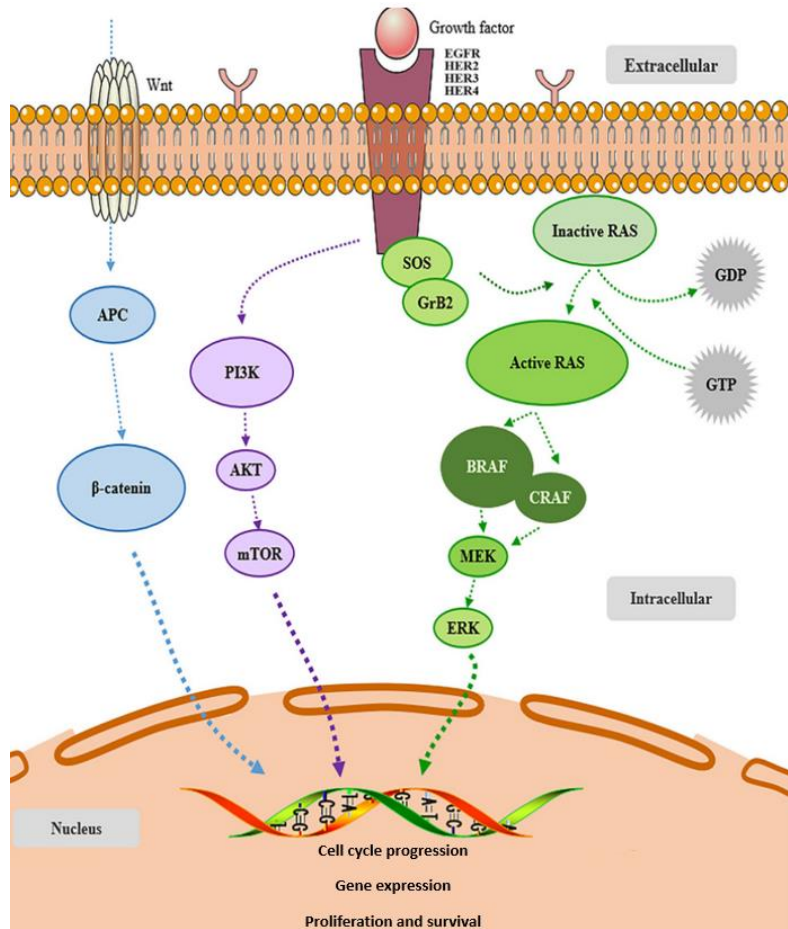


Figura 2.3- Vias desencadeadas pela ligação do EGFR aos seus ligandos.

Adaptado de (78).

2.6. Sistemas de classificação do tumor

2.6.1. Classificação Tumor-Nodo-Metástase

Após o diagnóstico de CCR é fundamental que seja feita uma análise do estadiamento do tumor, tanto clínica como patológica, de modo a determinar a sua localização e a extensão o que por sua vez irá influenciar o prognóstico e a escolha da terapêutica. O sistema TNM, é o sistema *standard* para definir o prognóstico dos novos doentes com CCR (79).

Este sistema tem conta a localização do tumor em termos de invasão de tecidos (TX-T4), a presença de metástases em nódulos linfáticos (NX-N3) e a presença de

metástases distantes (MX-M1). A letra “X” significa que uma dada característica do tumor não pode ser avaliada, por exemplo TX, significa que o local do tumor primário é desconhecido ou não pode ser avaliada por alguma razão. A classificação TNM para o CCR encontra-se explicada de forma simples no Quadro 2.1 (43,80).

Quadro 2.1- Classificação TNM do Cancro do Cólon e Reto.

Adaptado de (43).

Estadio	Descrição
0	Existem células anormais na camada mais interna do cólon/reto, as quais podem tornar-se cancerígenas e atingir camadas mais profundas da parede do cólon. Também chamado de carcinoma in situ.
Tis (In situ), N0, M0	
I	O tumor já atingiu a submucosa. Não existem evidências do tumor nos nódulos linfáticos próximos ou em áreas fora do cólon/reto.
T1-T2, N0, M0	
II	O tumor já atingiu ou ultrapassou a <i>muscularis propria</i> . Não existem evidências do tumor nos linfonodos próximos ou em áreas fora do cólon/reto.
T2-T4, N0, M0	
III	O tumor já atingiu a camada subserosa, os linfonodos próximos e podem existir depósitos tumorais (pequenos tumores no tecido adiposo circundante ao cólon/reto).
T1-T4, N1-N3, M0	
IV	O tumor já atingiu todas as camadas do cólon e já houve invasão do peritoneu visceral e estruturas adjacentes. Existem células tumorais em zonas distantes como o fígado e/ou pulmões.
T1-T4, N1-N3, M1	

Para facilitar a compreensão do Quadro 2.1, na Figura 2.4, encontram-se as diferentes camadas da parede do cólon.

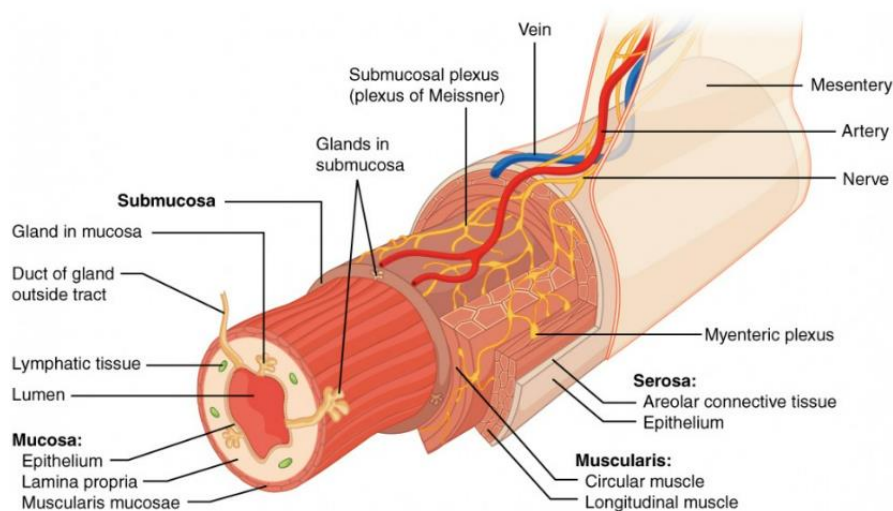


Figura 2.4- Representação das diferentes camadas do cólon.

Adaptado de (81).

2.6.2. Immunoscore

Como referido anteriormente, o CCR é uma doença complexa a vários níveis, e por isso, o sistema TNM por si só não é suficiente para caracterizar estes tumores.

Por isso, foi desenvolvido o Immunoscore, o qual representa um sistema de classificação de tumores do cólon e reto com base na quantificação e localização dos linfócitos CD3+ e CD8+. Estas células podem estar localizadas no centro do tumor onde interagem diretamente com as células cancerígenas e/ou na margem invasiva (47).

Os valores deste sistema variam entre I0 e I4, sendo que “I” é relativo a “Immunoscore”. Um score de I0 significa que existe baixa densidade de células CD3+ e CD8+ e este cenário está associado a um pior prognóstico e maior risco de recidivas. Um score de I4 significa que existe uma elevada densidade destes linfócitos e por sua vez está associado a um melhor prognóstico (82).

2.6.3. Consensus Molecular Subtype

A importância do microambiente tumoral também tem sido evidenciada através de um nova classificação do CCR, o Consensus Molecular Subtype (CMS) que permite uma melhor compreensão da heterogeneidade molecular do CCR através da análise do perfil genético de cada doente o que poderá ser usado como ferramenta para o desenvolvimento de novas terapêuticas imunológicas em subtipos específicos (83).

Os 4 subtipos estabelecidos são: CMS1, CMS2, CMS3 e CMS4 (84).

O subtipo CMS1 (MSI, CIMP+) representa os tipos de tumores hipermutados (14% de todos os casos de CCR) e com microssatélites instáveis que são altamente imunogênicos, possuem infiltração de células imunes e respondem à terapêutica com inibidores dos *checkpoints* imunológicos (85).

O subtipo CMS2, também chamado de canônico (37% de todos os casos de CCR) inclui os tumores com instabilidade cromossomal (CIN, do inglês, *chromosomal instability*) que possuem marcadores diferenciadores do epitélio juntamente com sobre-regulação das vias de sinalização do WNT e do proto-oncogene MYC e baixa infiltração de células imunes (85).

O subtipo CMS3 ou metabólico (13% de todos os casos de CCR) inclui os tumores com mutações frequentes do gene KRAS bem como alguns tumores MSI e caracteriza-se por elevada desregulação metabólica de várias vias, baixa infiltração de células imune e presença de PD-1 e células Th17 (85).

O subtipo CMS4 (MSS, CIN e CIMP-) ou “mesenquimal” representa os tumores com pior prognóstico e que são caracterizados por uma transição epitélio-mesênquima associada a remodelação da matriz, intensa sinalização do TGF- β e angiogênese (85).

É essencial que exista um sistema de classificação para o CCR que permita definir o prognóstico do doente e qual será a terapêutica mais adequada, sendo que para tal, é necessário compreender as interações entre as células imunes e as características das mesmas visto que estas são responsáveis pela evolução do tumor. Isto permitirá encontrar novos fármacos com mecanismos de ação mais eficazes e capazes de superar a possível resistência por parte do organismo (1).

3. Anticorpos Monoclonais

3.1. Estrutura

Os anticorpos monoclonais (mAbs, do inglês, *monoclonal antibodies*) surgiram em 1975 quando Köhler e Milstein apresentaram pela primeira vez a tecnologia de hibridomas (86). Desde aí, o desenvolvimento de mAbs tem sido um dos “hotspots” da

investigação, inclusive a nível do tratamento de tumores sólidos, como o cancro colorretal, e tumores hematológicos (87).

Estas moléculas são um dos melhores exemplos de como os avanços nas áreas da imunologia, biologia molecular e bioquímica permitem o desenvolvimento de terapêuticas personalizadas (88).

Os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas (Igs), são moléculas e, ou uma combinação de moléculas que se agrupam em cinco classes: IgG, IgA, IgD, IgE e IgM. De acordo com a classe, as imunoglobulinas variam na sua estrutura, peso molecular e funções. A sua representação gráfica típica é em forma de “Y” (87).

De todas estas moléculas, as IgGs são a base para a produção dos anticorpos monoclonais e dividem-se em quatro subtipos: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. As IgGs, especialmente as IgG1, reúnem características únicas para a produção de mAbs, tais como: elevada concentração plasmática, tempos de semivida mais longos, estrutura monomérica que permite uma difusão mais eficaz nos tecidos e elevada capacidade de induzir funções efetoras, através da ligação ao recetor Fc. Estas funções efetoras podem ser: citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC, do inglês *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP, do inglês *antibody-dependent cellular phagocytosis*) e citotoxicidade dependente do complemento (CDC, do inglês *complement dependent cytotoxicity*) (89).

De modo entender as propriedades das IgGs, que as tornam tão interessantes ao nível da produção dos mAbs, é importante conhecer a sua estrutura.

Estas imunoglobulinas são constituídas por quatro cadeias peptídicas: duas cadeias pesadas (identificadas pela letra “H” do inglês *heavy*) e duas cadeias leves, (identificadas pela letra “L”, do inglês *light*) as quais estão unidas entre si por pontes dissulfureto (S-S). A sequência inicial de aminoácidos de cada umas das cadeias, leves e pesadas, formam a região variável (VH e VL) a qual é responsável pelo reconhecimento do antigénio. Por sua vez, cada domínio variável contém três sequências peptídicas hipervariáveis (HV1, HV2 e HV3) também conhecidas como regiões determinantes de complementaridade (CDR, do inglês, *complementarity-determining regions*) as quais têm a capacidade de se ligar ao antigénio. Em adição, a sequência restante de ambas as

que os mAbs se liguem especificamente ao seu alvo terapêutico, diminuindo assim os danos colaterais (91).

O conceito de mAbs como agentes terapêuticos, baseia-se no funcionamento do sistema imunitário, especialmente da imunidade humoral, na qual há produção de anticorpos com elevada especificidade para um antígeno (88).

3.2. Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais

No contexto oncológico, a eliminação do tumor pelos mAbs, pode ser alcançada através da inibição de funções essenciais, tais como a dimerização, ativação de cinases e vias de sinalização. A disrupção destes processos pode levar à diminuição do tumor e eventualmente à apoptose das células cancerígenas. Estas estratégias são aplicadas ao nível do EGFR e VEGF, no tratamento do CCR (91).

Outra estratégia é a eliminação das células tumorais através da modulação das funções do sistema imunitário. Esta modulação, como anteriormente referido, engloba diferentes mecanismos de ação, tais como ADCP, CDC e ADCC. O facto de um mAb conseguir ou não exercer estes mecanismos de ação depende do tipo de IgG que está na base da sua produção. Os mAbs derivados de IgG1 e IgG3 conseguem desencadear ADCC e CDC, enquanto os derivados de IgG2 e IgG4 não (91,92).

Tal como mencionado anteriormente nesta dissertação, existem ainda mAbs que são capazes de inibir os *checkpoint* imunológicos. A área da imunoterapia é uma área em grande desenvolvimento sendo que existem outras terapêuticas para além do bloqueio dos *checkpoints* imunológicos, que fazem parte desta, tais como a terapia com células T do recetor do antígeno quimérico (CAR-T, do inglês, *chimeric antigen receptor-T*). Este tópico será abordado em maior detalhe mais à frente nesta dissertação (93).

Existem outras abordagens, a nível dos mAbs, tais como: conjugados anticorpo-fármaco, radioimunoterapia, administração de imunotoxinas, partículas de *small interfering RNA* (siRNA) e mAbs biespecíficos (94).

A maioria dos mAbs exercem simultaneamente diferentes mecanismos de ação. Os diferentes mecanismos de ação/abordagens dos mAbs estão ilustrados na Figura 3.2 (87).

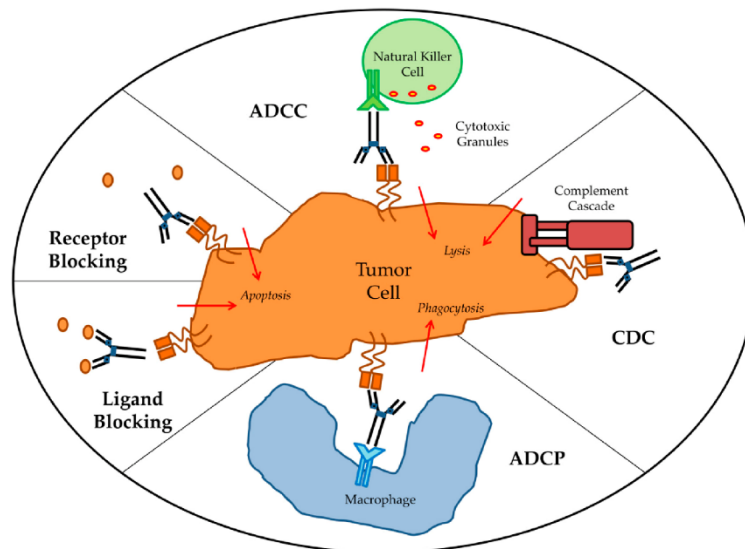


Figura 3.2- Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais.

Adaptado de (92).

3.2.1. Modulação direta do antígeno alvo

A modulação direta do antígeno alvo inclui o bloqueio e/ou neutralização do antígeno alvo. Nesta situação, o anticorpo, através das suas regiões variáveis reconhece o antígeno e exerce a sua ação. Alguns exemplos desta estratégia são as terapêuticas contra o fator de necrose tumoral α (TNF- α , do inglês, *tumor necrosis factor*), anti-IgE e anti-CD11a (87).

3.2.2. Citotoxicidade dependente do complemento

O sistema do complemento, faz parte da resposta imune inata. Este é composto por diversas enzimas que em conjunto formam uma cascata, sendo que cada uma das enzimas funciona como catalisador da próxima. Quando um anticorpo monoclonal tem a capacidade de interagir com proteínas do complemento, este atua por CDC (87).

O processo inicia-se quando se dá a ligação do fragmento Fc do mAb à proteína do complemento, C1q. Após a ligação, a proteína C1q sofre alteração conformacional e forma-se um complexo ativado que ativa a cascata enzimática, que compreende as proteínas C2-C9. O passo final da ativação desta cascata é a formação do complexo de ataque da membrana (MAC, do inglês *membrane attack complex*), o qual se integra na membrana da célula alvo causando perturbações osmóticas com lise celular (87).

3.2.3. Citotoxicidade celular dependente do anticorpo

O mecanismo de ADCC ocorre quando uma célula do sistema imunitário lisa uma célula alvo, que foi previamente identificada por um anticorpo específico. Em condições patológicas, este mecanismo é usado pelo organismo para limitar as infeções. Esta estratégia do sistema imunitário, é mediada por células NK, macrófagos, monócitos e em alguns casos por eosinófilos. Este tipo de citotoxicidade, faz parte da resposta imune adaptativa, visto que é dependente de anticorpos. Os anticorpos, rodeiam as células alvo e o seu fragmento Fc é depois reconhecido pelo recetor Fc presente nas células do sistema imunitário. Após esta interação, as células NK libertam citocinas, como o interferão gama (IFN- γ , do inglês *Interferon-gama*) e porfirinas que irão causar a apoptose da célula (87).

3.2.4. Fagocitose celular dependente do anticorpo

O mecanismo ADCP dá-se quando o fragmento Fc interage com os seus recetores à superfície dos macrófagos, que por sua vez estão ligados à célula alvo, a qual pode ser uma célula tumoral. Após esta interação, os macrófagos marcam a célula alvo para destruição (opsonização) (92).

3.2.5. Apoptose

Os mAbs também podem induzir diretamente a apoptose das células. Isto ocorre quando o anticorpo reconhece o antigénio alvo e provoca uma série de alterações na cascata das caspases. O processo culmina com apoptose e entrada em morte celular programada, o que inclui: degradação do DNA nuclear, condensação e degeneração do núcleo e fagocitose do lisado (87).

4. Tratamento do Cancro Colorretal

4.1. Protocolos de quimioterapia clássicos

Aquando da realização de colonoscopias, podem serem encontrados pólipos no cólon e/ou reto, sendo que muitas vezes é possível removê-los através de polipectomia. Caso seja encontrado algum pólipo ou lesão sugestiva de CCR é necessário realizar uma biópsia ao tecido. Caso se trate de um caso de CCR é necessário definir o estadio e a partir daí o tratamento (95).

A cirurgia é o tratamento *standard* para os doentes com CCR não metastizado, visto que o objetivo primário é remoção completa do tumor. Em casos mais avançados, mas não metastáticos, pode ser necessário recorrer a terapêutica neoadjuvante. Esta intervenção permite que haja uma diminuição do tumor que facilita a ressecção do mesmo (96,97).

Em casos de CCR metastático (CCRm), o plano terapêutico depende da possibilidade de ressecar ou não as metástases. Quando é possível ressecar as metástases, o objetivo principal antes da cirurgia, é controlar o crescimento do tumor e disseminação das células cancerígenas. O tratamento farmacológico passa pela realização de ciclos de quimioterapia em associação com os anticorpos monoclonais (98). Os protocolos de quimioterapia clássicos usados no tratamento do CCR encontram-se no Quadro 4.1.

Quadro 4.1: Protocolos de quimioterapia utilizados no tratamento do CCR metastático e não metastático.

Adaptado de (43,80).

Regime terapêutico	Fármacos
FOLFOX	FOL = Folinato de cálcio F= Fluorouracilo OX= Oxaliplatina
CAPEOX	CAPE= Capecitabina OX= Oxaliplatina
FOLFIRI	FOL = Folinato de cálcio F= Fluorouracilo IRI= Irinotecano
FOLFIRINOX	FOL = Folinato de cálcio F= Fluorouracilo IRI= Irinotecano OX= Oxaliplatina
5-FU/LV	FOL = Folinato de cálcio F= Fluorouracilo

Quando não é possível ressecar as metástases, inicia-se a terapêutica paliativa. Para estes doentes, o tratamento farmacológico é semelhante ao dos doentes com doença ressecável: quimioterapia em combinação com um anticorpo monoclonal, sendo que para estes casos o Bevacizumab é a primeira escolha, mas é necessário ter sempre em conta as características individuais dos tumores (98).

Antes de iniciar qualquer terapêutica para o CCR, especialmente medicamentos biológicos, é essencial que sejam definidos os estados MMR/MSI (para casos metastáticos e não metastáticos), KRAS e NRAS, BRAF e amplificação do HER2 (casos metastáticos), visto que estes podem ajudar a decidir qual o tratamento mais adequado para cada doente (95).

Como o tratamento com antineoplásicos é bastante agressivo, tanto para as células tumorais como para as células saudáveis, devido à falta de especificidade destes agentes, é necessário que seja feito em ciclos, de modo que o organismo tenha tempo de recuperar, sendo que a duração dos ciclos depende dos regimes selecionado e do estado da patologia. Como é de prever, estes fármacos antineoplásicos possuem diferentes características e efeitos adversos (95).

4.1.1. Fluorouracilo e Capecitabina

O Fluorouracilo, também conhecido como 5-FU, é um antineoplásico que faz parte do grupo dos antimetabolitos e que tem como mecanismo de ação a inibição do metabolismo dos nucleósidos interferindo assim com a síntese de DNA e com menor extensão de ácido ribonucleico (RNA, do inglês, *ribonucleic acid*). Isto afeta as células que se dividem rapidamente, como as células cancerígenas, e eventualmente leva à sua apoptose. O Fluorouracilo, no organismo, é convertido em 3 metabolitos: 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP), 5-fluorouridina-5' trifosfato (FUTP) e 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato (FdUTP), sendo que o FdUMP tem a capacidade de inibir a timidilato sintetase, a qual é essencial para a síntese de DNA, e o FUTP e FdUTP têm a capacidade de se introduzirem na cadeia de DNA provocando a sua rutura (99).

Este fármaco pode ser administrado por bólus ou pode ser perfundido durante um período definido, sendo que existe outra molécula, a Capecitabina, que é um pró-fármaco do Fluorouracilo (99).

A Capecitabina, é administrada por via oral o que apresenta vantagens em termos de comodidade para o doente, visto que pode substituir uma perfusão prolongada ou continuada de Fluorouracilo. Os principais efeitos adversos do Fluorouracilo são mielosupressão, especialmente em regimes mais intensos, estomatite e diarreia, sendo que com a continuação do tratamento a síndrome palmo-plantar pode ocorrer (100).

A síndrome palmo-plantar, também conhecida como eritrodisestesia palmo-plantar caracteriza-se por rubor, inchaço e dores nas palmas das mãos ou dos pés, ou ambos. Os efeitos adversos mais comuns são dependentes da dose e são reversíveis sendo que pode ser necessário fazer pausas no tratamento, reduzir doses ou até mesmo descontinuar o mesmo (100).

Tanto o Fluorouracilo, como a Capecitabina, requerem ajuste de dose quando se trata de pacientes com insuficiência renal ou hepática (99,100).

O Fluorouracilo é, normalmente, administrado em combinação com o folinato de cálcio com o objetivo de aumentar a eficácia da terapêutica. O folinato de cálcio é administrado por perfusão, à *priori* ou concomitantemente com o Fluorouracilo. Este potencia a interação entre o Fluorouracilo e a timidilato sintetase o que por sua vez, embora aumente a toxicidade da terapêutica, permite obter melhores taxas de resposta em casos de CCR avançados (8).

Um ponto a ter em atenção aquando do tratamento com fluoropirimidinas é a ocorrência de sobredosagem ou sobre-exposição, a qual é rara, mas constitui uma emergência médica (101).

Existem vários fatores que podem contribuir para o risco de sobredosagem tais como problemas de funcionamento dos infusores elastoméricos (perfusão contínua de 5-FU por um período de 46h), erros aquando do cálculo da dose, uso concomitante de fármacos que inibam o metabolismo do 5-FU e deficiência na dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (102).

A sobredosagem por fluoropirimidinas manifesta-se através do aparecimento de mucosites, diarreia ou citopenias. E em casos mais graves, manifesta-se através de neurotoxicidade com a ocorrência de alteração do estado mental, encefalopatia e coma e cardiotoxicidade com a ocorrência de arritmias e possível paragem cardíaca (103).

É fundamental agir rapidamente nestes casos visto que pode ocorrer um desfecho fatal. Caso haja intoxicação por fluoropirimidinas deve administrar-se uma solução oral de triacetato de uridina. O triacetato de uridina é um análogo das pirimidinas e um pró-fármaco da uridina aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia do Medicamentos (EMA, do inglês, *European Medicines Agency*), que ainda

não está comercializado em Portugal. Após transformação no metabolito ativo, esta substância tem a capacidade de inibir competitivamente o 5-FU (101).

Este antídoto deve ser iniciado até um máximo de 96h após a administração de 5-FU ou Capecitabina ou de aparecimento dos sintomas e a dose recomendada para adultos é de 10g PO (*per os*) a cada 6 horas até perfazer um total de 20 doses. É aconselhado o uso de um antagonista do recetor 3 da 5-Hidroxitriptamina (5-HT₃) à *priori* da administração do triacetato de uridina para garantir que o doente não tenha vômitos (104).

Em países em que o triacetato de uridina não está disponível, como é o caso de Portugal, é recomendado que o doente seja seguido em contexto de internamento para controlo dos sintomas da intoxicação, através da administração de antieméticos, antibióticos e fármacos para tratamento da mielosupressão (103).

