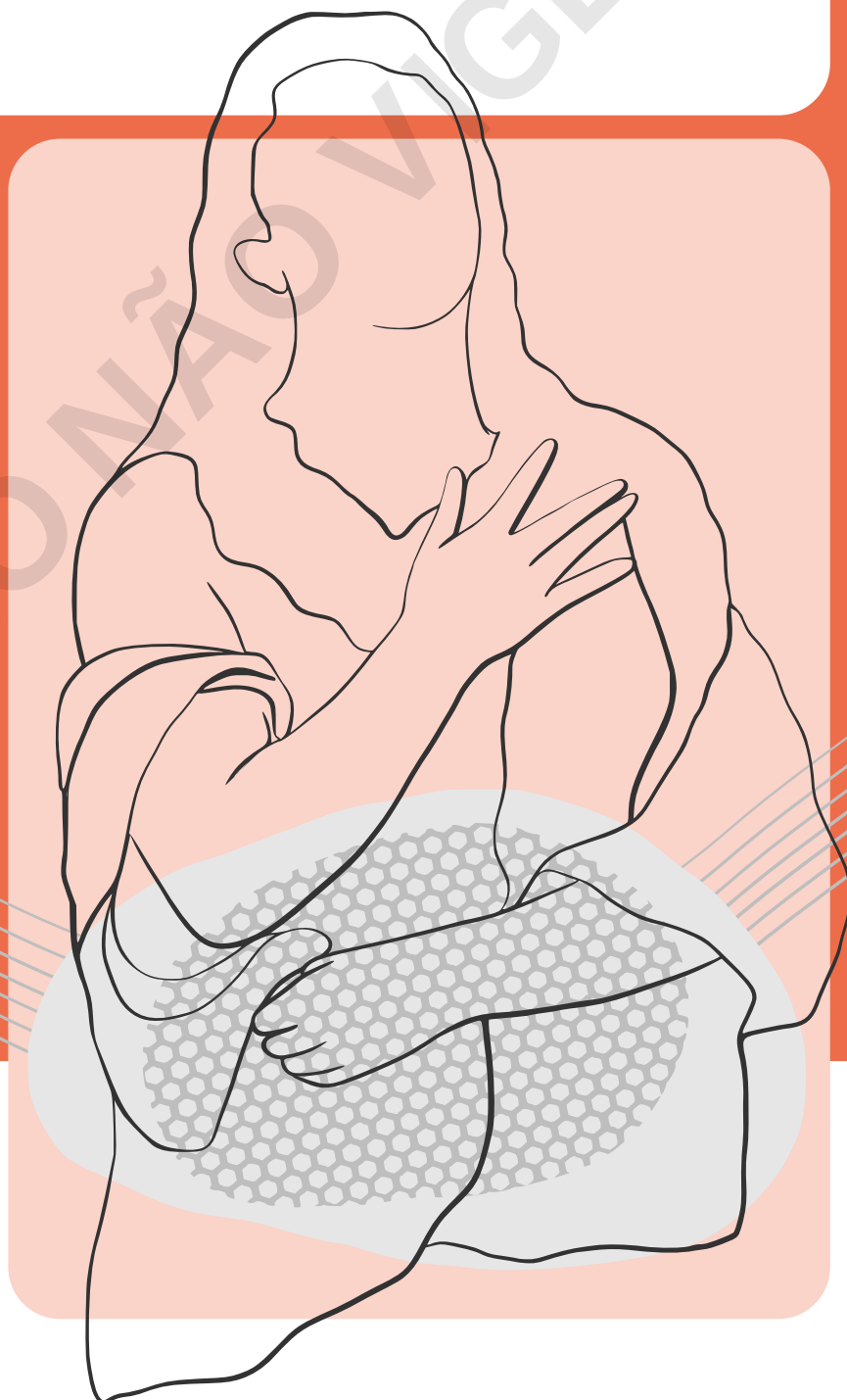


Cólon: doença localizada

20
24



Colaboração



grupo brasileiro
de tumores
gastrointestinais

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de cólon: doença localizada. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais Baixo SBOC