4.1.2. Oxaliplatina

A Oxaliplatina é um fármaco antineoplásico derivado da platina e que apresenta um vasto espectro de atividade citotóxica *in vitro* e de atividade anti-tumoral *in vivo*, incluindo em modelos de CCR humano. Embora o seu mecanismo de ação não seja completamente claro, os estudos demonstram que os derivados aquosos que se formam após a biotransformação da Oxaliplatina, interagem com o DNA de forma a criar ligações inter e intracadeias que por sua vez levam a perturbações na síntese de DNA exercendo assim efeitos anti-tumorais e citotóxicos (105).

Como a associação Oxaliplatina e 5-FU apresentam ação citotóxica sinérgica, esta constitui um dos regimes terapêuticos mais usados para o tratamento do CCR (FOLFOX), embora possa ser associada a outros fármacos (FOLFIRINOX, CAPEOX) (8).

Os principais efeitos adversos associados à Oxaliplatina são distúrbios gastrointestinais (diarreia, náuseas e vômitos), distúrbios hematológicos (neutropenia e trombocitopenia) e neurológicos (neuropatia sensorial periférica aguda). A neuropatia sensorial periférica ocorre em cerca de 95% dos doentes e manifesta-se por disestesia e/ou parestesia das extremidades e em muitos casos é desencadeada pela exposição ao frio. A Oxaliplatina não pode ser administrada a doentes com insuficiência renal grave e nos com doença ligeira a moderada a dose deve ser reduzida (105).

4.1.3. Irinotecano

O Irinotecano, é um pró-fármaco antineoplásico inibidor da topoisomerase I, derivado da camptotecina que atua nas fases S e G2 do ciclo celular. A topoisomerase I é uma proteína nuclear que tem como função ligar-se à dupla cadeia de DNA e aliviar a tensão gerada pela torção da mesma, através de pequenas rupturas reversíveis das cadeias (106).

O Irinotecano, dá origem ao seu metabolito ativo, o SN-38, o qual se liga especificamente à topoisomerase I e impede que as quebras nas cadeias sejam reparadas. Os estudos sugerem que a citotoxicidade do fármaco advém dos danos provocados à dupla cadeia de DNA aquando da interação entre as enzimas de replicação e o complexo ternário composto pela topoisomerase I, o DNA e o Irinotecano ou SN-38 (107).

Os efeitos adversos que resultam da administração de Irinotecano são causados maioritariamente pelo metabolito ativo SN-38, sendo que os mais comuns são neutropenia, diarreia, náuseas e alopecia (108).

4.1.4. Outros fármacos administrados

Para diminuir a gravidade dos efeitos adversos da quimioterapia, podem ser administrados alguns fármacos concomitantemente.

O Ondansetrom é um antagonista, altamente seletivo, do recetor 5-HT₃. É usado no controlo das náuseas e vômitos. Os agentes quimioterapêuticos podem provocar a libertação de 5-HT no intestino delgado, iniciando assim o reflexo do vômito, através de ativação dos recetores 5-HT₃ da via aferente vagal. A posologia recomendada é 8 mg administradas 1 a 2 horas antes do início do tratamento, seguidos de 8 mg, de 12 em 12 horas por um máximo de 5 dias (109).

A Dexametasona é um corticosteroide e é usada como tratamento paliativo nas doenças neoplásicas, a nível da prevenção das náuseas e vômitos. A posologia habitual é de 12 mg no primeiro dia do ciclo, seguidas de 8 mg duas vezes ao dia até o quarto dia do ciclo (110).

O Aprepitant e o Fosaprepitant (pró-fármaco do Aprepitant) são antagonistas dos recetores da substância P/neuroquinina 1 (NK₁, do inglês, *neurokinin-1*), no centro do vômito. Estes são usados no controlo das náuseas e vômitos associados à quimioterapia.

A dose recomendada é de 150 mg, administradas no primeiro dia do ciclo. Estes fármacos devem ser administrados em associação com o Ondansetrom e Dexametasona (111,112).

O Filgrastim e o Pegfilgrastim são estimuladores das colónias de granulócitos humanos e são usados para reduzir a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril em doentes oncológicos. São normalmente usados após cada ciclo de quimioterapia. A posologia recomendada de Filgrastim é de 0.5 UM/kg/dia até recuperação dos valores de neutrófilos. A dose recomendada de Pegfilgrastim é de 6 mg no primeiro dia de cada ciclo (113,114).

4.1.5. Particularidades do regime FOLFOX.

Este tópico tem como objetivo clarificar os diferentes tipos de regime FOLFOX, que irão aparecer ao longo da dissertação.

Inicialmente, era usada a associação 5-FU/ folinato de cálcio durante um período de 6 meses. A este regime foi adicionada a Oxaliplatina, a qual permitiu um aumento de 7.5% na progressão livre de doença (a 5 anos) (115).

O regime FOLFOX surgiu quando foi integrado na combinação anterior o bólus de 5-FU. Relativamente ao regime FOLFOX, este pode ter nuances nas doses de alguns dos fármacos, sendo que existem os regimes FOLFOX4, FOLFOX6, FOLFOX7 e FLOX (116).

O regime FOLFOX4, foi muito usado nos ensaios clínicos iniciais que comprovaram a eficácia do mesmo, mas, atualmente, são usados os regimes FOLFOX4 e FOLFOX6 modificados e FOLFOX-7, os quais são igualmente eficientes, mas permitem que o doente não fique internado para a administração do 5-FU. O 5-FU é perfundido durante um período de 46-48h, através de um infusor elastomérico, que o doente leva para o seu domicílio, e que está ligado a um “*Port-a-Cath*” (117).

A principal diferença entre os regimes FOLFOX4, FOLFOX4 modificado e FOLFOX6 modificado é a dose de 5-FU e de folinato de cálcio (118):

- FOLFOX-4: 85 mg/m² Oxaliplatina e 200 mg/m² folinato de cálcio no 1º dia do ciclo + bólus de 400 mg de 5-FU e perfusão contínua (22h) de 5-FU 600 mg/m² no 1º e 2º dias do ciclo;

- FOLFOX-4 modificado: 85 mg/m² Oxaliplatina e 200 mg/m² folinato de cálcio e bólus de 400 mg de 5-FU no 1º dia do ciclo + perfusão contínua (46h) de 5-FU 1600 mg/m²;
- FOLFOX-6 modificado: 85 mg/m² Oxaliplatina e 400 mg/m² folinato de cálcio e bólus de 400 mg de 5-FU no 1º dia do ciclo + perfusão contínua (46h) de 5-FU 2400 mg/m².

No que diz respeito à dose do folinato de cálcio, esta varia na literatura, sendo que existe evidência que doses entre 20 e 400 mg/m² apresentam resultados semelhantes em termos de sobrevivência global e progressão livre de doença (119).

Nos quadros que serão apresentados ao longo da dissertação, as doses estão de acordo com a *guideline* mais recente do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para o tratamento do CCR (95).

4.2. Vantagens dos Anticorpos Monoclonais no Tratamento do CCR

Embora a taxa de mortalidade por CCR tenha diminuído ao longo dos anos, devido ao desenvolvimento e implementação de métodos de rastreio, o prognóstico desta doença nunca foi satisfatório, especialmente nos casos metastáticos. A taxa de sobrevivência após 5 anos do diagnóstico é de 64% para os doentes sem lesões metastáticas e de apenas 12% para doentes com metástases (120).

Aproximadamente 25% dos doentes com CCR são diagnosticados quando a patologia já se encontra num estadio avançado com presença de metástases. Por outro lado, 50% a 60% dos indivíduos que tiveram CCR não metastático e que foram tratados, voltam a ter a patologia e normalmente desenvolvem metástases. Isto dificulta o alcance da cura e contribui para o aumento da taxa de mortalidade por CCR (121,122).

O tratamento com 5-Fluorouracilo, normalmente em associação com outros antineoplásicos, como a Oxaliplatina e/ou Irinotecano, é desde há muito tempo o tratamento *standard* do CCR em estadio avançado ou metastático. No entanto, estas associações levam a uma sobrevivência média (OS, do inglês, *overall survival*) de apenas 11 meses (123–125).

Os agentes antineoplásicos estão associados a toxicidade sistêmica, taxas de resposta insatisfatórias, resistências adquiridas ao tratamento e baixa especificidade para as células tumorais (68).

Atualmente, estes protocolos de quimioterapia são usados em associação com os mAbs, como tratamento *standard* do CCR em estadió avançado ou metastático (98). Os mAbs, são geralmente bem tolerados pois são moléculas com elevada especificidade para o alvo terapêutico, o que também permite que haja menor exposição dos órgãos não-alvo ao tratamento. (87).

O uso de agentes biológicos, em combinação com os regimes clássicos de quimioterapia, permite um aumento das taxas de ressecção, do tempo de sobrevivência livre de progressão (PFS) e da sobrevivência média (OS). A adição de agentes anti-EGFR ou anti-VEGF aos protocolos de quimioterapia, permite que seja possível alcançar uma OS de 29-36 meses (126,127).

4.3. Os anticorpos monoclonais usados no tratamento do CCR

4.3.1. Inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular

4.3.1.1. Bevacizumab

4.3.1.1.1. Estrutura e características farmacológicas

O Bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de IgG, produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO, do inglês, *chinese hamster ovary*) por tecnologia de DNA recombinante Este mAb é constituído por uma IgG1 humana normal (93%), sendo que os resíduos que se ligam ao VEGF são derivados de um anticorpo murino neutralizante (7%) (128).

O seu mecanismo de ação passa pela ligação ao VEGF, o qual é o principal fator envolvido na angiogénese, inibindo assim a ligação do VEGF aos seus recetores, VEGFR-1 e VEGFR-2, na superfície das células endoteliais. Consequentemente dá-se uma neutralização biológica do VEGF, o que leva à regressão da vascularização do tumor, normalização da vasculatura remanescente do tumor e inibição da formação de novos vasos o que impede o crescimento tumoral (128).

Isto é importante, pois no CCR, a densidade das microveias está associada à progressão dos adenomas em carcinomas e ao potencial metastático o que por sua vez indica um mau prognóstico (129).

Este medicamento biológico deve ser administrado através de perfusão intravenosa (IV) sendo que a dose a administrar é de 5mg/kg ou 10 mg/kg de peso corporal (uma vez a cada duas semanas) ou de 7,5 mg/kg ou 15mg/kg de peso corporal (uma vez a cada três semanas). A terapêutica deve ser continuada até haver progressão da doença subjacente ou até ser atingido um nível de toxicidade inaceitável (128).

Aquando da primeira administração, o fármaco deve ser administrado durante 90 minutos e caso a primeira perfusão seja bem tolerada, a segunda perfusão deve ser feita em 60 minutos e as próximas em 30 minutos. Caso haja reação adversa, a dose não deve ser reduzida, quando muito o tratamento deve ser temporariamente suspenso ou permanentemente descontinuado (128).

A associação do Bevacizumab a regimes contendo Oxaliplatina pode levar a um aumento da incidência de neutropenia grave, neutropenia febril ou infeções (128).

4.3.1.2. Aflibercept

4.3.1.2.1. Estrutura e características farmacológicas

Até à data, apenas o Bevacizumab foi aprovado como terapêutica anti-VEGF de primeira e segunda linha, do CCRm. Outros agentes emergentes, têm sido aprovados como tratamento de segunda linha, como é o caso do Aflibercept. Embora não seja um mAb completo, trata-se de um fragmento de mAb, que beneficia das características efectoras do fragmento Fc (68,87).

O Aflibercept, também conhecido como VEGF Trap, é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções de domínios extracelulares dos VEGFR-1 e VEGFR-2 humanos fundidas com a porção Fc da IgG1 humana. Este é produzido em células CHO por tecnologia de DNA recombinante. O seu mecanismo de ação passa por mimetizar o recetor solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PlGF com uma afinidade mais elevada que os seus recetores endógenos, o VEGFR-1 e VEGFR-2, o que faz com que consiga inibir a ligação e ativação destes mesmos recetores (130) (131).

O Aflibercept bloqueia a ativação dos recetores VEGFR e a proliferação das células endoteliais o que por sua vez leva à inibição do crescimento de novos vasos que fornecem nutrientes e oxigénio aos tumores (131).

Este medicamento biológico é administrado a cada 2 semanas (4mg/kg de peso corporal), através de perfusão IV, durante uma hora, em associação com o protocolo quimioterapêutico FOLFIRI (131).

4.3.1.3.Ramucirumab

4.3.1.3.1. Estrutura e características farmacológicas

O Ramucirumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, derivado de IgG1, produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de murino NS0. Este liga-se com elevada afinidade ao domínio extracelular do VEGFR-2. Assim, inibe a ativação promovida pelos ligandos do VEGFR-2, bem como os seus componentes de sinalização a jusante, incluindo a ativação das isoformas p44/p42 da MAPK, levando à neutralização da proliferação e migração induzidas por ligandos das células endoteliais (132).

Contrariamente a outros agentes que têm como alvo terapêutico o VEGF, o Ramucirumab liga-se a um epítipo específico no domínio extracelular do VEGFR-2, impedindo assim a ligação de todos os ligandos VEGF ao seu alvo, incluindo o VEGF-C e VEGF-D (132).

A dose recomendada deste medicamento biológico é de 8mg/kg de peso corporal, administrada por perfusão IV, a cada 2 semanas e durante 60 minutos, antes da administração do regime terapêutico FOLFIRI. Antes de iniciar cada ciclo de tratamento, os doentes devem fazer um hemograma de modo a monitorizar os valores de neutrófilos, plaquetas e toxicidade GI relacionada com a quimioterapia (132).

Em termos de pré-medicação, é recomendada a administração de um anti-histamínico H1 para evitar que haja reações relacionadas com a perfusão (IRR, do inglês *infusion related reaction*). Caso haja uma reação de Grau 1 ou 2, a pré-medicação deve ser usada em todas as perfusões, sendo que se houver uma segunda reação (Grau 1 ou 2) deve ser administrada dexametasona e esta deve ser mantida nas perfusões subsequentes

em combinação com paracetamol e um anti-histamínico H1 intravenoso. Se ocorrer uma IRR de grau 3 ou 4 o tratamento deve ser suspenso permanentemente (132).

Em termos de interações medicamentosas, o Ramucirumab não afetou a farmacocinética do Irinotecano e do seu metabolito ativo (SN-38)(132).

4.3.1.4. Contraindicações e efeitos adversos comuns aos medicamentos biológicos anti-VEGF

Em termos de contraindicações, caso haja hipersensibilidade conhecida a algum dos mAbs anti-VEGF ou algum dos excipientes usados na sua formulação, os mesmos não devem ser administrados. Em particular, o Bevacizumab não deve ser administrado a doentes que tenham hipersensibilidade a produtos derivados de CHO ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados (128,131,132).

De um modo genérico, os medicamentos biológicos anti-VEGF partilham efeitos adversos semelhantes, sendo que os mais comuns são (87):

- Hipertensão arterial (HTA);
- Cicatrização deficiente;
- Hemorragias;
- Proteinúria;
- Trombocitopenia e neutropenia;
- Perfuração gastrointestinal;
- Eventos tromboembólicos.

Os quadros hipertensivos são de especial importância no contexto dos medicamentos biológicos anti-VEGF pois o bloqueio do VEGFR-2 inibe a síntese de vasodilatadores o que leva a um aumento da resistência periférica e por isso da pressão arterial. Nos doentes que possuam HTA diagnosticada, é necessário que seja feita uma monitorização dos valores da pressão arterial e que esta esteja dentro dos valores normais para iniciar o tratamento. Aquando do tratamento, a pressão arterial, deve ser monitorizada a cada duas semanas e antes de iniciar um novo ciclo de tratamento (128,131,132).

A proteinúria também deve ser monitorizada, através de um teste rápido e/ou através da relação proteína-creatinina urinárias, sendo que para proteinúrias superiores ou iguais a 2 gramas/ 24 horas o tratamento deve ser suspenso (128,131,132).

Tendo em conta o mecanismo de ação destes medicamentos, é de prever que o seu uso em mulheres grávidas ou a amamentar não seja recomendado. As IgGs têm a capacidade de atravessar a placenta e a inibição da angiogénese no feto pode levar a anomalias congénitas graves. No caso de mulheres com potencial para engravidar, deve ser usado um método contraceutivo eficaz durante o tratamento e até 6 meses após a cessação do mesmo (128,131,132).

4.3.1.5. Eficácia clínica e integração nos protocolos terapêuticos clássicos

O Bevacizumab, em associação com as fluoropirimidinas, está aprovado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma metastizado do cólon ou do reto. Atualmente, este medicamento biológico é usado em combinação com o protocolo de quimioterapia FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI, em primeira ou segunda linha, dependendo da progressão da patologia e da tolerância do doente (133), (134) (135).

4.3.1.5.1. Bevacizumab + FOLFOX

A associação do anticorpo monoclonal Bevacizumab ao regime terapêutico FOLFOX é amplamente utilizada (Quadro 4.2) no tratamento do CCR metastático e a sua eficácia e segurança têm sido avaliadas através de vários estudos clínicos aleatorizados controlados (RCTs, do inglês *randomized controlled trial*) (95).

O regime posológico normalmente usado encontra-se no Quadro 4.2, embora nos RCTs analisados possam surgir outros subtipos de regime FOLFOX.

Quadro 4.2- Protocolo FOLFOX-6 em combinação com Bevacizumab – exemplo de regime posológico.

Adaptado de (136).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume (mL)	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Oxaliplatina	85 mg/m ²	5% Glucose	500	120	Intravenosa
1, 2, 15, 16	Folinato de cálcio	50 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1, 2, 15, 16	5-FU	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1, 2, 15, 16	5-FU	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46h	Intravenosa
1 e 15	Bevacizumab	5 mg/kg	0.9% NaCl	100	90	Intravenosa
Repetição /nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

O RCT de fase III, NO16966, teve com objetivo comparar o regime *standard* FOLFOX-4 vs XELOX (137), no entanto, o estudo foi posteriormente alterado sendo que nesta nova versão o objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da adição de Bevacizumab a um protocolo de primeira linha no tratamento do CCR metastático, contendo Oxaliplatina (XELOX e FOLFOX-4) (138).

O *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status* é uma escala que permite avaliar o impacto da doença oncológica na capacidade funcional dos doentes. Quanto maior for o valor obtido, menor é a funcionalidade do indivíduo. Este indicador é usado como fator de inclusão nos RCTs que serão aqui analisados (139).

A população incluída no estudo foi constituída por doentes maiores de 18 anos, com CCR metastático confirmado histologicamente, com uma ou mais lesões não passíveis de serem ressecadas e com um valor de ECOG ≤ 1 (138).

Os fatores de exclusão foram (138):

- Terapêutica sistémica prévia para CCRm, incluindo regimes com Oxaliplatina e Bevacizumab;

- Cirurgia ou radioterapia há menos de 4 semanas;
- Mulher grávida ou a amamentar;
- Doença cardiovascular clinicamente significativa;
- Ascites clinicamente detetáveis;
- Uso de fármacos anticoagulantes ou fibrinolíticos;
- Metástases no sistema nervoso central;
- Feridas abertas, úlceras ou fraturas ósseas;
- Função renal e/ou hepática comprometidas.
- Proteinúria \geq 500 mg/ 24 horas.

Os 1401 participantes do estudo foram estratificados, tendo em conta a região onde viviam, o seu valor ECOG, a presença de metástases no fígado, os níveis de fosfatase alcalina e o número de órgãos com metástases. Neste estudo, os doentes foram alocados em 4 grupos, de acordo com o Quadro 4.3. (138).

Quadro 4.3- Alocação dos participantes.

Adaptado de (138).

Grupo	Regime terapêutico	Nº participantes	Dose Bevacizumab
1	XELOX + Placebo	350	—
2	XELOX + Bevacizumab	350	7.5 mg/kg de peso corporal
3	FOLFOX-4 + Placebo	351	—
4	FOLFOX-4 + Bevacizumab	349	5 mg/kg de peso corporal

O Bevacizumab, ou o seu placebo, foram administrados por perfusão IV, durante 30-90 minutos, no primeiro dia do ciclo de 3 semanas para o grupo XELOX, e no primeiro dia do ciclo de 2 semanas para o grupo FOLFOX-4. O protocolo XELOX consistiu na administração de Oxaliplatina (130 mg/m²), por perfusão IV, durante 2 horas, no primeiro dia do ciclo, seguida de Capecitabina PO (1000 mg/ m²) duas vezes ao dia durante 14 dias (ciclo de 21 dias com 28 doses) (138).

O tratamento foi continuado até haver progressão da doença ou durante 48 semanas, dependendo do que acontecesse primeiro (138).

O *endpoint* primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS, do inglês *progression free survival*) e foi definida como o tempo entre a alocação no estudo e o primeiro registo de progressão da doença (PD) ou morte, seja qual fosse a causa (138).

Como *endpoint* secundário, foi estimada uma PFS “*on-treatment*”, que é semelhante à PFS primária, mas neste caso só se tem em conta as progressões ou mortes ocorridas nos primeiros 28 dias após a administração da última dose de qualquer um dos componentes dos regimes terapêutico definidos. Também foram usados outros indicadores, secundários, tais como a OS, o risco relativo (RR), o tempo de resposta e o tempo até falha do tratamento (138).

O objetivo principal do estudo foi comparar os grupos com Bevacizumab com os grupos sem Bevacizumab (FOLFOX-4 + Bevacizumab e XELOX + Bevacizumab vs FOLFOX-4 + placebo e XELOX + placebo), de modo a demonstrar o benefício da adição deste medicamento biológico aos tratamentos clássicos de quimioterapia (138).

Em termos de *endpoint* primário, a PFS aumentou significativamente entre os subgrupos com Bevacizumab relativamente aos subgrupos sem Bevacizumab, 9,4 meses e 8,0 meses, respetivamente. Quando é analisada a PFS “*on treatment*” a PFS média foi de 10,4 meses para os grupos com Bevacizumab vs 7,9 meses para os grupos sem Bevacizumab (138).

Numa análise posterior, os valores de PFS e PFS “*on treatment*” foram estimados para cada regime de quimioterapia. Relativamente à PFS “*on treatment*”, notou-se uma superioridade estatística evidente do Bevacizumab em relação ao placebo, no grupo XELOX, enquanto no grupo com FOLFOX-4 os valores obtidos não foram estatisticamente significativos. A sobrevivência global média foi de 21,3 meses para os participantes com Bevacizumab e de 19,9 meses para os participantes sem Bevacizumab o que também não apresentou diferença estatisticamente significativas (138).

O tempo de tratamento para os subgrupos com Bevacizumab foi semelhante ao dos grupos com Bevacizumab, 190 dias e 176 dias, respetivamente. O tratamento foi descontinuado devido a progressão da doença em 29% dos participantes alocados nos grupos com Bevacizumab e em 47% dos participantes alocados nos grupos sem Bevacizumab o que demonstra o impacto positivo da adição de Bevacizumab aos regimes de quimioterapia com Oxaliplatina (138).

Os efeitos adversos que levaram a descontinuação do tratamento, foram na maioria devidos aos fármacos antineoplásicos clássicos, sendo que os principais foram neurotoxicidade, problemas gastrointestinais e problemas hematológicos. O principal efeito adverso causado pelo Bevacizumab foi a ocorrência de eventos tromboembólicos sendo que estes ocorreram em 16% dos participantes alocados nos subgrupos com Bevacizumab e 8% nos participantes alocados nos subgrupos com placebo (138).

Este ensaio clínico alcançou o seu *endpoint* primário através de valores de PFS estatisticamente significativos, os quais foram possíveis devido à adição de Bevacizumab aos regimes terapêuticos com oxaliplatina, usados no tratamento de primeira linha do CCRm. No entanto, recomenda-se que o tratamento com Bevacizumab seja mais longo do que o neste ensaio (138).

Visto que os mAbs são usados, especialmente, em contexto de CCR metastático, é importante perceber qual o impacto destes na redução das metástases e em que extensão permitem que uma lesão não ressecável passe a ressecável.

Assim sendo, o estudo BECOME, que decorreu entre 2013 e 2019 estudou o impacto da adição do Bevacizumab ao protocolo FOLFOX-6 modificado como tratamento de primeira linha do CCR com metástases hepáticas não ressecáveis em doentes com mutações RAS. O objetivo foi perceber se a adição de Bevacizumab resultava ou não numa maior taxa de ressecção de metástases hepáticas que inicialmente não eram ressecáveis. Tratou-se de um estudo aleatorizado de fase II (140).

Os 445 potenciais participantes foram testados para a presença de mutações RAS (KRAS e NRAS) e BRAF. Aqueles que tinham adenocarcinoma colorretal histologicamente confirmado com metástases hepáticas, mutações nas proteínas RAS e BRAF WT foram incluídos no estudo. Os restantes critérios de inclusão foram semelhantes aos outros estudos já analisados.

Os 241 doentes incluídos foram distribuídos por 2 grupos, de acordo com o Quadro 4.4.

Quadro 4.4: Alocação dos participantes.

Adaptado de (140).

Grupo	Terapêutica administrada
A (121 participantes)	Bevacizumab 5 mg/kg no primeiro dia do ciclo a cada duas semanas seguido de FOLFOX-6 modificado
B (120 participantes)	FOLFOX-6 modificado

Devido a desistências, foram avaliados 230 pacientes, os quais estavam igualmente distribuídos pelos 2 grupos (140).

O protocolo FOLFOX-6 modificado encontra-se explicado ao pormenor no Quadro 4.2. O tratamento foi continuado até haver capacidade de ressecar as metástases hepáticas ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (140).

O *endpoint* primário do estudo foi a taxa de metástases irressecáveis que passaram a ressecáveis e este foi avaliado a cada 4 ciclos de tratamento até um total de 12 ciclos, sendo que cada ciclo corresponde a duas semanas (140).

Caso a metástase tivesse passado a ressecável, o participante era submetido a cirurgia e após cirurgia continuava a mesma terapêutica (140).

Como *endpoints* secundários foram avaliadas a PFS, a sobrevivência global e a resposta do tumor. Para a população “intenção de tratar” (ITT, do inglês *intention-to-treat*) foram alcançados os valores expostos na Tabela 4.1 (140).

Tabela 4.1- Valores obtidos para os endpoints secundários.

Adaptado de (140).

Indicador	Valor
PFS	7,2 meses
Sobrevivência global média	22,5 meses
Taxa de sobrevivência após 3 anos	23,5 %

Após avaliação das metástases, dos 115 participantes do grupo A, 28 estavam aptos para ser submetidos a cirurgia, em contraste com apenas 8 doentes do grupo B, o que se traduz numa percentagem de ressecação de 22,3% no grupo A e de 5,8% no grupo B (140).

Numa análise feita 26 meses após as cirurgias, para os 27 pacientes incluídos (1 recusou a intervenção) a PFS estimada foi de 7,8 meses. Dos 27 pacientes, 21 tiveram recidivas sendo que 15 destas recidivas foram no fígado (140).

A OS, a 3 anos, foi melhor no grupo A (com Bevacizumab), relativamente ao grupo B (25,7 meses vs 20,5 meses) e a PFS foi significativamente mais longa (9,5 meses vs 5,6 meses) (140).

A ressecção total das metástases hepáticas leva a uma OS de 5 anos em mais de 55% dos doentes. No entanto, poucos são os doentes que aquando do diagnóstico apresentam metástases ressecáveis (141).

Por isso, é importante que seja estudado o impacto da adição dos mAbs, como o Bevacizumab na taxa de conversão de metástases não ressecáveis a ressecáveis. O presente estudo permitiu confirmar que a adição de Bevacizumab aos protocolos de quimioterapia clássicos, como o FOLFOX-6 modificado, permite aumentar para o dobro a taxa de ressecção das metástases hepáticas nos doentes com CCR com mutações nas proteínas RAS. Existem outros estudos que chegaram a conclusões semelhantes, como o estudo TRICC0808 e OLIVIA (142,143).

4.3.1.5.2. Bevacizumab + FOLFIRI

O protocolo FOLFIRI sofreu várias alterações ao longo dos anos, sendo que a dose de 5-FU nem sempre foi a mesma. Atualmente, e de acordo com as *guidelines* do NCCN são administradas 400 mg/m² de 5-FU por bólus seguidas de 1200 mg/m²/dia, administradas por perfusão contínua durante 46-48h (total de 2400 mg/m² de 5-FU). Nos estudos que serão analisados a seguir, as doses de 5-FU podem diferir das do Quadro 4.5 (95).

Quadro 4.5- Protocolo FOLFIRI em combinação com Bevacizumab- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Irinotecano	180 mg/m ²	0.9% NaCl	500	90	Intravenosa
1, 2, 15, 16	Folinato de cálcio	200 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1, 2, 15, 16	5-fluorouracilo	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1, 2, 15, 16	5-FU	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46-48h	Intravenosa
1 e 15	Bevacizumab	5 mg/kg	0.9% NaCl	100	90	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

O ensaio clínico AVF2107, realizado em 2004, foi um dos estudos a comprovar a eficácia da associação Bevacizumab + FOLFIRI, como tratamento de primeira linha do cancro do cólon ou do reto metastizado (144).

Este foi um RCT de fase III, com dupla ocultação e aleatorizado, controlado por substância ativa. O objetivo do presente estudo foi determinar se a adição de Bevacizumab ao protocolo quimioterapêutico FOLFIRI levava ou não a um aumento da sobrevivência dos doentes com CCRm comparativamente ao protocolo FOLFIRI sozinho (144).

A população incluída no estudo foi constituída por indivíduos com carcinoma colorretal confirmado histologicamente, maiores de 18 anos e com um ECOG de 0 ou 1, bem como uma esperança de vida superior a 3 meses (144).

Os critérios de exclusão foram (144):

- Terapêutica prévia com agentes de quimioterapia ou agentes biológicos para a doença em causa em estado metastático;
- Tratamento com radioterapia há menos de 14 dias relativamente à intervenção do estudo;

- Cirurgia *major* há menos de 28 dias relativamente à intervenção do estudo;
- Presença de doença cardiovascular clinicamente significativa ou ascites clinicamente detetáveis;
- Gravidez ou amamentação;
- Uso regular de AAS (acima de 325mg/dia) ou de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), bem como existência de coagulopatias e uso de fármacos anticoagulantes;
- Presença de metástases no sistema nervoso central.

Os 813 participantes do estudo foram estratificados, tendo em conta o centro de estudos onde estavam incluídos, o valor de ECOG *baseline*, o local do tumor primário (cólon ou reto) e o número de locais com metástases (um ou mais que um). Inicialmente os participantes foram distribuídos por 3 grupos, de acordo com o Quadro 4.6 (144).

Quadro 4.6- Alocação dos participantes.

Adaptado de (144).

Grupo	Tratamento	Esquema terapêutico
1	– Irinotecano 125 mg/m ² – 5-FU 500 mg/m ² – Folinato de cálcio 20 mg/m ²	1 vez/semana (4 semanas) Repetir o ciclo a cada 6 semanas
	– Placebo	A cada duas semanas
2	– Irinotecano 125 mg/m ² – 5-FU 500 mg/m ² – Folinato de cálcio 20 mg/m ²	1 vez/semana (4 semanas) Repetir o ciclo a cada 6 semanas
	– Bevacizumab 5 mg/kg peso corporal	A cada duas semanas
3	– 5-FU 500 mg/m ² – Folinato de cálcio 500 mg/m ²	1 vez/semana (4 semanas) Repetir o ciclo a cada 6 semanas
	– Bevacizumab 5 mg/kg peso corporal	A cada duas semanas

O grupo 3 serviu apenas para avaliar a segurança da adição do Bevacizumab aos antineoplásicos Irinotecano e 5-Fluorouracilo. A segurança da associação foi confirmada em 313 participantes os quais foram posteriormente distribuídos pelos grupos 1 e 2 (144).

Dos 813 doentes, 402 receberam Irinotecano via IV, bólus de Fluorouracilo, folinato de cálcio e Bevacizumab via IV, de acordo com o Quadro 4.6. Os restantes 411

receberam o mesmo tratamento com exceção do Bevacizumab que foi substituído pelo placebo (144).

O *endpoint* primário deste ensaio foi determinar o impacto da adição de Bevacizumab ao protocolo FOLFIRI na sobrevivência global dos doentes. Os *endpoints* secundários foram a PFS, a taxa de resposta, a duração da resposta, a segurança e a qualidade de vida dos doentes. A PFS foi definida como o tempo entre a alocação dos participantes e a progressão da doença ou morte, sendo que foram consideradas as mortes que ocorreram até 30 dias após o último ciclo. Este parâmetro foi estimado de acordo com a curva de Kaplan-Meier (144).

A resposta do tumor à terapêutica foi avaliada através dos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST, do inglês, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). O estado do tumor foi definido a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas de tratamento e a partir daí a cada 12 semanas. Caso houvesse progressão da doença, o esquema terapêutico era revelado ao doente e este podia escolher uma segunda linha de tratamento (144).

O tempo médio de tratamento foi de 27,6 semanas no grupo com placebo e de 40,4 semanas no grupo com Bevacizumab. Os participantes foram alocados entre 2000 e 2002 sendo que em 2003, 33 indivíduos do grupo com placebo e 71 do grupo com Bevacizumab ainda mantinham a terapêutica inicialmente definida, o que permite inferir que no grupo com Bevacizumab houve menos casos de progressão da doença e/ou menos mortes (144).

Em termos de *endpoint* primário, OS, esta foi significativamente maior no grupo com Bevacizumab comparativamente ao grupo com placebo (20,3 meses vs 15,6 meses) o que se traduz numa diminuição de 34% no risco de morte por CCR no grupo com Bevacizumab. A sobrevivência a prazo de um ano foi de 74,3% no grupo com Bevacizumab e de 63,4 % no grupo com placebo. A adição de Bevacizumab ao regime terapêutico clássico também teve impacto na PFS sendo que esta foi de 10,6 meses nos indivíduos com Bevacizumab e de 6,2 meses nos indivíduos com placebo. Os outros *endpoints* secundários encontram-se na Tabela 4.2 (144).

Tabela 4.2- Valores obtidos para os endpoints secundários.

Adaptado de (144).

<i>EndPoint</i>	IFL + Placebo	IFL + Bevacizumab
Taxa de resposta global	34,8 %	44,8 %
Tempo de resposta médio	7,1 meses	10,4 meses

Todas as comparações feitas neste estudo foram estatisticamente significativas ($P < 0.001$).

Relativamente a efeitos adversos de grau 3 ou 4, estes ocorreram em 84,29 % dos participantes do grupo com Bevacizumab e em 74,1 % dos participantes do grupo com placebo. Isto deveu-se a uma elevada incidência de hipertensão de grau 3 (com necessidade de tratamento) e a uma incidência moderada de diarreia e leucopenia nos doentes tratados com Bevacizumab. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos, na incidência de efeitos adversos que levassem à hospitalização ou à descontinuação da terapêutica (144).

Os resultados deste estudo de fase III demonstram o benefício da adição dos agentes anti-angiogénicos no tratamento do CCR, neste caso do Bevacizumab. Este medicamento biológico foi capaz de aumentar a sobrevivência global dos doentes, a PFS, a taxa de resposta e o tempo médio de resposta de forma clinicamente significativa (144).

4.3.1.5.3. Bevacizumab + FOLFOXIRI

O protocolo FOLFOXIRI é usado quando se pretende que os doentes alcancem uma rápida resposta ao tratamento. Este protocolo, devido à presença do Irinotecano e Oxaliplatina, é responsável por uma maior incidência de efeitos adversos de grau 3 e 4 e por isso apenas deve ser usado em doentes que estejam fisicamente aptos e que possuam o mínimo de comorbilidades possível (135).

O tratamento *standard* do CCR inclui uma fluoropirimidina em combinação com Irinotecano ou Oxaliplatina e Bevacizumab (145). Como ambas as opções levam a resultados semelhantes, foi testada a hipótese de o tratamento ser feito com uma associação tripla (5-Fluorouracilo + Irinotecano + Oxaliplatina) o que demonstrou ser uma opção com boa eficácia e efeitos adversos toleráveis, em estudos de fase II (123,146).

Um estudo de fase III, desenvolvido pelo Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO), demonstrou que o uso de FOLFOXIRI, durante 12 ciclos de tratamento, permite alcançar uma melhor taxa de resposta bem como uma melhor progressão livre de doença e sobrevivência global, comparativamente ao uso de FOLFIRI (147).

O esquema terapêutico do regime FOLFOXIRI em combinação com Bevacizumab encontra-se no Quadro 4.7, sendo que as presentes doses são as mesmas que foram usadas nos estudos que serão abordados.

Quadro 4.7- Regime FOLFOXIRI em associação com Bevacizumab- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Bevacizumab	5 mg/kg	0.9% NaCl	100	60	Intravenosa
1 e 15	Irinotecano	165 mg/m ²	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa
1 e 15	Oxaliplatina	85 mg/m ²	5% glucose	500	120	Intravenosa
1 e 15	Folinato de cálcio	200 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	3200 mg/m ²	0.9% NaCl	1000	48h	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

A segurança e eficácia da combinação FOLFOXIRI + Bevacizumab, no tratamento de primeira linha do CCR metastático, foram comprovadas num estudo de fase II (148). Os critérios de inclusão neste estudo foram semelhantes aos dos outros estudos já referenciados.

O estudo foi dividido em duas fases: a fase de indução e a fase de manutenção. Na fase de indução o tratamento foi administrado de acordo com o Quadro 4.7, a cada duas semanas, até perfazer um máximo de 12 ciclos, ou menos, caso houvesse progressão da doença, toxicidade intolerável ou desistência por parte do doente (147).

As metástases foram avaliadas relativamente à possibilidade de ressecção a cada duas semanas. Caso a cirurgia fosse possível, o tratamento de indução era interrompido e

o doente era submetido à mesma, sendo que após a cirurgia o tratamento era recomeçado até atingir um número de 12 ciclos (147).

O tratamento de manutenção consistiu na administração IV de Bevacizumab 5mg/kg, a cada duas semanas, até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável (147).

O estudo contou com a participação de 57 doentes, os quais receberam inicialmente o tratamento FOLFOXIRI + Bevacizumab. Destes 57, 14 descontinuaram o tratamento de indução. De todos os participantes, 37 receberam tratamento de manutenção, e os restantes 20 não foram alvo de mais nenhuma intervenção (147).

Sabendo o papel das mutações nas proteínas RAS, na resistência aos mAbs anti-EGFR, e da mutação BRAF V600E, como fator preditivo da resposta e indicador de mau prognóstico, a presença destas foi analisada nos participantes. No entanto, a relação entre a presença destas mutações e a resposta ao tratamento não foi provada (147) .

O *endpoint* primário foi PFS, observada na ITT, 10 meses após a entrada no estudo. A PFS foi considerada como o tempo entre o primeiro dia de tratamento e o primeiro indício de progressão da doença ou morte. A OS foi definida como o tempo entre o primeiro dia de tratamento e a morte, independentemente da causa (147).

Em média, 28,8 meses após a entrada no estudo, 47 participantes tinham progredido na doença, sendo que a PFS estimada foi de 13,1 meses. Após 10 meses da entrada no estudo, 42 participantes não tinham demonstrado progressão da patologia. Após 36 meses do início do estudo, 26 participantes tinham falecido e a OS foi de 30,9 meses (147).

Relativamente às metástases, a cirurgia com objetivo curativo foi realizada em 18 doentes e a ressecação total foi realizada em 15 doentes. Dos 30 participantes que iniciariam o estudo apenas com metástases hepáticas, 80% (24) destes responderam ao tratamento e 40% (12) foram sujeitos a ressecação total (147).

Os principais efeitos adversos detetados, relacionados com a administração de Bevacizumab, foram trombose venosa de grau 3 (4 participantes), hipertensão de grau 4 (1 participante) e hemorragia de grau 2 (1 participante). As interrupções precoces do tratamento foram maioritariamente devidas aos outros agentes terapêuticos, como a

Oxaliplatina, Irinotecano e Fluorouracilo, os quais levaram a neutropenia em 28 participantes (147).

Os resultados do estudo em causa demonstram que o protocolo FOLFOXIRI em combinação com Bevacizumab permite alcançar bons resultados em termos de taxa de resposta, controlo da doença e possibilidade de ressecção de metástases (148).

Os resultados aqui obtidos, comparativamente aos resultados obtidos em estudos em que apenas eram testadas a eficácia e segurança do protocolo FOLFOXIRI sem Bevacizumab, demonstram que a adição do Bevacizumab é vantajosa em termos de aumento da eficácia do tratamento (147).

4.3.1.5.4. Aflibercept + FOLFIRI

O Aflibercept em associação com o protocolo terapêutico de quimioterapia FOLFIRI está aprovado para o tratamento de adultos com CCR metastático refratário ou que progrediu após tratamento com um regime contendo Oxaliplatina (131).

O regime posológico da associação Aflibercept + FOLFIRI encontra-se no Quadro 4.8.

Quadro 4.8- Regime FOLFIRI em associação com Aflibercept- exemplo de regime posológico. Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Aflibercept	4 mg/kg	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa
1 e 15	Irinotecano	180 mg/m ²	0.9% NaCl	500	90	Intravenosa
1 e 15	Folinato de cálcio	400 mg/m ²	5% glucose	250	30	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46h	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

A segurança e eficácia da combinação Aflibercept + FOLFIRI vs FOLFIRI em doentes com CCRm nos quais a doença demonstrou progressão após o tratamento com um regime com Oxaliplatina, foram avaliadas no estudo VELOUR. Tratou-se de um estudo de fase III, multinacional, aleatorizado, duplo cego e controlado por placebo (130).

A população incluída no estudo foi constituída por indivíduos com carcinoma colorretal metastático confirmado histologicamente e sem possibilidade de receber tratamento curativo, maiores de 18 anos e com um ECOG de 0 a 2 (130).

Os critérios de exclusão foram são semelhantes aos dos estudos referenciados anteriormente.

Antes da realização do estudo VELOUR, nenhum medicamento biológico tinha demonstrado um impacto estatisticamente significativo, em termos de aumento da sobrevivência dos doentes com CCRm, previamente tratados com FOLFOX, e que iniciaram FOLFIRI como tratamento de segunda linha (130).

Dos 1226 participantes, 614 foram alocados no grupo FOLFIRI + placebo (controlo) e 612 foram alocados no grupo FOLFIRI + Aflibercept. A alocação foi feita tendo em conta o uso *à priori* de Bevacizumab e o valor ECOG (0, 1 ou 2) (130).

Os doentes do grupo de controlo receberam placebo IV, durante 1 hora, seguido do regime terapêutico FOLFIRI (esquema de acordo com o Quadro 4.8 a cada 2 semanas), e os doentes do grupo Aflibercept receberam Aflibercept 4 mg/kg seguido do regime terapêutico FOLFIRI (Quadro 4.8). Os participantes foram tratados até ter sido verificada progressão da doença ou até ter havido toxicidade inaceitável (130).

O *endpoint* primário do estudo VELOUR foi a OS. Como *endpoint* secundário, foi estimada a PFS (130).

A OS foi de 22,28 meses para a população ITT. Os participantes que receberam o tratamento Aflibercept + FOLFIRI tiveram uma OS significativamente mais longa, em termos estatísticos, do que os participantes que receberam o placebo (13,50 meses vs 12,06 meses). A taxa de sobrevivência após dois anos do início do tratamento foi de 28,0 % para o grupo Aflibercept e de 18,7% para o grupo de controlo (130).

Em termos de PFS, esta foi de 4,67 meses no grupo de controlo e de 6,90 meses no grupo Aflibercept o que demonstra o impacto positivo da adição do Aflibercept ao regime terapêutico FOLFIRI (130).

Os efeitos adversos derivados do tratamento foram detetados em 99,2% dos doentes do grupo Aflibercept e em 97,9% dos doentes do grupo de controlo. De um modo geral, foi detetada uma incidência mais elevada de efeitos adversos de grau 3 e 4 no grupo com Aflibercept. Esses efeitos adversos foram os típicos da terapêutica com medicamentos anti-VEGF: hipertensão, hemorragia, eventos tromboembólicos arteriais e venosos. No grupo com Aflibercept 19,1% dos participantes desenvolveram hipertensão de grau 3 ou 4, enquanto no grupo com placebo apenas 1,5% dos participantes desenvolveram este problema. (130).

O estudo analisado alcançou o seu *endpoint* primário, sendo que a adição de Aflibercept ao regime terapêutico FOLFIRI permite aumentar a OS em doentes com CCRm previamente tratados com regimes contendo Oxaliplatina. Não foi notado qualquer efeito da terapêutica prévia com Bevacizumab na OS e PFS o que enfatiza o extenso efeito anti-angiogénico do Aflibercept visto que tem como alvos o VEGF-A, VEGF-B e PIGF (130).

Estes valores são importantes pois o uso de Bevacizumab em associação com a quimioterapia faz parte do tratamento de primeira linha do CCRm e por isso é importante saber se a exposição a este agente compromete a eficácia das terapêuticas subsequentes com propriedades antiangiogénicas (149).

O medicamento biotecnológico Aflibercept apenas tem demonstrado atividade quando dado em conjunto com o regime FOLFIRI a doentes sem exposição prévia a Irinotecano. Não existem dados relativamente à utilização de Aflibercept + FOLFIRI em doentes cuja doença progrediu após terapêutica com FOLFIRI e Bevacizumab, bem como não existem dados científicos que suportem o uso de Aflibercept em monoterapia (95).

A associação Aflibercept + FOLFOX, como tratamento de primeira linha do CCRm, foi testada no estudo de fase II AFFIRM, no entanto, não houve um aumento estatisticamente significativo da PFS ou na taxa de resposta. Pelo contrário, foi verificada uma elevada taxa de efeitos adversos (150).

A toxicidade do Aflibercept em conjunto com os custos que acarreta em termos monetários fazem com que este medicamento esteja reservado para tratamento de segunda linha (95).

4.3.1.5.5. Ramucirumab + FOLFIRI

O Ramucirumab está aprovado para o tratamento de segunda linha do CCRm que demonstrou progressão após quimioterapia contendo Oxaliplatina ou uma fluoropirimidina em associação com Bevacizumab (132).

Este medicamento biológico é usado em associação com o regime terapêutico FOLFIRI sendo que o esquema terapêutico geralmente usado encontra-se no Quadro 4.9.

Quadro 4.9- Protocolo FOLFIRI em combinação com Ramucirumab- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Ramucirumab	8 mg/kg	0.9% NaCl	250	60	Intravenosa
1 e 15	Irinotecano	180 mg/m ²	0.9% NaCl	500	90	Intravenosa
1 e 15	Folinato de cálcio	400 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46h	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

A eficácia e segurança da associação Ramucirumab + FOLFIRI, no tratamento do CCRm que progrediu após o uso de um regime contendo Oxaliplatina ou Irinotecano com ou sem Bevacizumab, foi avaliada no RCT RAISE (151).

Tratou-se de um ensaio de fase III, no qual participaram 1072 doentes. Os participantes foram alocados no grupo de controlo ou no grupo Ramucirumab e o tratamento foi administrado de acordo com o Quadro 4.9 (151).

O *endpoint* primário foi a OS sendo que esta foi de 11,7 meses para o grupo de controlo (FOLFIRI + placebo) e de 13,3 meses para o grupo Ramucirumab. Como *endpoint* secundário foi estimada a PFS, a qual foi também mais elevada no grupo Ramucirumab (5,7 meses vs 4,5 meses) (151).

Em concordância com outros RCTS que testaram a eficácia e segurança do Ramucirumab, a adição deste medicamento biológico à quimioterapia aumentou a toxicidade do tratamento, mas não a um ponto que fosse necessária a descontinuação (152,153).

Os efeitos adversos mais graves relatados foram os esperados e comuns à terapêutica anti-VEGF (neutropenia e hipertensão) (151).

Numa meta-análise de 6 RCTS de fase II, conclui-se que o Ramucirumab, de forma genérica, não aumenta o risco de eventos tromboembólicos nem de hemorragias graves, ao contrário do que acontece com o Bevacizumab ou Aflibercept, o que o torna distinto dos outros biológicos anti-VEGF (154).

A adição do Ramucirumab a outros protocolos de quimioterapia, como o FOLFOX-6, não demonstrou impacto relevante no aumento da OS, sendo esta não alcançou valores superiores a 2.5 meses (155).

Por esta razão, e porque não existem dados relativos ao uso de Ramucirumab em doentes que progrediram na doença após o tratamento com Irinotecano e Bevacizumab ou em monoterapia, o Ramucirumab está reservado para o tratamento de segunda linha em combinação com o protocolo FOLFIRI ou apenas com Irinotecano, sendo que o Bevacizumab e Aflibercept são sempre preferíveis devido aos custos associados ao Ramucirumab (156).

4.3.2. Inibidores do fator de crescimento epidérmico

4.3.2.1. Cetuximab

4.3.2.1.1. Estrutura e características farmacológicas

O Cetuximab está aprovado para o tratamento do CCR em estado avançado ou metastático RAS WT e que apresenta expressão de EGFR (157).

Este medicamento biológico pode ser usado em associação com regimes contendo Irinotecano ou FOLFOX como tratamento de primeira linha, ou pode ser usado em

monoterapia para casos refratários a estes regimes ou em doentes intolerante a Irinotecano (95).

O Cetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico derivado de IgG1, isto é, as suas regiões variáveis são de origem murina e a sua restante estrutura é humana (regiões constantes da cadeia leve kappa). Este mAb é produzido a partir de uma linhagem de células de mamíferos (Sp2/0), através de tecnologia de DNA recombinante (87,157).

Em termos de mecanismo de ação, o Cetuximab, tem a capacidade de se ligar ao EGFR com uma afinidade muito superior à dos ligandos endógenos, bloqueando a ligação destes ao seu recetor, o que por sua vez leva a inibição da função do recetor. Isto é importante pois as vias de sinalização do EGFR estão envolvidas no controlo da sobrevivência celular, progressão do ciclo celular, angiogénese, migração celular e invasão/metástase celular (157).

Este medicamento tem também a capacidade de induzir a internalização do EGFR o que faz com que existam menos recetores disponíveis na superfície celular. O Cetuximab dirige as células imunitárias efectoras para as células tumorais que expressam EGFR, atuando assim através de ADCC (157).

O Cetuximab deve ser administrado por via IV, com uma dose inicial de 400 mg/m² de superfície corporal, durante 120 minutos. As doses seguintes são de 250 mg/m² e devem ser administradas durante 60 minutos, sendo que para qualquer dose a velocidade de perfusão máxima é de 10 mg/min (157).

Seja para uso em associação com regimes de quimioterapia ou em monoterapia, a dose de Cetuximab administrada é sempre a mesma. Entre a administração de Cetuximab e qualquer agente de quimioterapia, deve haver um intervalo de 60 minutos (157).