Dra. Renata D'Alpino Peixoto
Dr. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome
Dr. Rui Fernando Weschenfelder
Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann
Dr. Victor Hugo Fonseca de Jesus
Dra. Julia Andrade de Oliveira

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Cólon: doença localizada"
DATA DE PUBLICAÇÃO 20/05/2024 **PRESIDENTE** Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo **PRESIDENTE ELEITA (2025)** Angélica Nogueira Rodrigues **PRESIDENTE DE HONRA** Dr. Carlos Gil Ferreira **DIRETORIA** Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Madalena Penitente" de Ticiano Vecellio, 1565) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP **TELEFONE** (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

5-FU/LV	5-Fluorouracil/Leucovorin
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i> (antígeno carcinoembrionário)
ct-DNA	DNA tumoral circulante
dMMR	Deficiência na expressão de enzimas de reparo de DNA
DPD	Di-hidropirimidina desidrogenase
EC	Estádio clínico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
LFN	Linfonodo(s)
MSI-H	<i>Microsatellite instability-high</i> (Alta instabilidade de microsatélites)
MSS	<i>Microsatellite instability</i>
NE	Nível de evidência
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
pMMR	Proficiência na expressão de enzimas de reparo de DNA
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
SLD	Sobrevida livre de doença
SG	Sobrevida global
TC	Tomografia computadorizada
VO	Via oral

Estadiamento¹

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão para a muscular da mucosa)
T1	Invasão da submucosa através da muscular da mucosa, mas não a muscular própria
T2	Invasão da muscular própria
T3	Invasão dos tecidos pericólicos através da muscular própria
T4	Invasão do peritônio visceral ou invasão/adesão a órgãos adjacentes
T4a	Invasão do peritônio visceral, incluindo perfuração do intestino através do tumor e invasão por contiguidade através de áreas com inflamação para a superfície do peritônio visceral
T4b	Invasão/adesão a órgãos adjacentes

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástases em LFN regionais
N1	Metástase em 1 a 3 LFN regionais (com pelo menos 0,2 mm), ou depósitos tumorais presentes com LFN regionais negativos
N1a	Metástase em 1 LFN regional
N1b	Metástase em 2 a 3 LFN regionais
N1c	Nenhum LFN regional positivo, porém, há depósitos tumorais na subserosa, mesentério, tecidos pericólicos não-peritonealizados ou tecidos perirretais/mesorretais
N2	Metástase em 4+ LFN regionais
N2a	Metástase em 4 a 6 LFN regionais
N2b	Metástase em 7+ LFN regionais

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástase em 1 sítio/órgão, sem metástase peritoneal
M1b	Metástase em 2+ sítios/órgãos, sem metástase peritoneal
M1c	Metástase peritoneal com ou sem acometimento de outros órgãos

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1/T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA (baixo risco)	T1/T2	N1/N1c	M0
IIIA (alto risco)	T1	N2a	M0
IIIB (baixo risco)	T3	N1/N1c	M0
IIIB (alto risco)	T4a	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IVA	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b
IVC	Qualquer	Qualquer	M1c

Estratificação de risco

Estádio II (fatores de risco)	Tumor T4 (estádios IIB/IIC) Histologia pouco diferenciada Invasão linfovascular e/ou perineural Presença de obstrução ou perfuração intestinal Margens positivas ou indeterminadas Amostragem inadequada de LFN (< 12 LFN dissecados) <i>Tumor budding</i>
Estádio III (estudo IDEA)	Baixo risco: T1-T3 e N1 Alto risco: T4 ou N2

Tratamento

Doença localizada com ressecção R0 ou R1

Estádio I

Não recomendado tratamento adjuvante.