4.3.2.2. Panitumumab

4.3.2.2.1. Estrutura e características farmacológicas

Embora o Cetuximab tenha tido um grande impacto no tratamento do CCR, existe um risco de reações imunogénicas, quando este é administrado. Neste âmbito, foi desenvolvido o Panitumumab, um medicamento biológico totalmente humano derivado de IgG2 e produzido em células CHO por tecnologia de DNA recombinante. Apesar de carecer de confirmação, esta diferença pode estar relacionada com as características do

Cetuximab, que ao contrário do Panitumumab, pode desencadear uma resposta imunogénica, ao exercer o seu mecanismo de ação, ADCC (87).

O Panitumumab partilha o mesmo alvo terapêutico e mecanismo de ação do cetuximab, no entanto, possui um maior tempo de semivida e uma maior afinidade para o recetor EGF (158).

A posologia do Panitumumab habitual é de 6 mg/kg de peso corporal, a cada duas semanas. Este medicamento biológico deve ser administrado por via IV, durante 60 minutos. O tempo de perfusão pode ser reduzido para até 30 minutos caso o doente tolere bem o medicamento. Em nenhum caso a concentração final de Panitumumab pode ultrapassar os 10 mg/ml (87).

4.3.2.3. Contraindicações e efeitos adversos comuns aos anticorpos monoclonais anti-EGFR

O Cetuximab e o Panitumumab apenas podem ser utilizados em doentes com CCRm RAS não mutado e por isso antes do início do tratamento é necessário que seja investigada a presença de mutações nas proteínas KRAS e NRAS (157,159).

Um ponto importante é o facto de as mutações RAS e BRAF serem mutuamente exclusivas. A presença da mutação BRAS V600E torna o tratamento com Panitumumab ou Cetuximab ineficaz, a menos que seja administrado concomitantemente um inibidor BRAF, como o Sorafenib ou Encorafenib (87).

Para ambos os mAbs, doentes que possuam história de reações de hipersensibilidade graves aos mesmos, não devem iniciar o tratamento. A associação destes medicamentos biológicos a regimes quimioterapêuticos contendo Oxaliplatina também é contraindicada em casos em que o RAS esta mutado ou em casos em que a tipificação RAS é desconhecida (157,159).

O Panitumumab não deve ser usado em doentes com pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar. Em alguns casos, quando os benefícios do tratamento superam o risco de complicações pulmonares, esta intervenção pode ser ponderada (157,159).

O Cetuximab quando associado a compostos de platina leva a uma maior frequência de neutropenia e leucopenia graves, as quais promovem o aparecimento de

complicações graves como a pneumonia, neutropenia febril e eventual sépsis. Quando associado a fluoropirimidinas, este mAb leva a maior frequência de problemas cardiovasculares e de eritrodístesia palmo-plantar (157).

De um modo geral, os mAbs anti-EGFR partilham os mesmos efeitos adversos pois possuem mecanismos de ação semelhantes. Os efeitos adversos mais comuns desta classe são: aparecimento de erupções cutâneas tipo acneiforme, distúrbios eletrolíticos (hipomagnesemia e hipocalcemia) e diarreia (87).

Os problemas dermatológicos associados aos mAbs anti-EGFR derivam da inibição dos recetores EGF a nível do queratinócitos e folículos pilosos. A pele contém uma vasta rede de células imunitárias que têm como função manter a microbiota normal do tecido e ao mesmo tempo garantir defesa contra patógenos. A inibição do EGFR a nível da derme e epiderme causa alterações nas populações de células imunitárias, que tornam a barreira cutânea defeituosa promovendo assim o aparecimento de *rash* cutâneo (160–162).

O *rash* cutâneo manifesta-se através de erupções papulopostulares que se iniciam no rosto e tronco e que muitas vezes infetam (figura 4.1). Esta condição cutânea aparece normalmente após 1 a 2 semanas de tratamento, tendo um pico por volta da 4ª semana com regressão subsequente. Os doentes submetidos a tratamento com estes medicamentos biológicos devem conhecer estes efeitos adversos e adotar uma rotina profilática de cuidados da pele que variam ao longo do tratamento (163,164).



Figura 4.1- Rash cutâneo derivado do tratamento com anticorpos monoclonais anti-EGFR. (A) grau 1, (B) grau 2, (C) grau 3 e 4.

Adaptado de (165).

De modo particular, a ocorrência de reações anafiláticas ou anafilactóides ou ainda de síndrome de libertação de citocinas é um efeito adverso comum decorrente da administração de Cetuximab, devido à sua natureza murina. Estas reações ocorrem devido a reações cruzadas entre anticorpos IgE pré-formados e o Cetuximab (166).

Os doentes devem ser alertados para a possibilidade de ocorrência destas complicações. Devem estar atentos a sintomas tais como broncoespasmo, urticária, variações da pressão arterial e perda de consciência. Embora a taxa de incidência de reações relacionadas com a perfusão seja muito menor com Panitumumab do que Cetuximab (1% vs 3%), estas também ocorrem com este mAb (157,159).

Em todos os ciclos, é fundamental que pelo menos 1 hora antes do início do tratamento com Cetuximab sejam administrados um anti-histamínico, como a difenidramina 30 mg e um corticosteroide, como a dexametasona 12 mg. O Panitumumab não apresenta este tipo de problemas visto que é um mAb totalmente humano (87).

Tanto o Panitumumab, como o Cetuximab, não devem ser administrados em mulheres grávidas visto que o EGFR está envolvido na organogénese, proliferação e diferenciação normal do embrião. Como não há estudos relativos à excreção destes medicamentos no leite materno, não é recomendado que as mulheres sujeitas a tratamento amamentem. É recomendado o uso de método contraceptivo eficaz aquando do tratamento (157,159).

4.3.2.4. Eficácia clínica e integração nos protocolos terapêuticos clássicos

4.3.2.4.1. Cetuximab + FOLFOX

A associação Cetuximab + FOLFOX é usada como tratamento de primeira linha do CCR em estado avançado ou metastático ou como segunda linha em casos em que a doença progrediu após o tratamento com irinotecano. O protocolo FOLFOX usado é semelhante aos protocolos já referidos acima, sendo que o esquema terapêutico normalmente usado encontra-se no Quadro 4.10 (95,157).

Quadro 4.10- Protocolo FOLFOX-6 em combinação com Cetuximab- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Cetuximab	400 mg/m ² *	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa
1 e 15	Oxaliplatina	85 mg/m ²	0.9% NaCl	500	120	Intravenosa
1 e 15	Folinato de cálcio	200 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46h	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

*primeira administração de Cetuximab feita com 400 mg/m² e subsequentes administrações feitas com 250 mg/m²

Um RCT de fase II testou a segurança e eficácia da combinação Cetuximab + FOLFOX-4 em comparação com o regime FOLFOX-4 sem Cetuximab como tratamento de primeira linha do CCRm não ressecável em 337 doentes com expressão do recetor EGF e com estado mutacional KRAS conhecido (167).

O esquema posológico adotado encontra-se no Quadro 4.10, sendo que os tempos de perfusão variam na literatura. O *endpoint* primário foi a taxa de resposta global sendo que o melhor valor obtido para o grupo FOLFOX-4 + Cetuximab foi de 46% e para o grupo FOLFOX-4 foi de 36% (167).

Em termos de *endpoints* secundários, foi estimada uma PFS de 7,2 meses tanto para o grupo Cetuximab como para grupo de controlo. A adição de Cetuximab ao regime FOLFOX-4 permitiu um aumento de 50% na taxa de ressecção e uma taxa de resposta média de 9,0 meses. Todos os valores foram estimados para a população KRAS WT e KRAS MT sendo que a população WT apresentou um aumento clinicamente significativo na taxa de resposta (61% vs 37%) (167).

Os efeitos adversos mais comuns no grupo Cetuximab foram alterações nos tecidos subcutâneos e problemas GI, o que coincide com os efeitos adversos mais comuns dos mAbs anti-EGFR (167).

A adição de Cetuximab a regimes contendo Oxaliplatina demonstrou melhorar a eficácia deste agente antineoplásico, através da potenciação dos seus efeitos anti tumorais e diminuição de resistências, em modelos xenográficos (168).

Estes dados são válidos apenas para portadores KRAS WT visto que nos estudos OPUS e CAIRO2 verificou-se que a adição de Cetuximab a regimes contendo Oxaliplatina, afeta a eficácia deste citotóxico em doentes KRAS MT (169,170).

No estudo OPUS, a intervenção avaliada foi a mesma que no RCT de fase II mencionado no início deste subcapítulo (167) .

Em termos de PFS, esta foi igual para o grupo Cetuximab e para o grupo de controlo. A PFS estimada para a população KRAS WT a receber Cetuximab foi de 8,3 meses e de 7,2 meses para a população KRAS MT (170).

O impacto da adição de Cetuximab ao regime FOLFOX-6 modificado, em contexto adjuvante do CCRm estadio III ressecável, foi avaliado em 2686 doentes KRAS WT. Como *endpoint* primário foi estimada a sobrevivência livre de doença a um prazo de 3 anos. Este indicador foi de 74,6% para o grupo de controlo e de 71,5% para o grupo Cetuximab. A OS também foi superior no grupo de controlo, o que indica que o Cetuximab não é uma boa opção terapêutica em contexto adjuvante (171).

Em termos de terapêutica neoadjuvante, a adição de Cetuximab ao regime FOLFOX-6, demonstrou ser relevante para a conversão de metástases hepáticas não ressecáveis a metástases ressecáveis, em doentes KRAS WT, no RCT de fase II CELIM. A taxa de ressecção passou de 20% para 60% após o tratamento com Cetuximab (172).

O facto de algumas características específicas de cada tumor serem estudadas, como o estado mutacional KRAS, permite uma melhor seleção dos doentes que irão realmente beneficiar da intervenção (173).

4.3.2.4.2. Cetuximab + FOLFIRI e Cetuximab + Irinotecano

A combinação Cetuximab + FOLFIRI é usada no tratamento de primeira linha do CCRm metastático, em doentes KRAS WT (157). O regime posológico normalmente usado encontra-se no Quadro 4.11.

Quadro 4.11- Protocolo FOLFIRI em combinação com Cetuximab- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Cetuximab	400 mg/m ² *	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa
1 e 15	Irinotecano	180 mg/m ²	0.9% NaCl	500	90	Intravenosa
1 e 15	Folinato de cálcio	400 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46h	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

*primeira administração de Cetuximab feita com 400 mg/m² e subseqüentes administrações feitas com 250 mg/m²

A eficácia clínica e segurança da associação Cetuximab + FOLFIRI, como tratamento de primeira linha do CCRm não ressecável e com expressão de EGF, foram estudadas no RCT de fase III CRYSTAL, que contou com a participação de 599 doentes (174).

O esquema posológico usado no estudo encontra-se no Quadro 4.11, sendo que este é o esquema usado na prática atualmente.

Como *endpoint* primário foi estimada a PFS, sendo que esta foi de 8,9 meses para o grupo Cetuximab e de 8,0 meses para o grupo de controlo. Houve progressão da doença em 298 doentes do grupo Cetuximab e em 322 doentes do grupo de controlo. Isto traduziu-se numa redução de 15% no risco de progressão no grupo tratado com o mAb. Em termos de OS, esta foi de 19,9 meses no grupo Cetuximab e de 18,6 meses no grupo de controlo (174).

Em termos de segurança, o uso de Cetuximab demonstrou estar associado a uma maior incidência de *rash* acneiforme, diarreia e reações associadas à perfusão. Foi possível constatar que quanto mais “grave” fosse o *rash* acneiforme, maior era o tempo de PFS médio, o que significa que a incidência deste efeito adverso pode ser um fator preditor da resposta (174).

Uma análise retrospectiva do estudo CRYSTAL, avaliou a OS na população KRAS WT a receber cetuximab, sendo que o valor obtido foi de 23,5 meses para os portadores WT e de 20,0 meses para os portadores MT (175).

Para casos que progrediram após o tratamento com fluoropirimidinas ou Oxaliplatina, a associação Cetuximab + Irinotecano demonstrou resultados pouco significativos no RCT de fase III EPIC. Neste estudo, a posologia de Irinotecano foi de 350 mg/m², a cada 3 semanas. O grupo Cetuximab apresentou uma PFS de apenas 4.0 meses e o grupo de controlo apresentou uma PFS de 2.6 meses. Contudo, o uso do mAb permitiu manter uma melhor qualidade de vida dos doentes em termos dos sintomas típicos da patologia e/ou tratamento (fadiga, diarreia, náuseas e insónias) e da funcionalidade do doente no seu dia a dia (176).

Noutro estudo, surgiu a hipótese de que o Cetuximab tem a capacidade de reestabelecer a sensibilidade ao Irinotecano em casos refratários, através da inibição dos mecanismos de efluxo de fármacos e restabelecimento da apoptose (177,178).

4.3.2.4.3. Cetuximab monoterapia- exemplo de regime posológico

O Cetuximab em monoterapia é usado como tratamento do CCRm que progrediu após o tratamento com um regime contendo Irinotecano ou oxaliplatina, ou em casos em que estes citotóxicos estão contraindicados (157).

O regime posológico, normalmente utilizado, encontra-se no Quadro 4.12.

Quadro 4.12- Cetuximab em monoterapia- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Cetuximab	400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias/ Até progressão da doença ou intolerância					

O RCT CA225025, que contou com 572 participantes, avaliou a eficácia do uso de Cetuximab em monoterapia comparativamente aos melhores cuidados de suporte em doentes com CCRm refratário KRAS WT. A PFS estimada para o grupo Cetuximab foi de 3.7 meses e a OS de 9.5 meses, valores significativamente mais longos relativamente ao grupo com melhores cuidados de suporte (179).

Embora o Cetuximab não seja superior, em termos de aumento da PFS e OS, relativamente à associação Cetuximab + Irinotecano, para casos refratários, o seu uso continua a ter um impacto positivo, com toxicidade mínima, nos doentes que não são candidatos a continuar o tratamento com Irinotecano (180).

4.3.2.4.4. Panitumumab monoterapia-exemplo de regime posológico

O Panitumumab pode ser utilizado no tratamento do CCRm refratário, que progrediu após o tratamento com fluoropirimidinas, Oxaliplatina e/ou Irinotecano (159). A sua posologia habitual encontra-se no Quadro 4.13.

Quadro 4.13- Panitumumab em monoterapia- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume (mL)	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1	Panitumumab	6 mg/kg	0.9% NaCl	100	60	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias/ Até progressão da doença ou intolerância					

A eficácia do Panitumumab em monoterapia, relativamente aos melhores cuidados de suporte, no tratamento do CCRm refratário, foi avaliada num RCT de fase III. O estudo contou com a participação de 463 doentes que demonstraram progressão na doença após 6 meses de tratamento com um regime de quimioterapia clássica (181).

Como *endpoint* primário foi estimada a PFS, sendo que após 8 semanas de tratamento, esta era de 8 semanas para o grupo Panitumumab e 7,3 semanas para o grupo com melhores cuidados de suporte, o que se traduz numa diminuição de 46% no risco de progredir na doença no grupo com o mAb (181).

Em termos de OS, aquando da primeira análise, 82% dos participantes do grupo Panitumumab tinham falecido em contraste com 84% dos participantes do grupo com melhores cuidados de suporte. O tempo médio de seguimento para análise da OS foi de 72 semanas. Em termos de toxicidade, esta esteve de acordo com o definido para os mAbs anti-EGFR (181).

4.3.2.4.5. Panitumumab + FOLFOX

A associação Panitumumab + FOLFOX é usada para o tratamento de primeira linha do CCRm KRAS WT (159). O regime posológico habitual para esta associação encontra-se no Quadro 4.14.

Quadro 4.14- Protocolo FOLFOX-6 em combinação com Panitumumab - exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Panitumumab	6 mg/kg	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa
1 e 15	Oxaliplatina	85 mg/m ²	0.9% NaCl	500	120	Intravenosa
1 e 15	Folinato de cálcio	200 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46h	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias/ 6 ciclos					

O impacto da adição do Panitumumab ao protocolo FOLFOX-4, para o tratamento de primeira linha do CCRm KRAS WT e KRAS MT foi avaliada no RCT de fase III PRIME, que contou com a participação de 1183 doentes. O esquema posológico utilizado encontra-se no Quadro 4.14 (182).

O *endpoint* primário foi a PFS sendo que o valor médio desta para a população KRAS WT foi de 9,6 meses para o grupo Panitumumab e 8,0 meses para o grupo de controlo (182).

Para a população KRAS MT, a PFS média foi de 7,3 meses para o grupo Panitumumab e 8,8 meses para o grupo de controlo o que reforça o facto de os doentes KRAS MT não beneficiarem da terapêutica anti-EGFR. Em termos de OS, a população KRAS WT atingiu os 23,9 meses no grupo Panitumumab e 19,7 meses no grupo de controlo. Este indicador também foi mais baixo para a população KRAS MT.

Relativamente à toxicidade esta esteve de acordo com o esperado para a terapêutica anti-EGFR, sendo que o efeito adverso mais comum foi o *rash* acneiforme (182).

Outro RCT avaliou a mesma intervenção que o estudo PRIME, tendo em conta o estado mutacional KRAS (183).

Neste estudo o estado mutacional BRAF também foi tido em conta visto que alguns casos KRAS WT não apresentam boa resposta aos mAbs anti-EGFR. As mutações BRAF são independentes das mutações RAS e foram associadas a uma baixa resposta aos mAb anti-EGFR em estudos prévios (184,185).

No grupo Panitumumab sub-população KRAS WT BRAF WT, verificou-se um aumento de 1,6 meses na PFS e 7,4 meses na OS, relativamente ao grupo de controlo. Na subpopulação KRAS WT BRAF MT, as diferenças entre o grupo Panitumumab e o grupo controlo não foram significativas o que indica que os doentes portadores BRAF MT não beneficiam da associação Panitumumab + FOLFOX (183).

4.3.2.4.6. Panitumumab + FOLFIRI

A associação Panitumumab + FOLFIRI é usada no tratamento de primeira linha do CCRm KRAS WT e no tratamento de segunda linha em que casos que a patologia progrediu com o tratamento de primeira linha contendo fluoropirimidinas, excluindo o Irinotecano (159). O regime posológico normalmente usado para esta associação encontra-se no Quadro 4.15.

Quadro 4.15- Protocolo FOLFIRI em combinação com Panitumumab - exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1 e 15	Panitumumab	6 mg/kg	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa
1 e 15	Irinotecano	180 mg/m ²	0.9% NaCl	500	90	Intravenosa
1 e 15	Folinato de cálcio	400 mg/m ²	0.9% NaCl	250	30	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	400 mg/m ²			Bólus	Intravenosa
1 e 15	5-fluorouracilo	2400 mg/m ²	0.9% NaCl	500	46h	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 14 dias / 6 ciclos					

O uso de Panitumumab + FOLFIRI para tratamento de primeira linha do CCRm está pouco documentado na literatura (95).

O RCT PLANET-TTD de fase II, avaliou o impacto da adição do Panitumumab aos protocolos FOLFOX-4 ou FOLFIRI, no tratamento de primeira linha de 77 doentes com metástases hepáticas não ressecáveis. Os esquemas posológicos administrados são os dos Quadros 4.14 e 4.15. Os valores aqui enunciados são para a população KRAS WT (186).

Para o grupo a receber Panitumumab + FOLFOX-4, a ORR foi de 70% e para o grupo a receber Panitumumab + FOLFIRI foi de 67%. A PFS média atingiu valores de 13 meses para o grupo FOLFOX-4 e 14 meses para o grupo FOLFIRI. A OS foi de 37 meses para o grupo FOLFOX-4 e 41 meses para o grupo FOLFIRI (186).

Vale a pena referir que no grupo FOLFOX-4, em 27% dos doentes que tinham metástases não ressecáveis estas passaram a ressecáveis, em contraste com 50% dos doentes no grupo FOLFIRI (186).

Em termos de segurança, não houve grandes diferenças entre os grupos relativamente à administração de Panitumumab. A diferença nos efeitos adversos entre grupos deveu-se ao facto de num grupo ter sido administrado FOLFIRI (maior incidência de alopecia e diarreia grave) e no outro FOLFOX (maior incidência de neuropatia). De modo geral, não existe diferença relevante entre os dois regimes em termos de resultados, mas é notório o impacto positivo da adição de Panitumumab, principalmente a nível das taxas de conversão de metástases não ressecáveis em ressecáveis (186).

Outro RCT, mais recente, avaliou o uso da associação Panitumumab + FOLFIRI, no tratamento de primeira linha do CCRm KRAS WT, em 64 doentes. O esquema posológico administrado encontra-se no Quadro 4.15. Neste estudo em particular, foi administrada doxiciclina 100 mg (duas vezes ao dia) e cremes com corticosteroides de modo a prevenir/atenuar o *rash* típico causado pelos mAbs anti-EGFR (187).

Após 8 semanas do início do tratamento, 3 participantes demonstraram resposta total e 50 resposta parcial. A PFS média para a sub-população KRAS WT e NRAS WT foi de 13 meses e a OS média foi de 26 meses. Um ponto interessante deste estudo foi o facto de o local do tumor ter sido definido, sendo que a PFS para os doentes com tumores do lado direito do cólon foi de 4 meses e para o lado esquerdo foi de 14 meses e a OS foi de 18 meses e 26 meses, respetivamente (187).

O RCT 181, de fase III, avaliou o impacto da adição do Panitumumab ao protocolo FOLFIRI, no tratamento de segunda linha do CCRm KRAS WT, em 421 doentes. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto do Panitumumab na diminuição do tamanho do tumor (188).

Após 8 semanas do início do tratamento, 37% dos participantes do grupo Panitumumab obtiveram uma diminuição de mais de 30% no tamanho do tumor o que se traduziu numa PFS média de 8,6 meses. No grupo de controlo apenas 7% dos participantes obtiveram uma diminuição superior a 30% do tamanho do tumor. As PFS médias foram mais baixas, nos dois grupos, para os doentes que não obtiveram diminuições iniciais significativas do tamanho do tumor. Isto indica duas coisas: por um

lado, a adição do Panitumumab leva a uma maior diminuição do tamanho do tumor e essa diminuição está associada a PFS médias mais altas (188).

4.3.3. Inibidores do PD-1 e do CTLA-4

4.3.3.1. Pembrolizumab

4.3.3.1.1. Estrutura e características farmacológicas

O Pembrolizumab está aprovado para o tratamento de primeira linha do CCRm e para o tratamento do CCRm ou irresssecável que progrediu após o tratamento com regimes contendo fluoropirimidinas. Este mAb apenas pode ser utilizado em CCR com sistema *mismatch* deficiente (dMMR, do inglês *deficient mismatch repair*)/instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H, do inglês, *microsatellite instability-high*). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado (regiões hipervariáveis de origem murina) derivado de IgG4 kappa com uma alteração na região Fc, produzido em células CHO por tecnologia de DNA recombinante (189).

Este mAb liga-se ao PD-1, bloqueando assim a interação entre este e os seus ligandos, o PD-L1 e PD-L2. Este ligandos podem estar expressos em células APCs, em células tumorais ou noutras células que façam parte do TME (189).

O PD-1 tem a capacidade de regular negativamente a atividade dos linfócitos T e quando da sua ligação ao PD-L1 e PD-L2 dá-se a inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas. Isto leva a uma diminuição da resposta imune o que favorece a evasão ao sistema imunitário por parte das células cancerígenas. Uma inibição da ligação do PD-1 ao seus ligandos gera uma potenciação da atividade das células T o que por sua vez leva a uma diminuição do tumor (87,189).

O Pembrolizumab é utilizado em monoterapia e a dose recomendada é de 200 mg cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas. Este mAb deve ser administrado por perfusão IV, durante 30 minutos (189).

4.3.3.2. Nivolumab e Ipilimumab

4.3.3.2.1. Estrutura e características farmacológicas

O Nivolumab e o Ipilimumab são anticorpos monoclonais totalmente humanos, derivados de IgG4 e IgG1 kappa, respetivamente, produzidos em células de CHO, através de tecnologia de DNA recombinante. Estes mAbs estão reservados para o tratamento do

CCR metastático ou recorrente com dMMR ou MSI-H, após o tratamento com regimes contendo fluoropirimidinas, e são normalmente usados em conjunto (190) (191).

O Nivolumab tem como alvo terapêutico o PD-1 e por isso o seu mecanismo de ação é semelhante ao do Pembrolizumab (192).

O Ipilimumab, é um inibidor do CTLA-4 que impede a ligação deste ao seus ligandos CD80/CD86. O CTLA-4 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos T. O bloqueio do CTLA-4 leva a uma maior ativação e proliferação das células T, incluindo das células T efectoras que se infiltram nos tumores. A inibição da sinalização por parte do CTLA-4 leva também a uma diminuição da função das células Treg, o que contribui para um aumento da resposta por parte das células T, incluindo a resposta imunitária anti-tumoral (191).

O Nivolumab é, habitualmente, usado em associação com o Ipilimumab, embora possa ser usado também em monoterapia. Quando é usada a associação, a dose de Nivolumab é de 3 mg/kg e de Ipilimumab é de 1 mg/kg. Estas doses são administradas a cada 3 semanas durante 4 ciclos de doses (fase de associação). Passadas 3 semanas do fim da fase de associação, inicia-se a fase de monoterapia em que é administrado Nivolumab 240 mg a cada duas semanas, durante 30 minutos, ou Nivolumab 480 mg a cada quatro semanas, durante 60 minutos (190).

O Nivolumab só pode ser administrado por perfusão IV durante um período de 30 ou 60 minutos, sendo que a concentração final não pode ultrapassar os 10 mg/ml. O Nivolumab é sempre administrado *à priori* do Ipilimumab, e os sacos de perfusão não devem os mesmos. Deve-se ter especial atenção aquando da administração de Nivolumab os doentes com compromisso hepático moderado ou grave (190).

Relativamente ao Ipilimumab, a sua administração deve ser feita por perfusão IV, durante 30 minutos, e a sua concentração final deve estar entre 1 e 4 mg/ml. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ou renal ligeiro a moderado (191).

Como nenhuma destas moléculas são metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450), não são esperadas interações medicamentosas (190) (191).

4.3.3.3. Contraindicações e efeitos adversos comuns aos inibidores do PD-1 e CTLA-

4

Relativamente a contraindicações, caso haja hipersensibilidade a algum dos medicamentos (Pembrolizumab, Nivolumab e Ipilimumab), estes não deverão ser usados (189–191).

O Pembrolizumab e o Nivolumab, partilham o mesmo alvo terapêutico, o PD-1. Já o Ipilimumab tem como alvo o CTLA-4. Embora sejam alvos diferentes, ambas as abordagens interferem com o sistema imunitário e por isso os efeitos adversos são transversais, sendo que estes são na sua maioria efeitos adversos imunomediados (189–191).

Estes efeitos imunomediados ocorrem porque estes medicamentos induzem um desequilíbrio no organismo e reduzem a tolerância por parte das células T, o que leva ao aparecimento de efeitos adversos relacionados com a imunidade (irAEs, do inglês *immune-related adverse events*). O equilíbrio entre a ativação da resposta imune e a tolerância imune mantém o normal funcionamento do sistema imunitário. Os inibidores dos *checkpoint* imunológicos promovem a ativação e proliferação das células T e suprimem a função das células Treg, as quais são responsáveis por manter a tolerância por parte do sistema imunitário. Esta perda de tolerância promove o aparecimento dos irAEs. A ocorrência de irAEs é comum e ocorre em 90% dos indivíduos que estejam a fazer tratamento com inibidores dos *checkpoints* imunológicos (193).

Os irAEs podem-se manifestar em diferentes órgãos/sistemas sendo que os mais afetados são: tecidos cutâneos (prurido), TGI (diarreia e colite), sistema respiratório (pneumonite), sistema endócrino (endocrinopatias) e a nível hepático (hepatite) e renal (nefrite). Como tal, o uso de corticosteroides sistémicos pode ser benéfico na profilaxia de efeitos adversos imunomediados nos doentes a fazer terapêutica com inibidores do *checkpoint* imunológicos (189–191).

Antes de iniciar a terapêutica com Pembrolizumab ou Nivolumab é essencial que a presença do PD-1 seja confirmada (189,190).

As IgG4 humanas, tal como as IgG1, atravessam a barreira placentária. Como o Pembrolizumab e Nivolumab derivam de IgG4, e o Ipilimumab de IgG1, o seu uso em mulheres grávidas é desaconselhado. As mulheres em idade fértil a fazer tratamento com

estes mAbs devem usar um método contraceptivo eficaz. Um detalhe importante, é que a inibição do PD-1 altera a tolerância por parte da mãe ao feto o que pode levar à perda fetal (189–191).

4.3.3.4. Eficácia clínica e integração nos protocolos terapêuticos clássicos

4.3.3.4.1. Pembrolizumab monoterapia- exemplo de regime posológico

O Pembrolizumab foi o primeiro inibidor do PD-1 a demonstrar uma eficácia satisfatória no tratamento do CCR metastático dMMR (68).

O regime posológico normalmente utilizado encontra-se no Quadro 4.16.

Quadro 4.16- Pembrolizumab em monoterapia- exemplo de regime posológico.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluyente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1	Pembrolizumab	200 mg	0.9% NaCl	100	60	Intravenosa
Repetição/nº de ciclos	A cada 22 dias / Até um máximo de 24 meses					

No contexto do tratamento de primeira linha do CCRm dMMR/MSI-H, a eficácia do Pembrolizumab, foi avaliada no estudo KEYNOTE-177 de fase III, o qual contou com a participação de 307 doentes (194) .

Neste RCT, o Pembrolizumab foi comparado com a quimioterapia (FOLFOX-6 modificado ou FOLFIRI) em associação ou não com Bevacizumab ou Cetuximab. A dose de Pembrolizumab administrada foi de 200 mg a cada 3 semanas (194) .

O grupo Pembrolizumab atingiu uma PFS média de 16,5 meses e o grupo com quimioterapia atingiu um valor de 8,2 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR, do inglês *objective rate response*) foi de 45% para o grupo Pembrolizumab e de 33% para o grupo com quimioterapia. A incidência de efeitos adversos de grau 3 e 4 foi de 66% no grupo com quimioterapia e de apenas 22% no grupo com Pembrolizumab (194) .

O RCT KEYNOTE-016 de fase II, teve com objetivo demonstrar que os tumores dMMR têm uma elevada carga mutacional e que isso torna esses tumores mais suscetíveis

ao tratamento com inibidores dos *checkpoints* imunológicos, neste caso com Pembrolizumab (195).

Este RCT testou o uso do Pembrolizumab como tratamento de casos refratários visto que todos os doentes já tinham feito até 4 linhas de tratamento prévias. Neste estudo a posologia de Pembrolizumab foi de 10 mg/kg a cada 14 dias. No grupo dMMR, a resposta objetiva (OR, do inglês *objective response*) foi atingida em 4 de 10 doentes e no grupo *mismatch repair* proficiente (pMMR, do inglês, *proficient mismatch repair*) nenhum doente atingiu OR. Após 20 semanas do início do estudo, a PFS média foi de 78% para o grupo dMMR e de 11% para o grupo pMMR (195).

Outros estudos demonstraram resultados semelhantes no que diz respeito à relação entre a carga mutacional e a resposta aos inibidores dos *checkpoints* imunológicos (196,197).

4.3.3.4.2. Nivolumab monoterapia- exemplo de regime posológico

O impacto positivo do Nivolumab, no tratamento de doentes com CCR metastático ou recorrente dMMR, foi confirmado pela primeira vez, no RCT de fase I MDX-1106 (198).

O estudo contou com a participação de 39 doentes com diferentes tipos de tumores, sendo que 14 destes tinham CCR. Um dos participantes com CCR dMMR refratário, que recebeu 5 administrações de Nivolumab 3 mg/kg, obteve resposta completa por mais de 21 meses. Mediante acompanhamento posterior deste doente (durante 3 anos) verificou-se resposta completa, a nível clínico e radiológico, sem necessidade de tratamento com outras terapêuticas antineoplásicas e sem evidência de recidiva (198).

Posteriormente, o RCT de fase II, CheckMate-142, avaliou a eficácia e segurança, do Nivolumab no tratamento de primeira linha, de 74 doentes com CCR metastático ou recorrente dMMR e MSI-H (199).

Os participantes receberam Nivolumab IV 3mg/kg a cada duas semanas. Como *endpoint* primário foi estimada a ORR, a qual foi avaliada por cada investigador. Dos 74 participantes, 23 obtiveram resposta parcial e a ORR foi de 31,1%. O controlo da doença foi alcançado em 51 pacientes, por um período superior a 12 semanas. Após 12 meses do

início do estudo a PFS avaliada por investigador, foi de 50,4% e a OS média foi de 73,4 % (199).

Em termos de segurança, ocorreram efeitos adversos em 98.6% dos participantes sendo que os mais comuns e ligeiros foram a fadiga, diarreia e prurido e os mais graves foram aumento da lipase e amílase, que levaram a descontinuação do tratamento em 5 doentes (199).

4.3.3.4.3. Nivolumab + Ipilimumab

A associação Nivolumab + Ipilimumab está aprovada para o tratamento do CCR que progrediu após o tratamento com fluoropirimidinas, Oxaliplatina e Irinotecano. No entanto, em muitos RCTs os participantes não fizeram nenhum tratamento prévio a estes mAbs, sendo que alguns receberam Nivolumab + Ipilimumab como tratamento de primeira linha (95).

A combinação destes dois mAbs apresenta efeitos sinérgicos, pelo que o seu uso conjunto permite uma potenciação muito maior da resposta anti-tumoral por parte do sistema imunitário, do que quando usados em monoterapia (200).

Estes dois mAbs possuem mecanismos de ação diferentes, mas que se complementam. Enquanto o Nivolumab atua a nível das células T em exaustão, nos tecidos periféricos, o Ipilimumab promove a ativação das células T aquando do começo da resposta imune, a nível dos nódulos linfáticos. Estes dois mAbs variam no tempo e local em que atuam e isso faz com que o seu uso em associação permita uma maior destruição das células tumorais (efeito sinérgico) (201).

O uso desta combinação como tratamento de primeira linha, em doentes com CCR dMMMR/MSI-H sem tratamento prévio, foi avaliado num RCT de fase II. Os 45 participantes, receberam Nivolumab 3 mg/kg a cada duas semanas + Ipilimumab 1 mg/kg a cada 6 semanas (202).

Como *endpoint* primário foi estimada a ORR. Dos 45 participantes, 60% obtiveram resposta e 7% destes obtiveram resposta total. Após 12 meses do início do estudo, a PFS média estimada era de 77% e a OS média de 83%. Apenas 7% dos participantes tiveram de descontinuar o tratamento devido a efeitos adversos de grau 3 e 4. A combinação Nivolumab + Ipilimumab leva a benefício clínico duradouro com baixa

toxicidade, o que torna esta associação uma boa opção terapêutica como tratamento de primeira linha do CCRm dMMMR/MSI-H (202).

A segurança e eficácia da associação Nivolumab + Ipilimumab, no tratamento de segunda linha do CCR metastático ou recorrente dMMMR/MSI-H, foram avaliadas num RCT de fase II. O estudo contou com a participação de 119 doentes e o *endpoint* primário foi a ORR avaliada por investigador (resposta completa ou resposta parcial). O tratamento consistiu na administração de Nivolumab 3 mg/kg e de Ipilimumab 1 mg/kg, a cada três semanas (4 ciclos), seguido de Nivolumab na mesma dose a cada duas semanas (203).

Dos 119 doentes, 54,6 % atingiram OR sendo que destes 3,4% atingiram respostas completas. O controlo da doença por mais de 12 semanas foi alcançado em 80% dos doentes. Em termos de PFS, 76% dos participantes alcançaram os 12 meses e em termos de OS 85% dos doentes alcançaram os 12 meses. Os efeitos adversos associados ao tratamento foram os esperados (diarreia, fadiga e prurido) e ocorreram em 73% dos doentes (203).

O RCT NICHE-2, avaliou o impacto da associação Nivolumab + Ipilimumab no tratamento neoadjuvante do CCR não metastático dMMR de alto risco, em 112 doentes. O esquema posológico administrado foi semelhante aos dos RCTs aqui já mencionados. O tempo médio entre a primeira administração e a realização de cirurgia foi de 5 semanas, sendo que 95% dos doentes obtiveram resposta patológica *major* e 4% resposta parcial. Após 13 meses da entrada no estudo, nenhum dos doentes tinha tido recidivas (204).

4.4. Inibidores das tirocinases e de outras proteínas cinases

Embora estes fármacos não sejam nem mAbs nem medicamento biológicos, os seus alvos terapêuticos são semelhantes aos dos medicamentos já referenciados. Para além disso, faz sentido mencionar nesta dissertação, ainda que seja de forma pouco detalhada, que opções existem para os doentes que progridem na doença, mesmo após o tratamento com os vários mAbs disponíveis.

4.4.1. Regorafenib

4.4.1.1. Estrutura e características farmacológicas

O Regorafenib em monoterapia é usado para o tratamento do CCRm, que foi previamente tratado com quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapêutica anti-VEGF e terapêutica anti-EGFR. Também pode ser usado em doentes não elegíveis para o tratamento com estas terapêuticas mencionadas (76).

O Regorafenib tem como alvos terapêuticos várias proteínas cinases, incluindo as que estão envolvidas no processo de angiogénese (VEGFR-1 e VEGFR-2), oncogénese (KIT, RAF-1, BRAF e BRAF V600E), metástases e microambiente tumoral (PDGFR e FGFR). A inibição do recetor proto-oncogénico, KIT, é particularmente importante pois este constitui um estimulador oncogénico importante dos tumores gastrointestinais. A sua inibição leva ao bloqueio da proliferação de células tumorais (76).

A posologia de Regorafenib recomendada é de 160 mg (4 cápsulas de 40 mg), uma vez por dia, durante 3 semanas, seguida de uma semana de pausa. Cada período de 4 semanas corresponde a um ciclo de tratamento. Os doentes com compromisso hepático devem ser monitorizados, frequentemente, pois este fármaco é eliminado maioritariamente por via hepática. Em doentes renais não é necessário qualquer ajuste (76).

Os efeitos adversos mais comuns da administração de Regorafenib são: infeções, trombocitopenia, anemia, hemorragia, hipertensão, distúrbios GI, aumento das transaminases e eritrodisestesia palmo-plantar (76).

O Regorafenib é metabolizado pelo CYP3A4 e pela UGT1A9 (uridina difosfato glucuronosil transferase), e por isso, a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 e UGT1A9 não é recomendada (76).

A administração de Regorafenib em mulheres grávidas, em mulheres com potencial para engravidar e em mulheres a amamentar não é recomendada. Deve ser escolhido um método contraceptivo eficaz e este deve ser mantido até 8 semanas após o término da terapêutica (76).

4.4.1.2. Eficácia clínica e integração nos protocolos quimioterapêuticos clássicos

A eficácia e segurança do Regorafenib, no tratamento do CCRm que progrediu após o tratamento com todas as linhas *standard*, foram estudadas no RCT de fase III CORRECT. Este estudo contou com a participação de 760 doentes, sendo que todos receberam melhores cuidados de suporte. A posologia de Regorafenib foi de 160 mg, 1 vez ao dia, durante 3 semanas, seguidas de uma semana de pausa (205).

Como *endpoint* primário foi estimada a OS média, sendo que para o grupo Regorafenib esta foi de 6.4 meses e para o grupo de controlo foi de 5.0 meses. Em termos de PFS, esta foi ligeiramente mais elevada no grupo regorafenib, relativamente ao grupo de controlo (1.9 meses vs 1.7 meses). Em termos de segurança, os efeitos adversos de grau 3 mais comum foram típicos das pequenas moléculas inibidoras de proteínas cinases: eritrodisestesia palmo-plantar, fadiga, diarreia, HTA e *rash* (205).

Embora se tenha registado um declínio da qualidade de vida, a adição do Regorafenib aos melhores cuidados de suporte, levou a um aumento da sobrevivência média dos doentes com CCRm refratário, relativamente aos melhores cuidados de suporte por si só. Estes resultados demonstram que o Regorafenib poderá ser o tratamento paliativo *standard* dos doentes com CCRm refratário em estadio terminal, no entanto, é necessário perceber que doentes beneficiarão mais desta intervenção, isto é, é necessário estabelecer biomarcadores que sejam preditivos da resposta aos inibidores das tirosinacinas (205).

Um outro RCT de fase III, o CONCUR, testou a mesma intervenção que o RCT CORRECT, na população asiática. Como *endpoint* primário foi estimada a OS média, sendo que esta foi de 8,8 para o grupo Regorafenib e de 6,3 meses para o grupo de controlo (206).

Muitos outros RCTS testaram a mesma intervenção que os estudos já aqui mencionados. Os resultados clínicos foram semelhantes entre todos, o que contribui para o facto de o Regorafenib poder ser usado com tratamento de última linha nos doentes com CCRm refratário à quimioterapia e terapêutica biológica (207–209).

4.4.2. Encorafenib

O Encorafenib, em associação com o cetuximab, está aprovado para o tratamento do CCRm que expressa a mutação BRAF V600E, e que progrediu após terapêutica sistêmica prévia (75).

O Encorafenib é um agente antineoplásico, inibidor das proteínas cinases RAF. Trata-se de uma pequena molécula, que inibe de forma potente e altamente seletiva as proteínas cinases RAF, através de um mecanismo ATP-competitivo. Este fármaco inibe em particular as vias R AF/MEK/ERK nas células tumorais, que expressam a proteína cinase BRAF mutada, incluindo a variante V600E. Como é sabido, esta via está envolvida na regulação do crescimento, sobrevivência e migração das células das células tumorais. O Encorafenib não tem a capacidade de inibir a sinalização RAF/MEK/ERK nas células que expressam BRAF WT (75).

A posologia de Encorafenib, quando usado em associação com Cetuximab, é de 300 mg, uma vez ao dia (4 cápsulas de 75 mg). Se por alguma razão o tratamento com Encorafenib for descontinuado permanentemente, o Cetuximab também tem de ser descontinuado. Este fármaco deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e compromisso renal grave. Para doentes com compromisso hepático moderado a grave não podem ser feitas recomendações posológicas (75).

O Encorafenib é usado em associação com o Cetuximab, pois um dos mecanismos de resistência do CCR, à terapêutica anti-EGFR, é a reativação do EGFR através do desvio da transdução de sinal via BRAF (75).

A evidência sugere que o uso de Cetuximab ou Panitumumab, quer seja em monoterapia, ou em combinação com a quimioterapia, em doentes com CCRm que expressem a proteína BRAF MT, não apresenta benefício clínico, a menos que seja utilizado concomitantemente um inibidor BRAF. É recomendado que seja feita genotipagem do tumor, relativamente à proteína BRAF, em todos os doentes com CCR estadio IV (95).

Os efeitos adversos mais comuns da administração de Encorafenib em associação com Cetuximab são: nevo melanocítico, carcinoma cutâneo das células escamosas, neuropatia periférica, cefaleia, distúrbios GI, dermatite acneiforme e artralguas(75).

O Encorafenib é metabolizado maioritariamente pelo CYP3A4, e por isso, a administração concomitante de inibidores/indutores potentes do CYP3A4 não é aconselhada pois pode haver um aumento da toxicidade ou diminuição da eficácia do fármaco (75).

O uso de Encorafenib em mulheres grávidas, em mulheres com potencial para engravidar e em mulheres a amamentar não é recomendado. Como o Encorafenib pode diminuir a eficácia da contraceção hormonal, o casal deve optar por utilizar um método de barreira como o preservativo. A contraceção deve ser mantida até pelo menos 1 mês após o término da terapêutica (75).

4.4.2.1. Cetuximab + Encorafenib

A associação Cetuximab + Encorafenib, deve ser dada a todos os doentes com CCRm BRAF V600E, cuja patologia apresentou progressão após pelo menos uma linha de tratamento (210,211).

O regime posológico, normalmente usado, encontra-se no Quadro 4.17.

Quadro 4.17- Regime posológico da associação Cetuximab + Encorafenib.

Adaptado de (95).

Dia do ciclo	Fármaco	Dose	Diluente	Volume	Tempo de administração (minutos)	Via de administração
1	Encorafenib	300 mg				<i>Per os</i>
2	Cetuximab	250 mg/m ²	0.9% NaCl	500	60	Intravenosa

A eficácia e segurança da associação Cetuximab + Encorafenib com ou sem Binimetinib, no tratamento do CCRm BRAF V600E, foram avaliadas no RCT de fase III, BEACON CRC. O estudo contou com a participação de 665 doentes, sendo que no máximo estes podiam ter feito 2 linhas de tratamento anteriormente. A posologia para os diferentes medicamentos do tratamento foram (212):

- Encorafenib 300 mg, uma vez ao dia;
- Binimetinib 45 mg, duas vezes ao dia;
- Cetuximab 400 mg/m² na primeira administração e 250 mg/m² nas restantes.

No grupo de controlo o tratamento era composto por Cetuximab em associação com Irinotecano (180 mg/m² a cada 14 dias) ou Cetuximab em associação com o protocolo FOLFIRI. Todos os ciclos tinham 28 dias (212).

A OS média foi de 9 meses para o grupo com terapêutica tripla (Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib), 8,4 meses para o grupo com terapêutica dupla (Cetuximab + Encorafenib) e 5,4 meses no grupo de controlo. A ORR foi de 26% no grupo com terapêutica tripla, 20% no grupo com terapêutica dupla e apenas 2% no grupo de controlo. Tanto no regime triplo como no duplo, os efeitos adversos mais comuns foram distúrbios gastrointestinais e *rash* do tipo acneiforme (212).

Estes resultados demonstram que a terapêutica *standard* não é eficaz nos doentes com CCRm BRAF V600E, quer seja em contexto de tratamento de primeira linha ou seguintes. Após o tratamento *standard* de primeira linha, os tratamentos com as linhas seguintes têm um benefício limitado, alcançando PFS médias de apenas 2 meses e OS entre 4 e 6 meses (213–215).

3Existem opções terapêuticas que beneficiam muito mais este sub-grupo de doentes, tais como as associações Encorafenib + Cetuximab e Encorafenib + Cetuximab + Binimetinib, que permitem alcançar valores mais longos de PFS e OS, com toxicidade aceitável (212).

5. Perspetivas futuras na terapêutica do CCR

5.1. Terapêutica biológica

O leque de opções terapêuticas biológicas para os doentes com CCR tem vindo a aumentar ao longo dos anos, no entanto, a procura por novas terapêuticas, que permitam alcançar melhores resultados continua, embora a um ritmo lento. Como foi elucidado ao longo desta dissertação, o CCR é uma patologia bastante heterogénea que compreende alterações em diversos genes e engloba diferentes vias e por isso existem muitos alvos terapêuticos que podem ser explorados (68).

Relativamente à terapêutica atual do CCRm existem alguns problemas tais como:

- Resistência ao tratamento com mAbs anti-EGFR por parte dos doentes com mutações nas proteínas KRAS e BRAF e o facto de os tumores localizados no lado esquerdo expressarem mais EGFR. As mutações nas vias de sinalização em

que o EGFR está envolvido e a ativação compensatória de outras de vias de sinalização também contribuem para a resistência à terapêutica (216).

- Resistência ao tratamento com mAbs anti-VEGF, por parte dos doentes que possuem tumores com ativação de outras vias de sinalização envolvidas na angiogénese como as vias FGF/FGFR e c-MET (217).
- A maioria dos doentes (95%) possuem tumores pMMR ou MSS os quais são resistentes ao tratamento com inibidores dos *checkpoints* imunológicos. Este tipo de tumores têm uma carga mutacional muito menor e baixo recrutamento de células do sistema imunitário, o que leva a uma fraca resposta aos inibidores dos *checkpoints* imunológicos (218,219).

Relativamente à proteína KRAS, as mutações mais comuns são a KRAS^{G12C} e KRAS^{G12D}. Algumas moléculas inibidoras destas proteínas têm sido testadas, no tratamento do CCR. O Sotorasib (AMG10), um inibidor da proteína KRAS^{G12C} foi testado num RCTs de fase I, sendo que 42 participantes, 66,7% demonstraram estabilização da doença e a PFS média foi de 4 meses (220). O MRTX113 e o RM-036 são inibidores da proteína KRAS^{G12D} exibiram atividade tumoral robusta em modelos xenográficos (221,222).

Em termos de novas estratégias para inibir o VEGF, o Vanucizumab tem sido testado em RCTs de fase I. Este mAb tem como alvos o VEGF-A e a angiopoietina-2. Num RCT de fase I, este medicamento demonstrou ter atividade antitumoral promissora e toxicidade aceitável (223).

A imunoterapia é uma área com interesse crescente no tratamento de vários tumores sólidos, incluindo os tumores colorretais. Ao longo desta dissertação, foram analisados alguns fármacos no âmbito da imunoterapia, tais como o Pembrolizumab, o Nivolumab e o Ipilimumab. Atualmente, estes três são os mais usados para o tratamento do CCRm, mas como se trata de uma área com elevado potencial em rápida expansão, existem outros medicamentos biológicos, cujos alvos são os *checkpoints* imunológicos, a serem testados (219).

Para os doentes com tumores pMMR ou MSS, também chamados de tumores “frios”, existem algumas estratégias a serem testadas tais como: combinação com quimioterapia, radioterapia, outros agentes direcionados ou outros inibidores dos *checkpoints* imunológicos (224,225).

A associação Tremelimumab + Durvalumab, demonstrou prolongar a sobrevivência livre de recaída (RFS, do inglês *relapse free survival*), em 21 doentes com tumores colorretais pMMR com presença de metástases hepáticas. O Tremelimumab é um inibidor do CTLA-4 e o Durvalumab é um inibidor do PD-L1 (226).

A evidência sugere que os agentes anti-angiogénicos podem levar a um aumento da infiltração das células T CD8+ e da atividade tumoral destas células. Isto acontece, pois, há um aumento do PD-L1 e uma diminuição das células imunossupressoras como as Tregs. O RCT REGONIVO testou a eficácia da associação Nivolumab + Regorafenib no tratamento do CCR pMMR-MSS. Para os 24 participantes, a ORR foi de 36% e a PFS média foi de 7,9 meses (227).

Alguns estudos sugerem que a quimioterapia tem um papel importante na potenciação do sistema imunitário, em particular a Oxaliplatina em combinação com 5-FU, que demonstraram ativar a expressão de PD-L1 e o recrutamento de células CD8+. Num RCT de fase II, 41 doentes com CCRm MSS RAS/BRAF WT, foram tratados com quimioterapia + Cetuximab + Avelumab, sendo que 4 desses alcançaram resposta completa ao tratamento (228,229).