Estádio II

Instabilidade de microssatélites presente (MSI-H ou dMMR):

- Não recomendado tratamento adjuvante **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Nos casos considerados de muito alto risco, em que pode ser aventada a indicação de QT adjuvante (menos de 12 LFN examinados e/ou tumores T4), é recomendado esquema com oxaliplatina (vide esquemas para estágio III) **NE BAIXO/FR FRACA** .

Risco habitual:

- Observação clínica **NE MODERADO/FR FORTE** .

Alto risco:

- QT adjuvante à base de fluoropirimidinas (esquemas a seguir)
NE MODERADO/FR FORTE .
- Para pacientes de muito alto risco (< 12 LFN analisados e/ou T4, seja MSS ou MSI-H), pode ser considerada a adição de oxaliplatina ao esquema com fluoropirimidina (vide esquemas para estágio III) **NE BAIXO/FR FORTE** ;
- Observação clínica **NE MODERADO/FR FRACA** .

Capecitabina²

Capecitabina 1.000 mg/m² VO 12/12h D1 a D14*

A cada 3 semanas,
por 8 ciclos
(24 semanas)

Esquema de Gramont (5-FU/LV infusional)³

Leucovorin 400 mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1

5-Fluorouracil 1.200 mg/m² EV
(bomba de infusão de 46h) D1

A cada 2 semanas,
por 12 ciclos

Esquema de Gramont modificado (5-FU/LV infusional)⁴

Leucovorin 400 mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas, por 12 ciclos
5-Fluorouracil 400 mg/m ² EV (bôlus) D1	
5-Fluorouracil 2.400 mg/m ² EV (bomba de infusão de 46h) D1	

Esquema Mayo⁵

Leucovorin 20 mg/m ² EV D1 a D5	A cada 4 semanas, por 6 ciclos
5-Fluorouracil 425 mg/m ² EV (bôlus) D1 a D5	

Esquema Quasar (5FU/LV bôlus 30 semanas)⁶

Leucovorin 25 mg/m ² EV D1	Semanalmente, por 30 semanas
5-Fluorouracil 370 mg/m ² EV (bôlus) D1	

Esquema Roswell-Park⁷

Leucovorin 500 mg/m ² EV D1	Semanalmente por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 a 4 ciclos
5-Fluorouracil 500 mg/m ² EV (bôlus) D1	

* Esta é a dose utilizada na prática clínica, apesar da dose original do estudo ter sido de 1.250 mg/m² VO 12/12h D1 a D14

Considerações e bases científicas para recomendações

Não há evidência baseada em estudo de fase III que respalde a adjuvância para todos os pacientes em estágio II. A participação em estudos clínicos deve ser incentivada.

Pacientes com câncer colorretal em estágio II sem fatores de risco de recidiva e/ou pacientes com deficiência na expressão de enzimas de reparo de DNA (dMMR) têm melhor prognóstico e não se beneficiam com QT adjuvante.⁸ Alguns estudos, inclusive, sugerem malefício com uso de adjuvância nesses pacientes, como a análise de dados de 1.027 pacientes (165 dMMR) feita por Sargent DJ *et al* em 2010: pacientes com EC II e dMMR tiveram pior SG quando submetidos a quimioterapia com fluoropirimidina isolada (HR 2,95; 95% IC 1,02 a 8,54; p=0,04).⁹ Dessa forma, seguimento clínico exclusivo é o mais recomendado para esses pacientes.

Por outro lado, os pacientes com estágio II proficientes para enzimas de reparo (pMMR) e com fatores de risco de recidiva parecem se beneficiar com fluoropirimidina em monoterapia. É importante destacar, contudo, que os estudos sugerem um benefício absoluto pequeno em SG em 5 anos, que não ultrapassa 5%.⁹⁻¹¹

Não há completa uniformidade entre os estudos e sociedades em relação aos fatores de risco de recidiva. Há maior evidência de benefício com a adjuvância para tumores T4 (estádios IIB/IIC), com amostragem inadequada de LFN (< 12 LFN dissecados) ou presença de obstrução clínica ou perfuração intestinal.^{12,13} Em relação aos demais fatores de risco (histologia pouco diferenciada, invasão linfovascular e/ou perineural, CEA sérico elevado pré-cirurgia, margens positivas ou indeterminadas e alto *tumor budding*), são valorizados quando o tumor apresenta 2 ou mais dos mesmos, o que está associado a maior risco de recorrência e pior sobrevida.^{10,12-15}