Os anticorpos bi-específicos, também têm demonstrado resultados promissores no tratamento do CCR MSS. Esta classe de terapêuticas dirigidas, tem a capacidade de se ligar simultaneamente a dois antigénios diferentes ou a diferentes locais do mesmo antigénio. Isto permite que haja uma maior ativação e infiltração das células T. O anticorpo bi-específico, CEA-CD3, foi o primeiro a demonstrar bons resultados. Quando associado ao Atezolizumab (inibidor do PD-L1), apresenta resultados ainda mais promissores. Existem outros 3 anticorpos bi-específicos emergentes, que demonstraram boa atividade antitumoral em casos de CCR (230–233).

As moléculas aqui apresentadas, são algumas das opções passíveis de serem exploradas para o tratamento do CCR não metastático e metastático. O facto de o conhecimento sobre genoma e proteoma humano bem como das características genéticas particulares de cada indivíduo ser cada vez mais acessível (devido ao desenvolvimento tecnológico), permite que seja possível desenvolver terapêuticas cada vez mais direcionadas. O facto de dispormos de terapêuticas cada vez mais direcionadas para o alvo terapêutico permite que cada doente possa ter acesso a um tratamento personalizado, menos suscetível de gerar toxicidade e com maior eficácia (68).

5.2. Vacinas Terapêuticas e Terapia por Transferência de Células T Adotivas

Ainda no âmbito da imunoterapia, existem várias vacinas a serem testadas para o tratamento do CCR. As vacinas para o cancro e a imunoterapia oncolítica podem mudar o paradigma do CCR. O objetivo é encontrar um antígeno que provoque uma resposta específica e duradoura por parte das células T, contra as células tumorais (234).

A vacina PolyPEPI1018, constituída por 6 péptidos sintéticos e 12 epítomos derivados de 7 *cancer testis antigens* (CTAs), os quais foram otimizados de modo a gerar uma resposta seletiva e de longa duração das células T, foi testada em 11 doentes com CCRm MSS, que não receberam tratamento prévio. Dos 11 participantes, 4 atingiram OR e benefício clínico duradouro (235).

A vacina autóloga OncoVAX®, é um tipo de imunoterapia muito específica e que utiliza as células cancerígenas do próprio doente, as quais contêm todos os antígenos associados àquele tumor. Estes antígenos são usados para ativar a resposta imune do indivíduo e prevenir a progressão da doença após cirurgia. Relativamente a esta vacina estava a decorrer um RCT de fase III desde 2015, sendo que este terminou em 2022, mas até à data ainda não existem resultados disponíveis (219).

Existem vários vírus que podem ser manipulados de modo a produzir vacinas para o cancro. No contexto do CCR, o vírus Vaccinia tem sido manipulado de modo a expressar CEA. A imunização com vírus Vaccinia que expresse o CEA, demonstrou provocar a produção de anticorpos específicos para o CEA e aumento da resposta por parte das células T CD4+ e CD8+. Estes efeitos foram associados a uma regressão do tumor em modelos xenográficos implantados com células cancerígenas do cólon com expressão de CEA. O vírus Vaccinia pode ser combinado com inibidores dos *checkpoint* imunológicos ou com citocinas imunomoduladoras (236,237) .

Outra estratégia que tem gerado bastante expectativa é a terapia por transferência de células T adotivas (ACT, do inglês *adoptive cell therapy*). Na ACT, são selecionadas células dos hospedeiros que exibam atividade anti-tumoral ou células do hospedeiro modificadas com recetores antigénicos quiméricos (CARs, do inglês *chimeric antigens receptors*). O objetivo é aumentar a resposta imune anti-tumoral do hospedeiro. Embora a terapêutica com células CAR-T seja muito promissora ao nível dos tumores

hematológicos, a sua eficácia a nível de tumores sólidos, como o CCR ainda não foi provada (238–242).

5.3. Terapêuticas baseadas em RNA

O uso de RNAs como agentes terapêuticos implica o uso de diferentes classes de RNA, sendo que cada uma regula a expressão e transcrição de genes através de mecanismos particulares. As terapêuticas que fazem uso de RNAs são bastante específicas e eficazes e pouco tóxicas (243).

No contexto do CCR os RNAs mais explorados são: os siRNA, os micro RNAs (miRNA) e o oligonucleótidos antisense (ASO, do inglês *antisense oligonucleotides*) (243).

Os siRNA, são usados nas células para inibir a expressão de genes através do bloqueio de moléculas de RNA mensageiro (mRNA). No contexto oncológico, são usados para silenciar oncogenes e proto-oncogenes (243).

Os siRNA, são de cadeia dupla e podem ser incorporados em proteínas de modo a formar o complexo silenciador induzido por RNA (RISC, do inglês, *RNA-induced silencing complex*). Após a ligação, a cadeia dupla separa-se e uma das cadeias liga-se ao mRNA alvo, induzindo a sua clivagem e bloqueando a formação da proteína. Esta estratégia pode ser aplicada no CCR, de modo a suprimir a proliferação de células cancerígenas e induzir a apoptose. Isto leva a uma menor ocorrência de resistências e previne o aparecimento de metástases (243).

Alguns siRNAs têm sido desenvolvidos na última década para o tratamento do CCR, sendo que os alvos são proteínas de sinalização das vias envolvidas na proliferação e disseminação das células cancerígenas (KRAS, PI3K, RAS, etc). Os resultados são no geral positivos, mas são necessários mais estudos para gerar evidência mais robusta (244,245).

Embora seja uma estratégia promissora, as moléculas de RNA são muito instáveis pois são rapidamente degradadas após a sua administração. O grande desafio é encontrar transportadores que permitam estas moléculas terapêuticas chegarem ao seu alvo terapêutico. Neste contexto, as nanopartículas (NPs) estão a ser estudadas (243,246).

Um exemplo da aplicação das NPs, ao transporte de ácidos nucleicos é a associação do miRNA-708 ao Paclitaxel em NPs de titânio. Esta associação permite inibir a proteína inibidora da enzima de conversão da interleucina-1 β semelhante ao FADD (c-FLIP, do inglês, *FADD-like-interleukin-1 β -converting-enzyme-inhibitory protein*), a qual está associada à resistência aos agentes quimioterapêuticos. Ao testar estas NPs em linhagens celulares e modelos xenográficos, foi possível observar efeitos citotóxicos e diminuição dos tumores, respectivamente (247).

5.4. Nanopartículas no diagnóstico e tratamento

As aplicações das NPs são vastas, e uma delas poderá ser no diagnóstico e tratamento do CCR. Estas partículas são biocompatíveis e/ou biodegradáveis e podem ajudar a modificar o tempo de semivida de alguns agentes terapêuticos. As NPs podem ser associadas a anticorpos monoclonais ou aptâmeros (248).

Embora na prática clínica ainda não se usem NPs, algumas destas passaram em ensaios clínicos preliminares e são promissoras no diagnóstico e tratamento do CCR. Ao nível do diagnóstico, foram testadas NPs contendo rutênio pegilado juntamente com uma molécula com atividade anti-tumoral que emite fluorescência. Esta combinação permite que se alcance simultaneamente uma terapia fototérmica e imunoterapia. Os resultados demonstraram que estas NPs têm a capacidade de penetrar nas células cancerígenas colorretais *in vivo* (249).

Em termos de tratamento, existem algumas moléculas, como a curcumina, o resveratrol e o ácido ferúlico, que são usadas como tratamento adjuvante do CCR. Os problemas associados a estas moléculas são a baixa solubilidade e absorção. Alguns estudos demonstram que associá-las a nanopartículas pode eliminar estas limitações (250).

Os agentes quimioterapêuticos, como a Oxaliplatina e Irinotecano, também têm sido associados a NPs. A Oxaliplatina tem sido associada a diversos nano-transportadores, sendo que o mais recente foi uma nanoemulsão. O Irinotecano foi nanoformulado com ciclodextrina, grafeno e Fe₃O₄. Este nanocomplexo aumentou a citotoxicidade induzida pelo Irinotecano em relação as células cancerígenas colorretais (251,252).

5.5. A inteligência artificial no tratamento do cancro do cólon e reto

A inteligência artificial (AI, do inglês *artificial intelligence*) é uma área da ciência computacional que se ocupa da produção de equipamentos capazes de efetuar tarefas que normalmente requerem inteligência de nível humano (253).

O desenvolvimento desta tecnologia tem permitido melhor diagnóstico de várias patologias oncológicas, inclusive o CCR. A AI tem-se revelado relevante ao nível do rastreio e deteção dos pólipos colorretais e tem demonstrado potencial para efetuar diagnósticos precoces e mais exatos (254).

A AI permite gerar algoritmos para fazer testes genéticos precisos. Um exemplo foi o desenvolvimento de um método que permite identificar a mutação BRAF V600E. O método demonstrou ter uma sensibilidade diagnóstico de 100% e uma especificidade de 87,5%. A mutação é detetada com recurso a *near-infrared spectroscopy* (NIR) a uma rede neural artificial de propagação reversa (CP-ANN, do inglês, *Counter propagation artificial neural network*) (255).

A CP-ANN consiste em duas camadas de neurónios artificiais que estão organizados de uma forma bi-dimensional numa matriz retangular. Estes neurónios mimetizam os neurónios do cérebro humano e conectam-se através de sinapses “artificiais” (256).

A AI também pode ser aplicada para investigar a expressão de miRNAs em amostras de plasma, através de um modelo robusto e preditivo que permite diferenciar indivíduos saudáveis de indivíduos com CCR. Isto é relevante para a deteção precoce de CCR. Este método demonstrou ter uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 90% (257,258).

Ao nível da deteção de pólipos, existem sistemas de AI a serem testados, sendo que a sua sensibilidade ronda os 70-99% e a sua especificidade também (259–262).

Em termos de tratamento, a contribuição mais relevante da AI é a cirurgia com recurso a *robots*. Estes tipos de cirurgias são pouco invasivos, diminuem o tempo de convalescença, deixam cicatrizes mínimas e reduzem o risco de infeções. Estes aparelhos controlados por computador, como o *Vinci dual-console* e o *Senhance Surgical Robotic System*, permite que os cirurgiões tenham uma visão mais ampla do local a operar, uma maior flexibilidade, destreza e precisão (263,264).

Ainda na área do tratamento, é possível através da AI, identificar conjuntos de genes que são preditivos da resposta dos doentes a diversos fármacos, como por exemplo ao regime FOLFOX em associação com Bevacizumab para o tratamento do CCRm (265).

A AI pode também auxiliar ao nível do desenvolvimento de novas terapêuticas mais direcionadas. Isto é possível devido à análise precisa do perfil genético do doente, mas também ao facto de ser possível gerar algoritmos que prevejam a interação entre as moléculas. Neste âmbito, vários modelos têm sido criados, sendo que estes auxiliam na perceção das interações que irão ocorrer entre duas proteínas, no desenvolvimento de moléculas que tenham como alvo proteínas específicas ou até mesmo no *repurposing* de moléculas já estudadas (266–268).

6. Papel do farmacêutico no acompanhamento da pessoa com cancro do cólon e reto

6.1. O farmacêutico hospitalar

A maioria dos fármacos usados no tratamento do CCR são de dispensa hospitalar ou de uso hospitalar. O farmacêutico hospitalar tem um papel fundamental no alcance dos melhores resultados relativos à terapêutica farmacológica. Neste contexto, o farmacêutico faz parte, idealmente, de uma equipa multidisciplinar, participando assim na escolha dos melhores protocolos quimioterapêuticos, para cada doente. A diminuição da ocorrência de efeitos adversos e erros de medicação bem como a monitorização da eficácia do tratamento, são da responsabilidade deste profissional de saúde (269).

De um modo geral, os doentes com CCR, encontram-se em faixas etárias mais avançadas o que significa que são doentes com diversas comorbilidades e polimedicados. A polimedicação aumenta a probabilidade de surgirem reações adversas e interações medicamentosas, sendo que este quadro agrava-se nos doentes oncológicos. Este grupo especial, também é caracterizado pelo comprometimento, das vias hepática e renal, as quais são as vias principais de excreção de fármacos, incluindo os antineoplásicos, o que leva a necessidade de ajuste das doses administradas. Os quadros clínicos depressivos também são comuns nesta população e o diagnóstico de uma doença oncológica contribui bastante para o agravamento destes quadros (270–272).

Por estas razões, é fundamental que o perfil farmacoterapêutico destes doentes seja avaliado com frequência e que haja um acompanhamento dos mesmos, preferencialmente pelo farmacêutico clínico. Esta avaliação deverá ser feita no contexto de consulta farmacêutica em oncologia (273).

Em Portugal, a consulta farmacêutica em oncologia, ainda não foi implementada na maioria dos hospitais. Um estudo de caso desenvolvido no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), teve como objetivo descrever a implementação da consulta farmacêutica de apoio à oncologia, neste centro, e analisar os resultados das primeiras 20 consultas. Dos 20 doentes referenciados o diagnóstico mais comum era CCR e cancro gástrico e quase todos apresentavam uma ou mais comorbilidades (HTA, diabetes *mellitus*, hipertireoidismo ou hipotireoidismo e dislipidemia). Em média, cada doente tinha 10,5 medicamentos prescritos e no total foram identificadas 123 interações, sendo a maioria destas fármaco-fármaco. A recomendação por parte do farmacêutico clínico passou pela monitorização, substituição de fármacos ou alteração posológica (273).

Outro estudo feito na Turquia, teve como objetivo avaliar o papel do farmacêutico na determinação da necessidade de prestação de cuidados nos doentes com CCR. Os 36 participantes, foram acompanhados durante 3 ciclos de quimioterapia, e para cada um deles foi desenvolvido um plano de cuidados farmacêuticos. A qualidade de vida destes doentes foi avaliada antes e depois dos 3 ciclos. A incidência de problemas relacionados com o medicamento foi de 75% no primeiro ciclo e de 63,9% no terceiro ciclo. Entre ciclos, foram feitas 147 intervenções por parte do farmacêutico, sendo que 91,7% levaram à resolução dos problemas relacionados com o medicamento. Estes dados permitem inferir a importância do farmacêutico no acompanhamento dos doentes sujeitos a tratamento com antineoplásicos e o impacto das suas intervenções na qualidade de vida dos mesmos (274).

Os dados dos diversos estudos, demonstram que o acompanhamento dos doentes oncológicos, especialmente em faixas etárias mais avançadas, onde predomina a polimedicação, melhora os resultados em saúde e a segurança dos doentes (273,274).

Os fármacos antineoplásicos possuem na sua generalidade, margens terapêuticas estreitas e elevada toxicidade, as quais levam a uma necessidade de ajustar a dose com frequência, de acordo com a tolerabilidade do doente. Surge aqui a possibilidade de criar uma relação entre o farmacêutico hospitalar e o farmacêutico comunitário, de modo a

melhor monitorizar o tratamento e aumentar a adesão à terapêutica, especialmente no caso dos antineoplásicos orais (269).

A competência farmacêutica em oncologia tem sido discutida ao longo do ano 2023. A implementação desta competência visa reconhecer a capacidade do farmacêutico para desempenhar um leque de funções/atividades, que se destinam a otimizar os resultados em saúde dos doentes oncológicos, em todos os níveis de cuidados (275).

Em outros países, como os Estados Unidos da América (EUA), a especialidade farmacêutica em oncologia já é uma realidade e o farmacêutico é responsável por prestar um tratamento diferenciado ao doente. O farmacêutico oncologista está integrado numa equipa multidisciplinar e está envolvido em todas as fases do tratamento do doente oncológico, desde o diagnóstico, às decisões da terapêutica mais adequada e à gestão dos efeitos adversos decorrentes do tratamento (276) .

6.1.1. *Switch* entre medicamento biológico de referência e o seu biossimilar

O medicamento biossimilar é um medicamento biológico desenvolvido com o objetivo de ser similar ao medicamento de referência. Este medicamento biossimilar pode ser introduzido quando os direitos de exclusividade expiram, sendo que este é menos dispendioso o que aumenta o leque de opções terapêuticas, reduz a pressão orçamental nos sistemas de saúde e permite libertar recursos que poderão ser investidos noutros campos (277).

Os medicamentos biossimilares são aprovados tendo em conta os mesmos padrões de qualidade, segurança e eficácia que se aplicam a todos os medicamentos biológicos (277).

Relativamente aos medicamentos biológicos usados no tratamento do CCR, apenas existe biossimilar para o Bevacizumab. Segundo os dados do INFARMED I.P., relativamente ao Bevacizumab, a percentagem de uso do medicamento biossimilar em 2021 era de 10,5% e em 2022 subiu para 73,4%, no Centro Hospitalar Universitário do Algarve (CHUA). No que diz respeito a outros hospitais, como por exemplo no Instituto Português de Oncologia de Coimbra (IPOC) e no Centro Hospitalar de Lisboa (CHL) em 2023 a percentagem de uso do biossimilar do Bevacizumab já é de 100% (278).

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) aprovou um parecer que estabelece que o início do tratamento com medicamentos biológicos, deverá ser feito com o medicamento biossimilar ou de referência com menor custo para a instituição que o fornece e que em doentes já em tratamento com um medicamento biológico, quando a aquisição entre marcas alternativas do mesmo biológico se refletem numa redução de custos, deverá ser iniciado o processo de mudança para o medicamento de menor custo (*switch* terapêutico) (277).

Aquando da mudança de um medicamento biológico de referência para o seu biossimilar, devem ser respeitadas certas condições: a mudança do medicamento não poderá ocorrer em período de tratamento inferior a 6 meses; todos os envolvidos no programa de mudança (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) deverão conhecer o processo e estar ciente das suas vantagens; o doente deverá estar informado acerca da mudança tendo acesso a toda a informação necessária. Todo o processo deverá ser promovido pela Comissão de Farmácia e Terapêutica da instituição hospitalar, da qual o farmacêutico faz parte, em conjunto com as CFT das Administrações Regionais de Saúde (ARSs). Se todas as condições forem cumpridas, é da responsabilidade dos serviços farmacêuticos substituir o medicamento biológico pela alternativa que mais beneficie a instituição, sem nunca por em causa o doente (277).

O farmacêutico clínico tem um papel fundamental no *switch* terapêutico pois para além de ser um bom comunicador, é um *expert* do medicamento, que sabe quais são as melhores e mais fiáveis fontes de informação acerca do uso do medicamento, do mecanismo de ação, do modo de administração e do acondicionamento e dispensa. Dada a complexidade deste tipo de medicamentos, é crucial assegurar a sua eficácia e segurança e por isso o farmacêutico deve conhecer todos os aspetos da regulação dos mesmos (279).

A introdução adequada dos biossimilares na prática clínica depende do conhecimento de todos os envolvidos neste tema. Por isso, o farmacêutico tem aqui a oportunidade de assumir a liderança ao educar os restantes profissionais de saúde, pois um medicamento biossimilar não é o mesmo que um medicamento genérico e por isso a sua prescrição não pode ser feita de forma desinformada (280).

A decisão de incluir, ou não, um medicamento biossimilar, no formulário terapêutico de um hospital, passa pela presença do farmacêutico clínico na Comissão de Farmácia e Terapêutica da instituição. Este profissional de saúde não está apenas

encarregue de conhecer as características farmacológicas do biossimilar, está também encarregue de aplicar todos os aspetos do Cuidado Farmacêutico aquando da decisão de adicionar um novo medicamento biossimilar ao formulário (280).

Como o medicamento biossimilar não é 100% idêntico ao medicamento de referência, devido à variabilidade biológica, pode-se testar a segurança e eficácia do medicamento, especialmente em termos de imunogenicidade, através de uma análise objetiva, organizada pelo farmacêutico, de uma população tratada com o dado medicamento na instituição. Os farmacêuticos clínicos participam também na execução de ensaios clínicos com o objetivo de comprovar que o medicamento biossimilar possui as mesmas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do seu medicamento de referência (280).

Outro ponto importante é o facto de o farmacêutico clínico ser o profissional de saúde com a visão mais “holística” do medicamento de referência e do seu biossimilar, incluindo os prazos de validade e condições de armazenamento o que significa que este profissional de saúde tem a capacidade de garantir a credibilidade dos fornecedores de modo a assegurar que a eficácia e segurança destes medicamentos não são comprometidas aquando do fornecimento destes à instituição (280).

6.2. O farmacêutico comunitário

O papel do farmacêutico comunitário na promoção da saúde e prevenção da doença é bem conhecido. Em geral, a população recorre com frequência a estes profissionais de saúde e confiam bastante na informação transmitida por estes, o que também é um ponto chave para a aderência das pessoas aos rastreios realizados na farmácia comunitária. Uma revisão sistemática de 11 estudos concluiu que as farmácias podem ter um papel crucial na deteção precoce de casos de CCR (281,282).

A proximidade destes profissionais de saúde com a comunidade torna possível a implementação de rastreios de base populacional nas farmácias. Outra vantagem desta proximidade é o facto de o farmacêutico ter contacto com alguns grupos populacionais mais “difíceis”, como aqueles com baixo estatuto socioeconómico que normalmente são os que correm mais risco de desenvolver patologias, mas também são os que menos participam nos programas de rastreio (283).

A PSOF, pelo método imunoquímico, é o método de eleição para os rastreios realizados nas farmácias comunitárias (284).

Em 2021, ocorreu uma Campanha de Sensibilização para o Cancro Colorretal, que contou com a participação de 292 farmácias. No total, foram realizados 4190 testes, sendo que destes, 177 foram positivos. Estes utentes, foram referenciados para consulta médica de modo a realizarem colonoscopia. Estes dados demonstram o papel que as farmácias desempenham na deteção precoce de sinais sugestivos de malignidade (285).

A realização de rastreios de base populacional, na farmácia comunitária, não é só benéfica para o doente. Esta intervenção permite diminuir os custos relacionados com o uso de fármacos antineoplásicos e terapêuticas biológicas, pois quanto mais cedo for detetado o CCR, melhor é o prognóstico e menor é a probabilidade de a pessoa ter de recorrer a estes fármacos. O custo de um kit para a pesquisa de sangue oculto nas fezes pode chegar no máximo a 18€, enquanto um ciclo de tratamento, por exemplo o FOLFOX em associação com Bevacizumab, pode rondar os 700€ (136,286).

O farmacêutico comunitário também tem como função alertar as pessoas sobre os fatores de risco associados ao CCR e identificar precocemente sinais e sintomas sugestivos da patologia. Muitas vezes os utentes dirigem-se à farmácia com queixas relacionadas com problemas gastrointestinais tais como: prisão de ventre, diarreia, dor e/ou inchaço abdominal. Cabe ao farmacêutico perceber a etiologia destas queixas e aconselhar da melhor maneira. Quando se justifique, o farmacêutico pode referenciar o utente para consulta médica (285).

O tratamento com fármacos antineoplásicos e anticorpos monoclonais, acarreta um conjunto característico de efeitos adversos. Estes efeitos adversos, podem adiar ou mesmo provocar a cessação do tratamento. O farmacêutico comunitário, tem aqui a oportunidade de intervir, no sentido de ajudar na gestão dos efeitos adversos provenientes dos ciclos de tratamento, visto que contacta com estes doentes no dia-a-dia (287).

As náuseas e os vómitos são a queixa mais comum dos doentes oncológicos. Caso o doente apresenta estes efeitos adversos, a intervenção do farmacêutico deve contemplar os seguintes pontos:

- Recomendar a ingestão de líquidos e alertar para os sinais de desidratação (tonturas, baixa excreção de urina e confusão);

- Recomendar a toma do antiemético 30 a 60 minutos antes das refeições;
- Evitar o consumo de bebidas alcoólicas, alimentos fritos e alimentos com odores intensos;
- Recomendar a ingestão de chá de menta ou gengibre;
- O farmacêutico deve ter em conta que o doente, à partida, já terá medicação para controlar as náuseas e vômitos (ondansetrom, metoclopramida ou dexametasona) e que a dispensa de qualquer medicamento para este fim tem de ser ponderada (287).

A mucosite oral também é bastante comum e manifesta-se através de dor na cavidade oral, eritema, ardor, disfagia, alterações da quantidade de saliva e do paladar e sangramento. Ao abordar um utente com esta sintomatologia, o farmacêutico deve:

- Promover uma boa higienização da cavidade oral;
- Recomendar uma ingestão de líquidos adequada e a adição de molhos aos alimentos para que estes se tornem mais húmidos;
- Encorajar o doente a cessar hábitos tabágicos (287).

Caso esta sintomatologia seja acompanhada de febre, o farmacêutico deve encaminhar o doente para um serviço de urgência visto que se pode tratar de uma infeção, derivada de neutropenia, com risco de desenvolver sépsis (287).

A neuropatia periférica é um efeito adverso típico da terapêutica com Oxaliplatina e impacta o dia-a-dia do doente pois leva a perda de sensibilidade, força e controlo dos músculos que podem tornar algumas atividades perigosas, tais como conduzir. Nestes casos, o farmacêutico deve aconselhar a pessoa a usar luvas e meias para proteger as extremidades do frio e a estar atento à duração dos sintomas pois há casos em que pode haver disfunção permanente dos nervos periféricos (287).

A diarreia é um efeito adverso muito comum da terapêutica com Irinotecano e Ipilimumab. Ambas as moléculas podem causar diarreia grave, que pode por a vida do doente em risco (risco de choque hipovolémico). À partida, estes doentes já foram aconselhados pelo médico a tomar loperamida, caso a diarreia ocorra, e por isso, o farmacêutico deve tentar perceber se esta intervenção já foi feita. Caso o doente já tenha tomado medicação e não tenha havido resposta, o profissional de saúde deve encaminhar o doente para um serviço de urgência (287).

A ocorrência de toxicidade dermatológica é comum nos doentes a fazer terapêutica anti-EGFR (*rash* do tipo acneiforme papulopostular) e Capecitabina (eritrodismestesia palmo-plantar). No primeiro caso, o farmacêutico deve aconselhar o doente a hidratar a pele, evitar exposição solar e o uso de cremes para a acne. No segundo caso, o farmacêutico deve aconselhar o doente a evitar a exposição das mãos e pés ao calor, evitar a prática de exercício físico vigoroso, exposição solar e atividades que promovam a fricção da pele (287).

De um modo geral, sempre que um doente oncológico se apresente na farmácia com temperatura igual ou superior a 38°C, arrepios ou tremores, dispneia, dor no peito, dor nos braços ou vômitos e diarreia intensos, o farmacêutico deve de imediato referenciar o doente para um serviço de urgência ou ser o próprio a chamar assistência médica. Estes doentes são muito suscetíveis a desenvolver quadros de neutropenia, as quais promovem infeções, e por isso, estão sempre sujeitos a desenvolver sépsis (287).

Outro ponto relevante da intervenção do farmacêutico comunitário no contexto oncológico e que deveria ser mais explorado é a ocorrência de interações medicamentosas, entre a medicação que o doente faz no domicílio e a medicação antineoplásica. Por exemplo, a Capecitabina em combinação com a varfarina, aumenta o risco de hemorragia e o Irinotecano interage com a carbamazepina e fenitoína. Por isso, a integração do farmacêutico comunitário com a equipa multidisciplinar responsável pelo doente a nível hospitalar é fundamental (285).

7. Conclusão

O CCR tornou-se, ao longo dos anos, numa das patologias oncológicas mais comuns. Espera-se que a sua incidência continue a aumentar. Por ser uma patologia inicialmente silenciosa, aquando do diagnóstico é comum o tumor já se encontrar num estadio avançado, sendo que a taxa de sobrevivência para indivíduos com CCRm é de apenas 12%. Tendo isto em conta, importa encontrar novas terapêuticas que possuam maior eficácia e seletividade para o alvo terapêutico.

A introdução dos anticorpos monoclonais no tratamento do CCRm permitiu um aumento da sobrevivência dos doentes até 36 meses e um aumento da taxa de ressecção das metástases e da sobrevivência livre de progressão. Estes valores variam entre os diferentes anticorpos monoclonais e dependem do protocolo quimioterapêutico escolhido. Trata-se de moléculas biológicas que possuem elevada especificidade para os

alvos terapêuticos, sendo que no contexto do CCRm os principais alvos são o VEGF, o EGFR e o PD-1 e CTLA-4.

Os anticorpos monoclonais anti-VEGF, como o Bevacizumab e Ramucirumab, e a proteína de fusão recombinante Aflibercept, ligam-se ao VEGF e impedem a interação entre este e os seus recetores, inibindo assim o processo de angiogénese que está na base da progressão e disseminação dos tumores. O Bevacizumab pode ser usado no tratamento de primeira ou segunda linha do CCRm, sendo que o Aflibercept e Ramucirumab estão reservados para o tratamento de segunda linha. Embora estes medicamentos biológicos estejam associados a quadros hipertensivos, este efeito adverso é facilmente controlado na maioria dos casos.

Os anticorpos monoclonais anti-EGFR, como o Cetuximab e Panitumumab, por sua vez, ligam-se ao EGFR impedindo a ativação de diversas vias, como a via RAS/RAF/MEK/ERK, que está envolvida no crescimento, sobrevivência e disseminação das células tumorais. Esta classe de anticorpos monoclonais apenas pode ser usada em doentes que não possuam a proteína KRAS mutada. O Cetuximab e o Panitumumab podem ser usados como tratamento de primeira ou segunda linha do CCRm, sendo que no caso do Cetuximab este poderá ser usado em monoterapia. Estes medicamentos biológicos estão associados ao aparecimento de *rash* do tipo acneiforme, o qual pode ser mais ou menos grave.

Os inibidores dos *checkpoints* imunológicos, como o Pembrolizumab, Nivolumab e o Ipilimumab bloqueiam a interação entre o PD-1 e o CTLA-4 com os seus respetivos ligandos e são usados, exclusivamente, em tumores dMMR/MSI-H. Ao impedirem estas interações potenciam a atividade das células T contra as células cancerígenas. O Pembrolizumab é usado como tratamento de primeira linha do CCRm ou em casos refratários. O Nivolumab e o Ipilimumab são, normalmente, usados em conjunto para o tratamento do CCRm refratário. Por afetarem o sistema imunitário, estes mAbs estão associados a efeitos adversos imunomediados.

Existem outros medicamentos, com alvos diferentes dos mencionados, mas que promovem o bloqueio das mesmas vias, tais como o Encorafenib e Regorafenib. Estes inibem proteínas cinases envolvidas nas vias responsáveis pela progressão dos tumores. Ambos estão reservados para indivíduos com CCRm que apresentem a proteína BRAF mutada.

Em termos de perspectivas futuras do tratamento do CCR, existem várias estratégias a serem testadas, sendo que algumas têm-se revelado promissoras. Algumas destas são: o uso de moléculas de RNA, o uso de nanopartículas e o recurso à inteligência artificial.

No que diz respeito ao farmacêutico comunitário, este profissional de saúde tem um papel fundamental a nível da deteção de sintomas sugestivos de malignidade os quais podem cursar com os sintomas de doenças benignas passando despercebidos, a nível dos programas de rastreio e a nível da gestão dos efeitos adversos que derivam da quimioterapia e dos anticorpos monoclonais. O farmacêutico hospitalar, por sua vez, tem um papel crucial na otimização do tratamento do CCR, especialmente a nível dos fármacos antineoplásicos e na deteção e gestão de reações adversas e interações farmacológicas.

8. Referências bibliográficas

1. Agarwal P, Le DT, Boland PM. Immunotherapy in colorectal cancer. Em: *Advances in Cancer Research*. Academic Press Inc.; 2021. p. 137–96.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. Outubro de 2020;396(10258):1204–22.
3. Santiago LM, Paiva JM. Carcinoma colorretal nos cuidados de saúde primários em Portugal: indicadores de rastreio e frequência. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 1 de Junho de 2021;37(3):205–12.
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. Abril de 2017;66(4):683–91.
5. Direção Geral de Saúde. Plano Nacional de Saúde 2021-2030: Saúde da População em Portugal [Internet]. 2022 [citado 4 de Dezembro de 2023]. Disponível em: https://pns.dgs.pt/files/2023/02/PNS2021-2030_Saude-da-Populacao-em-Portugal.pdf
6. Sharma R, Abbasi-Kangevari M, Abd-Rabu R, Abidi H, Abu-Gharbieh E, Acuna JM, et al. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Julho de 2022;7(7):627–47.
7. Done JZ, Fang SH. Young-onset colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 15 de Agosto de 2021;13(8):856–66.
8. J. Kerr D, G. Haller D, J.H. van de Velde C, Baumann M, editores. *Oxford Textbook of Oncology*. 3.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2016.
9. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 19 de Outubro de 2019;394(10207):1467–80.
10. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ β -Catenin Signaling via its FadA Adhesin. *Cell Host Microbe*. Agosto de 2013;14(2):195–206.
11. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat Rev Immunol*. 28 de Outubro de 2021;21(10):653–67.
12. Pesic M, Greten FR. Inflammation and cancer: tissue regeneration gone awry. *Curr Opin Cell Biol*. Dezembro de 2016;43:55–61.
13. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 12 de Dezembro de 2009;4(1):22.
14. Gude SS, Veeravalli RS, Vejjandla B, Gude SS, Venigalla T, Chintagumpala V. Colorectal Cancer Diagnostic Methods: The Present and Future. *Cureus*. 15 de Abril de 2023;
15. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection—Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. Maio de 2011;259(2):393–405.
16. Bretthauer M. Colorectal cancer screening. *J Intern Med*. Agosto de 2011;270(2):87–98.
17. Bosch LJW, Melotte V, Mongera S, Daenen KLJ, Coupé VMH, van Turenhout ST, et al. Multitarget Stool DNA Test Performance in an Average-Risk Colorectal Cancer Screening

- Population. *American Journal of Gastroenterology*. 25 de Dezembro de 2019;114(12):1909–18.
18. Kankanala VL, Mukkamalla SKR. StatPearls. 2023 [citado 28 de Novembro de 2023]. Carcinoembryonic Antigen. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578172/>
 19. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer*. 4 de Outubro de 2018;119(7):785–92.
 20. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical Activity and Risks of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 17 de Outubro de 2012;104(20):1548–61.
 21. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology*. Agosto de 2017;28(8):1788–802.
 22. Freisling H, Arnold M, Soerjomataram I, O’Doherty MG, Ordóñez-Mena JM, Bamia C, et al. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br J Cancer*. 25 de Maio de 2017;116(11):1486–97.
 23. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 3 de Fevereiro de 2015;112(3):580–93.
 24. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer. *JAMA*. 17 de Dezembro de 2008;300(23):2765.
 25. Singh Ranger G. The role of aspirin in colorectal cancer chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol*. Agosto de 2016;104:87–90.
 26. Bibbins-Domingo K. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 21 de Junho de 2016;164(12):836.
 27. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *Can Med Assoc J*. 15 de Março de 2016;188(5):340–8.
 28. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 19 de Setembro de 2013;369(12):1106–14.
 29. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*. Julho de 2012;61(7):1036–40.
 30. Direção-Geral da Saúde: Rastreio de cancro colo-rectal: nota de imprensa . Fevereiro de 2018 [citado 4 de Dezembro de 2023]; Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/02/12/rastreio-do-cancro-colo-rectal/>
 31. Nuno M, Portugal C. Avaliação e Monitorização dos Rastreios Oncológicos Organizados de Base Populacional de Portugal [Internet]. 2015 [citado 4 de Dezembro de 2023]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/15603>
 32. Rex DK, Boland RC, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S.

- Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *American Journal of Gastroenterology*. Julho de 2017;112(7):1016–30.
33. Ordóñez-Mena JM, Walter V, Schöttker B, Jenab M, O’Doherty MG, Kee F, et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Annals of Oncology*. Fevereiro de 2018;29(2):472–83.
 34. Walter V, Jansen L, Ulrich A, Roth W, Bläker H, Chang-Claude J, et al. Alcohol consumption and survival of colorectal cancer patients: a population-based study from Germany. *Am J Clin Nutr*. Junho de 2016;103(6):1497–506.
 35. Vincenzi B, Santini D, Loupakis F, Addeo R, Rojas Llimpe FL, Baldi GG, et al. Cigarettes smoking habit may reduce benefit from cetuximab-based treatment in advanced colorectal cancer patients. *Expert Opin Biol Ther*. 17 de Agosto de 2009;9(8):945–9.
 36. Cucina A, Dinicola S, Coluccia P, Proietti S, D’Anselmi F, Pasqualato A, et al. Nicotine stimulates proliferation and inhibits apoptosis in colon cancer cell lines through activation of survival pathways. *Journal of Surgical Research*. Novembro de 2012;178(1):233–41.
 37. Walter V, Jansen L, Knebel P, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Physical activity and survival of colorectal cancer patients: Population-based study from Germany. *Int J Cancer*. 1 de Maio de 2017;140(9):1985–97.
 38. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1 de Junho de 1990;61(5):759–67.
 39. De’ Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De’ Angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*. 17 de Dezembro de 2018;89(9-S):97–101.
 40. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol*. Fevereiro de 2020;98:63–70.
 41. Nassar D, Blanpain C. Cancer Stem Cells: Basic Concepts and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 23 de Maio de 2016;11(1):47–76.
 42. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine* [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 22 de Novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
 43. *Colon Cancer: NCCN Guidelines for Patients* [Internet]. 2022 [citado 1 de Novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/colon-patient.pdf>
 44. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 10 de Outubro de 2002;101(5):403–8.
 45. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clinical Cancer Research*. 1 de Março de 2018;24(5):1062–72.
 46. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 19 de Julho de 2012;487(7407):330–7.
 47. Nagtegaal ID, Quirke P, Schmol HJ. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nat Rev Clin Oncol*. 18 de Fevereiro de 2012;9(2):119–23.

48. Goldszmid RS, Dzutsev A, Trinchieri G. Host Immune Response to Infection and Cancer: Unexpected Commonalities. *Cell Host Microbe*. Março de 2014;15(3):295–305.
49. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. Janeiro de 2004;4(1):11–22.
50. Knutson KL, Disis ML. Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 27 de Agosto de 2005;54(8):721–8.
51. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 26 de Abril de 2001;410(6832):1107–11.
52. Tay RE, Richardson EK, Toh HC. Revisiting the role of CD4⁺ T cells in cancer immunotherapy—new insights into old paradigms. *Cancer Gene Ther*. 27 de Fevereiro de 2021;28(1–2):5–17.
53. Sharpe AH, Freeman GJ. The B7–CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol*. 1 de Fevereiro de 2002;2(2):116–26.
54. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, Duras J, Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology*. Novembro de 2017;152(3):357–71.
55. Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends Immunol*. Abril de 2015;36(4):265–76.
56. Black M, Barsoum IB, Truesdell P, Cotechini T, Macdonald-Goodfellow SK, Petroff M, et al. Activation of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint confers tumor cell chemoresistance associated with increased metastasis. *Oncotarget*. 1 de Março de 2016;7(9):10557–67.
57. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, Altabef A, Tchaicha JH, Christensen CL, et al. Activation of the PD-1 Pathway Contributes to Immune Escape in EGFR-Driven Lung Tumors. *Cancer Discov*. 1 de Dezembro de 2013;3(12):1355–63.
58. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev*. 21 de Maio de 2009;229(1):12–26.
59. Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, Bono P, Alitalo K. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med*. Julho de 2011;17(7):347–62.
60. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *Journal of Clinical Investigation*. 1 de Maio de 2003;111(9):1287–95.
61. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 1 de Junho de 2003;9(6):669–76.
62. Lee YJ, Karl DL, Maduekwe UN, Rothrock C, Ryeom S, D’Amore PA, et al. Differential Effects of VEGFR-1 and VEGFR-2 Inhibition on Tumor Metastases Based on Host Organ Environment. *Cancer Res*. 1 de Novembro de 2010;70(21):8357–67.
63. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling ? in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Maio de 2006;7(5):359–71.
64. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci*. 1 de Setembro de 2005;109(3):227–41.

65. Cébe-Suarez S, Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 7 de Março de 2006;63(5):601.
66. Lopez A, Harada K, Vasilakopoulou M, Shanbhag N, Ajani JA. Targeting Angiogenesis in Colorectal Carcinoma. *Drugs*. 7 de Janeiro de 2019;79(1):63–74.
67. Qi S, Deng S, Lian Z, Yu K. Novel Drugs with High Efficacy against Tumor Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 22 de Junho de 2022;23(13):6934.
68. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 20 de Março de 2020;5(1):22.
69. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB Receptors: From Oncogene Discovery to Basic Science to Mechanism-Based Cancer Therapeutics. *Cancer Cell*. Março de 2014;25(3):282–303.
70. Roskoski R. Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacol Res*. Janeiro de 2019;139:395–411.
71. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. Em 2017. p. 3–35.
72. Porru M, Pompili L, Caruso C, Biroccio A, Leonetti C. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 13 de Dezembro de 2018;37(1):57.
73. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 7 de Outubro de 2012;18(37):5171–80.
74. Vigil D, Cherfils J, Rossman KL, Der CJ. Ras superfamily GEFs and GAPs: validated and tractable targets for cancer therapy? *Nat Rev Cancer*. 24 de Dezembro de 2010;10(12):842–57.
75. EMA. Resumo das Características do Medicamento Braftovi®. [citado 21 de Setembro de 2023]; Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pt.pdf
76. EMA. Resumo das Características do Medicamento Stivarga ® [Internet]. [citado 21 de Setembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pt.pdf
77. Ros J, Saoudi N, Baraibar I, Salva F, Tabernero J, Elez E. Encorafenib plus cetuximab for the treatment of *BRAF-V600E* -mutated metastatic colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol*. 4 de Janeiro de 2022;15:175628482211106.
78. Hao M, Wang K, Ding Y, Li H, Liu Y, Ding L. Which patients are prone to suffer liver metastasis? A review of risk factors of metachronous liver metastasis of colorectal cancer. *Eur J Med Res*. 25 de Julho de 2022;27(1):130.
79. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. *StatPearls*; 2023.
80. Ryan D. R, Sapra A. *StatPearls* . 2023 [citado 1 de Novembro de 2023]. TNM Classification . Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
81. Al-Saffar A, da Costa AN, Delaunois A, Leishman DJ, Marks L, Rosseels ML, et al. Gastrointestinal Safety Pharmacology in Drug Discovery and Development. Em 2015. p. 291–321.
82. Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, Marliot F, Haicheur N, Todosi AM, et al. Prognostic and Predictive Values of the Immunoscore in Patients with Rectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 1 de Abril de 2014;20(7):1891–9.

83. Cohen R, Rousseau B, Vidal J, Colle R, Diaz LA, André T. Immune Checkpoint Inhibition in Colorectal Cancer: Microsatellite Instability and Beyond. *Target Oncol.* 30 de Fevereiro de 2020;15(1):11–24.
84. Picard E, Verschoor CP, Ma GW, Pawelec G. Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 6 de Março de 2020;11.
85. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 12 de Novembro de 2015;21(11):1350–6.
86. KÖHLER G, MILSTEIN C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1 de Agosto de 1975;256(5517):495–7.
87. Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B, editores. *Pharmaceutical Biotechnology.* Cham: Springer International Publishing; 2019.
88. Malik B, Ghatol A. Understanding How Monoclonal Antibodies Work [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 24 de Novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572118/>
89. Natsume A, Niwa R, Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: Enhancing ADCC and CDC. *Drug Des Devel Ther.* 21 de Setembro de 2009;3:7–16.
90. Wang TT, Ravetch J V. Functional diversification of IgGs through Fc glycosylation. *J Clin Invest.* 3 de Setembro de 2019;129(9):3492–8.
91. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Semin Oncol Nurs.* Outubro de 2019;35(5):150927.
92. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies.* 20 de Julho de 2020;9(3):34.
93. Li H, Yang C, Cheng H, Huang S, Zheng Y. CAR-T cells for Colorectal Cancer: Target-selection and strategies for improved activity and safety. *J Cancer.* 2021;12(6):1804–14.
94. Charmsaz S, Scott AM, Boyd AW. Targeted therapies in hematological malignancies using therapeutic monoclonal antibodies against Eph family receptors. *Exp Hematol.* Outubro de 2017;54:31–9.
95. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Colon Cancer [Internet]. 2023 [citado 19 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
96. van de Velde CJH, Boelens PG, Tanis PJ, Espin E, Mroczkowski P, Naredi P, et al. Experts reviews of the multidisciplinary consensus conference colon and rectal cancer 2012. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* Abril de 2014;40(4):454–68.
97. van de Velde CJH, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer.* Janeiro de 2014;50(1):1.e1-1.e34.
98. Sánchez-Gundín J, Fernández-Carballido AM, Martínez-Valdivieso L, Barreda-Hernández D, Torres-Suárez AI. New Trends in the Therapeutic Approach to Metastatic Colorectal Cancer. *Int J Med Sci.* 2018;15(7):659–65.

99. FDA. Highlights of Prescribing Information of Fluorouracil [Internet]. [citado 20 de Setembro de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/012209s040lbl.pdf
100. EMA. Resumo das Características do Medicamento Xeloda® [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pt.pdf
101. Ison G, Beaver JA, McGuinn WD, Palmby TR, Dinin J, Charlab R, et al. FDA Approval: Uridine Triacetate for the Treatment of Patients Following Fluorouracil or Capecitabine Overdose or Exhibiting Early-Onset Severe Toxicities Following Administration of These Drugs. *Clinical Cancer Research*. 15 de Setembro de 2016;22(18):4545–9.
102. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency, a Pharmacogenetic Syndrome Associated with Potentially Life-Threatening Toxicity Following 5-Fluorouracil Administration. *Clin Colorectal Cancer*. Setembro de 2004;4(3):181–9.
103. Ma WW, Saif MW, El-Rayes BF, Fakih MG, Cartwright TH, Posey JA, et al. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer*. 15 de Janeiro de 2017;123(2):345–56.
104. FDA. Highlights of Prescribing Information of Vistogard® (uridine triacetate) oral granules [Internet]. Disponível em: www.fda.gov/medwatch.
105. FDA. Highlights of Prescribing Information of Eloxatin® [Internet]. [citado 20 de Setembro de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021492s016lbl.pdf
106. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 8 de Outubro de 2018;57(10):1229–54.
107. Robert J, Rivory L. Pharmacology of irinotecan. *Drugs of Today*. 1998;34(9):777.
108. FDA. Highlights of Prescribing Information of Camptosar® [Internet]. [citado 27 de Julho de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf
109. FDA. Highlights of Prescribing Information of Zofran® [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020103s035_020605s019_020781s019lbl.pdf
110. FDA. Highlights of Prescribing Information of Decadron® [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/11664slr062_decadron_lbl.pdf
111. EMA. Resumo das Características do Medicamento Ivemend® [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information_pt.pdf
112. FDA. Highlights of Prescribing Information of Emend® [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021549s017lbl.pdf
113. EMA. Resumo das Características do Medicamento Neulasta® [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information_pt.pdf

114. EMA. Resumo das Características do Medicamento Accofil ® [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epar-product-information_pt.pdf
115. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 3 de Junho de 2004;350(23):2343–51.
116. Eviq. Discussion on FOLFOX regimens [Internet]. 2022 [citado 4 de Dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/adjuvant-and-neoadjuvant/637-colorectal-adjuvant-folfox6-modified-fluoro>
117. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 3 de Junho de 2004;350(23):2343–51.
118. Akdeniz N, Kaplan MA, Uncu D, İnanç M, Kaya S, Dane F, et al. The comparison of FOLFOX regimens with different doses of 5-FU for the adjuvant treatment of colorectal cancer: a multicenter study. *Int J Colorectal Dis*. 14 de Junho de 2021;36(6):1311–9.
119. Reynolds J, Chamberland-Tremblay A, Herrington JD, Munoz Maldonado Y, Wong L. High- versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 22 de Abril de 2017;23(3):173–8.
120. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 8 de Janeiro de 2019;69(1):7–34.
121. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Setembro de 2014;25:iii1–9.
122. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 24 de Novembro de 2016;
123. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Maio de 2007;25(13):1670–6.
124. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III Multicenter Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil–Leucovorin as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Janeiro de 2000;18(1):136–136.
125. Douillard J, Cunningham D, Roth A, Navarro M, James R, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. Março de 2000;355(9209):1041–7.
126. Ribocco AS, Pino MS, Cipriani G, Marinozzi C, Fioretto L. Molecularly targeted therapy: toxicity and quality of life considerations in advanced colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 10 de Outubro de 2013;13(10):1181–91.
127. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival

- in Patients With *KRAS* Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 20 de Junho de 2017;317(23):2392.
128. EMA. Resumo das Características do Medicamento Avastin® [Internet]. [citado 24 de Junho de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pt.pdf
 129. L. Brunton L, Hilal-Dandan R, C. Knollmann B, editores. Goodman & Gilman's: The Pharmaceutical Basis of Therapeutics . 13.^a ed. New York: Mc Graw-Hill; 2018.
 130. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Outubro de 2012;30(28):3499–506.
 131. U.S. Food & Drug Administration. Ziv-aflibercept injection for intravenous infusion [Internet]. 2020 [citado 2 de Setembro de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125418s0471bl.pdf
 132. EMA. Resumo das Características do Medicamento Cyramza® [Internet]. [citado 24 de Junho de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_pt.pdf
 133. Cancer Institute NSW. Colorectal metastatic FOLFOX6 (modified) (fluorouracil leucovorin oxaliplatin) and beVACizumab [Internet]. 2022 [citado 10 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/metastatic/986-colorectal-metastatic-folfox6-modified-fluo>
 134. Cancer Institute NSW. Colorectal metastatic FOLFIRI (modified) (fluorouracil leucovorin irinotecan) and beVACizumab [Internet]. 2022 [citado 10 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/metastatic/89-colorectal-metastatic-folfiri-modified-fluor#literature-search>
 135. Cancer Institute NSW. Colorectal metastatic FOLFOXIRI (modified) (fluorouracil leucovorin oxaliplatin irinotecan) and beVACizumab [Internet]. 2022 [citado 10 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/metastatic/1715-colorectal-metastatic-folfoxiri-modified-f>
 136. Cancer Institute NSW. Colorectal metastatic FOLFOX6 (modified) (fluorouracil leucovorin oxaliplatin) and beVACizumab [Internet]. 2022 [citado 29 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/metastatic/986-colorectal-metastatic-folfox6-modified-fluo>
 137. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Active First-Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Junho de 2004;22(11):2084–91.
 138. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de Abril de 2008;26(12):2013–9.
 139. ECOG-ACRIN Cancer Research Group [Internet]. 2022 [citado 26 de Novembro de 2023]. ECOG Performance Status Scale . Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
 140. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for *RAS* Mutant Unresectable Colorectal

- Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 20 de Setembro de 2020;38(27):3175–84. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00174>
141. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. Junho de 2004;239(6):818–27.
 142. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of Oncology*. Abril de 2015;26(4):702–8.
 143. Yasuno M, Uetake H, Ishiguro M, Mizunuma N, Komori T, Miyata G, et al. mFOLFOX6 plus bevacizumab to treat liver-only metastases of colorectal cancer that are unsuitable for upfront resection (TRICC0808): a multicenter phase II trial comprising the final analysis for survival. *Int J Clin Oncol*. 5 de Maio de 2019;24(5):516–25.
 144. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 3 de Junho de 2004;350(23):2335–42.
 145. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 15 de Janeiro de 2004;22(2):229–37.
 146. Masi G, Allegrini G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Brunetti I, et al. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Annals of Oncology*. Dezembro de 2004;15(12):1766–72.
 147. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Maio de 2007;25(13):1670–6.
 148. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Setembro de 2010;11(9):845–52.
 149. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel GA, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer*. Janeiro de 2014;50(2):320–31.
 150. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, Thomas A, Lopez Lopez R, Roh JK, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Annals of Oncology*. Julho de 2016;27(7):1273–9.
 151. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. Maio de 2015;16(5):499–508.

152. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Outubro de 2014;15(11):1224–35.
153. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet.* Agosto de 2014;384(9944):665–73.
154. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Annals of Oncology.* Dezembro de 2017;28(12):2932–42.
155. Moore M, Gill S, Asmis T, Berry S, Burkes R, Zbuk K, et al. Randomized phase II study of modified FOLFOX-6 in combination with ramucirumab or icrucumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after disease progression on first-line irinotecan-based therapy. *Annals of Oncology.* Dezembro de 2016;27(12):2216–24.
156. Goldstein DA, El-Rayes BF. Considering Efficacy and Cost, Where Does Ramucirumab Fit in the Management of Metastatic Colorectal Cancer? *Oncologist.* 1 de Setembro de 2015;20(9):981–2.
157. EMA. Resumo das Características do Medicamento Erbitux® [Internet]. [citado 15 de Julho de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pt.pdf
158. Gürsoy P, Çakar B, Almuradova E, Karateke M, Doğanavşargil B, Sezak M, et al. The effectiveness of cetuximab and panitumumab when combined with FOLFIRI in second-line treatment of KRAS wild type metastatic colorectal cancers. Single centre experience. *Journal of Chemotherapy.* 3 de Abril de 2021;33(3):180–6.
159. EMA. Resumo das Características do Medicamento Vectibix® [Internet]. [citado 26 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pt.pdf
160. Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, Bühren BA, Amberg N, Smolle V, et al. Epidermal EGFR Controls Cutaneous Host Defense and Prevents Inflammation. *Sci Transl Med.* 21 de Agosto de 2013;5(199).
161. Tay SS, Roediger B, Tong PL, Tikoo S, Weninger W. The Skin-Resident Immune Network. *Curr Dermatol Rep.* 28 de Março de 2014;3(1):13–22.
162. Holcman M, Sibilio M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol.* 2 de Outubro de 2015;2(4):e1004969.
163. Scope A, Agero ALC, Duszka SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized Double-Blind Trial of Prophylactic Oral Minocycline and Topical Tazarotene for Cetuximab-Associated Acne-Like Eruption. *Journal of Clinical Oncology.* 1 de Dezembro de 2007;25(34):5390–6.
164. Hofheinz RD, Deplanque G, Komatsu Y, Kobayashi Y, Ocvirk J, Racca P, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *Oncologist.* 1 de Dezembro de 2016;21(12):1483–91.

165. Eviq. Acneiform Rash (papulopustular rash) Associated with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors [Internet]. 2022 [citado 4 de Novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/hair-skin-and-nails/1241-acneiform-rash-associated-with-egfr-inhibitor>
166. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- α -1,3-Galactose. *New England Journal of Medicine*. 13 de Março de 2008;358(11):1109–17.
167. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 10 de Fevereiro de 2009;27(5):663–71.
168. Ekblad L, Johnsson A. Cetuximab sensitivity associated with oxaliplatin resistance in colorectal cancer. *Anticancer Res*. Março de 2012;32(3):783–6.
169. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. Julho de 2007;370(9582):135–42.
170. 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.
171. Sargent DJ. Effect of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab on Survival Among Patients With Resected Stage III Colon Cancer. *JAMA*. 4 de Abril de 2012;307(13):1383.
172. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With *KRAS* Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Junho de 2013;31(16):1931–8.
173. Hamilton SR. Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists in colorectal cancer. *Modern Pathology*. Maio de 2008;21:S23–30.
174. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2 de Abril de 2009;360(14):1408–17.
175. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor *KRAS* and *BRAF* Mutation Status. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de Maio de 2011;29(15):2011–9.
176. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 10 de Maio de 2008;26(14):2311–9.
177. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Annals of Oncology*. Dezembro de 2002;13(12):1841–51.

178. Sclabas G. Restoring Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells by Targeting the Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway With the Anti-Epidermal Growth Factor Antibody IMC-C225. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Janeiro de 2003;7(1):37–43.
179. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 15 de Novembro de 2007;357(20):2040–8.
180. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 22 de Julho de 2004;351(4):337–45.
181. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Maio de 2007;25(13):1658–64.
182. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de Novembro de 2010;28(31):4697–705.
183. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and *RAS* Mutations in Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 12 de Setembro de 2013;369(11):1023–34.
184. Wang Y, Jones JC, Kipp BR, Grothey A. Activity of EGFR antibody in non-V600 BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. Janeiro de 2019;30(1):147–9.
185. Yaeger R, Kotani D, Mondaca S, Parikh AR, Bando H, Van Seventer EE, et al. Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with BRAF non-V600–Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 1 de Dezembro de 2019;25(23):7089–97.
186. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. Agosto de 2017;81:191–202.
187. Geredeli C, Yasar N. FOLFIRI plus panitumumab in the treatment of wild-type KRAS and wild-type NRAS metastatic colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 27 de Dezembro de 2018;16(1):67.
188. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero A, Ducreux MP, André T, et al. Tumour Shrinkage and Response Outcomes During Second-Line Panitumumab (Pmab) + Folfiri Vs Folfiri Treatment. *Annals of Oncology*. Setembro de 2014;25:iv186.
189. EMA. Resumo das Características do Medicamento Keytruda® [Internet]. [citado 26 de Novembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf
190. EMA. Resumo das Características do Medicamento Opdivo® [Internet]. [citado 4 de Dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf
191. EMA. Resumo das Características do Medicamento Yervoy® [Internet]. [citado 4 de Dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pt.pdf

192. Smith KM, Desai J. Nivolumab for the treatment of colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 3 de Julho de 2018;18(7):611–8.
193. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol.* 25 de Maio de 2023;14.
194. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 3 de Dezembro de 2020;383(23):2207–18.
195. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine.* 25 de Junho de 2015;372(26):2509–20.
196. Meiri E, Garrett-Mayer E, Halabi S, Mangat PK, Shrestha S, Ahn ER, et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *Journal of Clinical Oncology.* 1 de Fevereiro de 2020;38(4_suppl):133–133.
197. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* Outubro de 2020;21(10):1353–65.
198. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti–Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *Journal of Clinical Oncology.* 1 de Julho de 2010;28(19):3167–75.
199. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* Setembro de 2017;18(9):1182–91.
200. Das R, Verma R, Sznol M, Boddupalli CS, Gettinger SN, Kluger H, et al. Combination Therapy with Anti–CTLA-4 and Anti–PD-1 Leads to Distinct Immunologic Changes In Vivo. *The Journal of Immunology.* 1 de Fevereiro de 2015;194(3):950–9.
201. Xu Y, Hezam K, Ali MG, Wang Y, Zhang J. The efficacy and safety of Nivolumab combined with Ipilimumab in the immunotherapy of cancer: a meta-analysis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 4 de Maio de 2021;43(3):386–94.
202. Lenz HJJ, Van Cutsem E, Limon ML, Wong KY, Hendlisz A, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology.* Outubro de 2018;29:viii714.
203. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 10 de Março de 2018;36(8):773–9.
204. Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, Sikorska K, Beets G, Lent AV, et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Annals of Oncology.* Setembro de 2022;33:S1389.

205. Grothey A, Cutsem E Van, 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. *The Lancet*. Janeiro de 2013;381(9863):303–12.
206. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Junho de 2015;16(6):619–29.
207. Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, Bergamo F, Metges JP, de Groot JW, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur J Cancer*. Dezembro de 2019;123:146–54.
208. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 7 de Dezembro de 2016;16(1):412.
209. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist*. 1 de Fevereiro de 2019;24(2):185–92.
210. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de Janeiro de 2023;41(3):678–700.
211. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 14 de Agosto de 2009;101(4):715–21.
212. 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. *New England Journal of Medicine*. 24 de Outubro de 2019;381(17):1632–43.
213. Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, et al. The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with *BRAF* V600E mutation. *Ther Adv Med Oncol*. 12 de Janeiro de 2019;11:175883591882029.
214. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of *KRAS* / *NRAS* Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 15 de Dezembro de 2015;21(24):5469–79.
215. Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al. Progression-Free Survival Remains Poor Over Sequential Lines of Systemic Therapy in Patients With *BRAF*-Mutated Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. Setembro de 2014;13(3):164–71.
216. Dzunic M, Petkovic I, Cvetanovic A, Vrbic S, Pejic I. Current and future targets and therapies in metastatic colorectal cancer. *J BUON*. 2019;24(5):1785–92.

217. Tang YL, Li DD, Duan JY, Sheng LM, Wang X. Resistance to targeted therapy in metastatic colorectal cancer: Current status and new developments. *World J Gastroenterol*. 14 de Fevereiro de 2023;29(6):926–48.
218. Yuan J, Li J, Gao C, Jiang C, Xiang Z, Wu J. Immunotherapies catering to the unmet medical need of cold colorectal cancer. *Front Immunol*. 5 de Outubro de 2022;13.
219. Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):3837–49.
220. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine*. 24 de Setembro de 2020;383(13):1207–17.
221. Knox JE, Jiang J, Burnett GL, Liu Y, Weller CE, Wang Z, et al. Abstract 3596: RM-036, a first-in-class, orally-bioavailable, Tri-Complex covalent KRASG12D(ON) inhibitor, drives profound anti-tumor activity in KRASG12D mutant tumor models. *Cancer Res*. 15 de Junho de 2022;82(12_Supplement):3596–3596.
222. Wang X, Allen S, Blake JF, Bowcut V, Briere DM, Calinisan A, et al. Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRAS^{G12D} Inhibitor. *J Med Chem*. 24 de Fevereiro de 2022;65(4):3123–33.
223. Hidalgo M, Martinez-Garcia M, Le Tourneau C, Massard C, Garralda E, Boni V, et al. First-in-Human Phase I Study of Single-agent Vanucizumab, A First-in-Class Bispecific Anti-Angiopoietin-2/Anti-VEGF-A Antibody, in Adult Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 1 de Abril de 2018;24(7):1536–45.
224. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:661–74.
225. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 18 de Junho de 2019;16(6):361–75.
226. Kanikarla Marie P, Haymaker C, Parra ER, Kim YU, Lazcano R, Gite S, et al. Pilot Clinical Trial of Perioperative Durvalumab and Tremelimumab in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Clinical Cancer Research*. 1 de Junho de 2021;27(11):3039–49.
227. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology*. 20 de Junho de 2020;38(18):2053–61.
228. Fumet JD, Isambert N, Hervieu A, Zanetta S, Guion JF, Hennequin A, et al. Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MEDI4736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000375.
229. Stein A, Simnica D, Schultheiß C, Scholz R, Tintelnot J, Gökkurt E, et al. PD-L1 targeting and subclonal immune escape mediated by PD-L1 mutations in metastatic colorectal cancer. *J Immunother Cancer*. 27 de Julho de 2021;9(7):e002844.
230. García-Martínez JM, Wang S, Weishaepf C, Wernitznig A, Chetta P, Pinto C, et al. Selective Tumor Cell Apoptosis and Tumor Regression in CDH17-Positive Colorectal Cancer Models using BI 905711, a Novel Liver-Sparing TRAILR2 Agonist. *Mol Cancer Ther*. 1 de Janeiro de 2021;20(1):96–108.

231. Mathur D, Root AR, Bugaj-Gaweda B, Bisulco S, Tan X, Fang W, et al. A Novel GUCY2C-CD3 T-Cell Engaging Bispecific Construct (PF-07062119) for the Treatment of Gastrointestinal Cancers. *Clinical Cancer Research*. 1 de Maio de 2020;26(9):2188–202.
232. Lakins MA, Koers A, Giambalvo R, Munoz-Olaya J, Hughes R, Goodman E, et al. FS222, a CD137/PD-L1 Tetraivalent Bispecific Antibody, Exhibits Low Toxicity and Antitumor Activity in Colorectal Cancer Models. *Clinical Cancer Research*. 1 de Agosto de 2020;26(15):4154–67.
233. Taberero J, Melero I, Ros W, Argiles G, Marabelle A, Rodriguez-Ruiz ME, et al. Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: Preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 20 de Maio de 2017;35(15_suppl):3002–3002.
234. Hubbard JM, Tóke ER, Moretto R, Graham RP, Youssoufian H, Lőrincz O, et al. Safety and Activity of PolyPEPI1018 Combined with Maintenance Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: an Open-Label, Multicenter, Phase Ib Study. *Clinical Cancer Research*. 1 de Julho de 2022;28(13):2818–29.
235. PolyPEPI1018 Vaccine and CDx for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (OBERTO) [Internet]. 2022 [citado 27 de Novembro de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391232?tab=results>
236. Deng L, Yang X, Fan J, Ding Y, Peng Y, Xu D, et al. IL-24-Armed Oncolytic Vaccinia Virus Exerts Potent Antitumor Effects via Multiple Pathways in Colorectal Cancer. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*. 16 de Março de 2020;28(6):579–90.
237. Yoo SY, Badrinath N, Jeong SN, Woo HY, Heo J. Overcoming Tumor Resistance to Oncolyticvaccinia Virus with Anti-PD-1-Based Combination Therapy by Inducing Antitumor Immunity in the Tumor Microenvironment. *Vaccines (Basel)*. 19 de Junho de 2020;8(2):321.
238. Magee MS, Abraham TS, Baybutt TR, Flickinger JC, Ridge NA, Marszalowicz GP, et al. Human GUCY2C-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Expressing T Cells Eliminate Colorectal Cancer Metastases. *Cancer Immunol Res*. 1 de Maio de 2018;6(5):509–16.
239. Hombach AA, Geumann U, Günther C, Hermann FG, Abken H. IL7-IL12 Engineered Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Improve A CAR T Cell Attack Against Colorectal Cancer Cells. *Cells*. 3 de Abril de 2020;9(4):873.
240. Chi X, Yang P, Zhang E, Gu J, Xu H, Li M, et al. Significantly increased anti-tumor activity of carcinoembryonic antigen-specific chimeric antigen receptor T cells in combination with recombinant human IL-12. *Cancer Med*. 25 de Agosto de 2019;8(10):4753–65.
241. Wang Y, Chen M, Wu Z, Tong C, Dai H, Guo Y, et al. CD133-directed CAR T cells for advanced metastasis malignancies: A phase I trial. *Oncoimmunology*. 3 de Julho de 2018;7(7):e1440169.
242. Louis CU, Heslop HE. Adoptive Immunotherapy. Em: *Encyclopedia of Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 111–4.
243. Liu J, Guo B. RNA-based therapeutics for colorectal cancer: Updates and future directions. *Pharmacol Res*. Fevereiro de 2020;152:104550.

244. Sadreddini S, Safaralizadeh R, Baradaran B, Aghebati-Maleki L, Hosseinpour-Feizi MA, Shanehbandi D, et al. Chitosan nanoparticles as a dual drug/siRNA delivery system for treatment of colorectal cancer. *Immunol Lett*. Janeiro de 2017;181:79–86.
245. Lee SY, Yang CY, Peng CL, Wei MF, Chen KC, Yao CJ, et al. A theranostic micelleplex co-delivering SN-38 and VEGF siRNA for colorectal cancer therapy. *Biomaterials*. Abril de 2016;86:92–105.
246. Pi F, Binzel DW, Lee TJ, Li Z, Sun M, Rychahou P, et al. Nanoparticle orientation to control RNA loading and ligand display on extracellular vesicles for cancer regression. *Nat Nanotechnol*. 11 de Janeiro de 2018;13(1):82–9.
247. Gupta B, Ruttala HB, Poudel BK, Pathak S, Regmi S, Gautam M, et al. Polyamino Acid Layer-by-Layer (LbL) Constructed Silica-Supported Mesoporous Titania Nanocarriers for Stimuli-Responsive Delivery of microRNA 708 and Paclitaxel for Combined Chemotherapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 25 de Julho de 2018;10(29):24392–405.
248. Naeimi R, Najafi R, Molaei P, Amini R, Pecic S. Nanoparticles: The future of effective diagnosis and treatment of colorectal cancer? *Eur J Pharmacol*. Dezembro de 2022;936:175350.
249. Xu M, Wen Y, Liu Y, Tan X, Chen X, Zhu X, et al. Hollow mesoporous ruthenium nanoparticles conjugated bispecific antibody for targeted anti-colorectal cancer response of combination therapy. *Nanoscale*. 2019;11(19):9661–78.
250. Pavitra E, Dariya B, Srivani G, Kang SM, Alam A, Sudhir PR, et al. Engineered nanoparticles for imaging and drug delivery in colorectal cancer. *Semin Cancer Biol*. Fevereiro de 2021;69:293–306.
251. Einafshar E, Asl AH, Nia AH, Mohammadi M, Malekzadeh A, Ramezani M. New cyclodextrin-based nanocarriers for drug delivery and phototherapy using an irinotecan metabolite. *Carbohydr Polym*. Agosto de 2018;194:103–10.
252. Choi JU, Maharjan R, Pangeni R, Jha SK, Lee NK, Kweon S, et al. Modulating tumor immunity by metronomic dosing of oxaliplatin incorporated in multiple oral nanoemulsion. *Journal of Controlled Release*. Junho de 2020;322:13–30.
253. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*. Abril de 2017;69:S36–40.
254. Mori Y, Kudo S ei, Berzin T, Misawa M, Takeda K. Computer-aided diagnosis for colonoscopy. *Endoscopy*. 24 de Agosto de 2017;49(08):813–9.
255. Zhang X, Yang Y, Wang Y, Fan Q. Detection of the BRAF V600E Mutation in Colorectal Cancer by NIR Spectroscopy in Conjunction with Counter Propagation Artificial Neural Network. *Molecules*. 15 de Junho de 2019;24(12):2238.
256. Fjodorova N, Vračko M, Tušar M, Jezierska A, Novič M, Kühne R, et al. Quantitative and Qualitative Models for Carcinogenicity Prediction for Non-congeneric Chemicals using CP ANN Method for Regulatory Uses. *Mol Divers*. 15 de Agosto de 2010;14(3):581–94.
257. Herreros-Villanueva M, Duran-Sanchon S, Martín AC, Pérez-Palacios R, Vila-Navarro E, Marcuello M, et al. Plasma MicroRNA Signature Validation for Early Detection of Colorectal Cancer. *Clin Transl Gastroenterol*. 25 de Janeiro de 2019;10(1):e00003.
258. Afshar S, Afshar S, Warden E, Manochehri H, Saidijam M. Application of Artificial Neural Network in miRNA Biomarker Selection and Precise Diagnosis of Colorectal Cancer. *Iran Biomed J*. Maio de 2019;23(3):175–83.

259. Liu WN, Zhang YY, Bian XQ, Wang LJ, Yang Q, Zhang XD, et al. Study on detection rate of polyps and adenomas in artificial-intelligence-aided colonoscopy. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2020;26(1):13.
260. Yamada M, Saito Y, Imaoka H, Saiko M, Yamada S, Kondo H, et al. Development of a real-time endoscopic image diagnosis support system using deep learning technology in colonoscopy. *Sci Rep*. 8 de Outubro de 2019;9(1):14465.
261. Klare P, Sander C, Prinzen M, Haller B, Nowack S, Abdelhafez M, et al. Automated polyp detection in the colorectum: a prospective study (with videos). *Gastrointest Endosc*. Março de 2019;89(3):576-582.e1.
262. Figueiredo P, Figueiredo I, Pinto L, Kumar S, Tsai YH, Mamonov A. Polyp detection with computer-aided diagnosis in white light colonoscopy: comparison of three different methods. *Endosc Int Open*. 18 de Fevereiro de 2019;07(02):E209–15.
263. Mitsala A, Tsalikidis C, Pitiakoudis M, Simopoulos C, Tsaroucha AK. Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current Oncology*. 23 de Abril de 2021;28(3):1581–607.
264. Hirano Y, Kondo H, Yamaguchi S. Robot-assisted surgery with Senhance robotic system for colon cancer: our original single-incision plus 2-port procedure and a review of the literature. *Tech Coloproctol*. 15 de Abril de 2021;25(4):467–71.
265. Abraham JP, Magee D, Cremolini C, Antoniotti C, Halbert DD, Xiu J, et al. Clinical Validation of a Machine-learning–derived Signature Predictive of Outcomes from First-line Oxaliplatin-based Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 15 de Fevereiro de 2021;27(4):1174–83.
266. Pacheco MP, Bintener T, Ternes D, Kulms D, Haan S, Letellier E, et al. Identifying and targeting cancer-specific metabolism with network-based drug target prediction. *EBioMedicine*. Maio de 2019;43:98–106.
267. Ding D, Han S, Zhang H, He Y, Li Y. Predictive biomarkers of colorectal cancer. *Comput Biol Chem*. Dezembro de 2019;83:107106.
268. Lee J, Kumar S, Lee SY, Park SJ, Kim M hyun. Development of Predictive Models for Identifying Potential S100A9 Inhibitors Based on Machine Learning Methods. *Front Chem*. 25 de Novembro de 2019;7.
269. Punto Farmacológico nº168: Câncer de colon: terapéutica actual [Internet]. 2023 Mar [citado 5 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2023/03/Punto-farmacologico-168-Cancer-de-colon.pdf>
270. Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2 de Julho de 2014;22(7):1727–34.
271. Stepney R, Lichtman SM, Danesi R. Drug-drug interactions in older patients with cancer: a report from the 15th Conference of the International Society of Geriatric Oncology, Prague, Czech Republic, November 2015. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10:611.
272. Superfin D, Iannucci AA, Davies AM. Commentary: Oncologic Drugs in Patients with Organ Dysfunction: A Summary. *Oncologist*. 1 de Setembro de 2007;12(9):1070–83.
273. Falcão V, Viegas É, Cavaco P, Nunes Marques J, Martins A. Consulta Farmacêutica em oncologia: um estudo de caso. *Relatório Primavera*. 2018;144–50.

274. Tezcan S, İzzettin FV, Sancar M, Turhal NS, Yumuk PF. Role of clinical oncology pharmacist in determination of pharmaceutical care needs in patients with colorectal cancer. *European Journal of Hospital Pharmacy*. Março de 2018;25(e1):e17–20.
275. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 2023 [citado 30 de Setembro de 2023]. Nova competência em análise com doentes oncológicos. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-competencia-em-analise-com-doentes-oncologicos/>
276. Pedro J. Cuidados Farmacêuticos no Tratamento do Doente Oncológico [Internet]. Universidade de Coimbra ; 2018 [citado 4 de Dezembro de 2023]. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/84654/1/Monografia%20-%20Jos%C3%A9%20Miguel%20Pedro.pdf>
277. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar. Fevereiro de 2018 [citado 22 de Agosto de 2023]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+n+%C2%BA+5+-+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos+biossimilares/ddf4797c-a329-40d7-8d92-a1635a2f2ea7>
278. INFARMED I.P. Medicamentos biossimilares [Internet]. 2023 [citado 22 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/farmacia-hospitalar/medicamentos-biossimilares>
279. Smith M, Bates DW, Bodenheimer TS. Pharmacists Belong In Accountable Care Organizations And Integrated Care Teams. *Health Aff*. Novembro de 2013;32(11):1963–70.
280. Okoro RN. Biosimilar medicines uptake: The role of the clinical pharmacist. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. Março de 2021;1:100008.
281. Lindsey L, Husband A, Nazar H, Todd A. Promoting the early detection of cancer: A systematic review of community pharmacy-based education and screening interventions. *Cancer Epidemiol*. Outubro de 2015;39(5):673–81.
282. Holle LM, Levine J, Buckley T, White CM, White C, Hadfield MJ. Pharmacist intervention in colorectal cancer screening initiative. *Journal of the American Pharmacists Association*. Julho de 2020;60(4):e109–16.
283. Havlicek AJ, Mansell H. The community pharmacist's role in cancer screening and prevention. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada*. 30 de Setembro de 2016;149(5):274–82.
284. Monroy M, Alfons Aliberas J, Espinás J, Catalan A. Resultados de uno cartera de servicios de salud pública en la farmacia comunitaria: cribado de cáncer de colon . Barcelona; 2015.
285. Rodrigues S. Atualização Terapêutica no Cancro Colorretal: Intervenção do Farmacêutico Comunitário [Internet]. 2021 [citado 4 de Dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/WWW/Eventos/i_jornadas_fc/silvia_rodrigues.pdf
286. Della Valle PG, Deandrea S, Battisti F, Brusa P, Mantellini P, Mantovani W, et al. The community pharmacy model for colorectal cancer screening: Policy insights from a national programme. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. Agosto de 2023;
287. Information to assist community pharmacists in managing common adverse effects of anti-cancer drugs [Internet]. 2022 [citado 30 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/getmedia/3ae65fdf-581d-44c1-9ad1->

[44b35de662cc/Community-pharmacist-fact-sheet-Information-to-assist-community-pharmacists-adverse-effects-of-anticancer-medicines.pdf.aspx?ext=.pdf](#)