Principais estudos de adjuvância no estágio II:

O estudo Quasar randomizou 3.239 pacientes com câncer de cólon e reto estádios II (91%) e III (8%) para receber esquema com 5-FU/LV ou observação.¹⁶ O tratamento conferiu reduções relativas de 22% no risco de recorrência de doença e 18% na mortalidade, que se traduz em um benefício absoluto em taxa de sobrevida aos 5 anos de apenas 3,6%. O número de pacientes que precisam ser tratados para que haja o ganho de sobrevida em um caso (NNT) é de aproximadamente 28 pacientes. Quando se avaliou exclusivamente os pacientes com estágio II, contudo, houve apenas uma tendência a ganho de SG (SG 5 anos 83,9% *versus* 81,5%; HR 0,86; IC 95% 0,54-1,19). Vale destacar, ainda, que o Quasar incluiu principalmente estágio II de mais alto risco, uma vez que mais de 60% dos pacientes tiveram menos de 12 LFN analisados e pelo menos 30% eram T4 ou tinham invasão vascular, o que pode ter favorecido os resultados. Uma análise da base de dados Accent, com dados individuais de quase 6.900 pacientes com estágio II, também mostrou um ganho modesto em SG 8 anos com adjuvância com 5FU/LV: apenas 5,4% (72,2% *versus* 66,8%; p 0,026).¹⁷ Desta forma, recomenda-se adjuvância com fluoropirimidina no EC II apenas para aqueles pacientes pMMR considerados de maior risco para recidiva, devendo essa decisão ser individualizada e discutida com cada paciente. Apesar de não termos um estudo avaliando a capecitabina no estágio II, essa parece ser uma alternativa razoável ao 5FU/LV se extrapolarmos os dados do X-Act (que incluiu apenas estágio III).²

Esquemas de fluoropirimidina combinada a oxaliplatina são também uma opção no estágio II, em pacientes selecionados. O estudo fase III Mosaic, que mostrou a superioridade do Folfex4 quando comparado a 5FU/LV na adjuvância de pacientes com câncer colorretal, incluía estádios II e III. Analisando-se isoladamente o subgrupo com câncer de cólon estágio II (40% da população), contudo, não houve ganho em SG (SG 10 anos HR 1,0; p=0,980). Selecionando aqueles com EC II de maior risco (tumores T4, presença de perfuração ou menos de 10 LFN dissecados) houve uma tendência a ganho de sobrevida, porém sem significância estatística (SG 10 anos 75,4% *versus* 71,7%; HR 0,89; p=0,579).¹⁸ O estudo NSABP C07, que randomizou 2246 pacientes estádios II (29%) ou III (71%) para FLOX

ou 5FU em bôlus, mostrou benefício em ganho de sobrevida com a associação da oxaliplatina mas, em análise de subgrupo dos pacientes estágio II não houve ganho em SLD (HR 0,94; $p=0,67$) ou SG (HR 1,04; $p=0,84$).¹⁹ A análise da base de dados Accent, que incluiu 12.233 pacientes, também reforça essas conclusões: entre os pacientes estágio II, a associação da oxaliplatina reduziu recorrência nos primeiros 14 meses após o tratamento, mas não levou a ganho de SG.²⁰ Assim, em casos de estágio II de muito alto risco (menos de 12 LFN ressecados, T4 ou ct-DNA positivo), e principalmente se dMMR, quando o benefício com fluoropirimidina isolada é questionável, pode ser considerado esquema combinado de oxaliplatina e fluoropirimidina.^{18,20-22}, devendo-se, contudo, discutir com o paciente riscos e benefícios dessa estratégia, visto que a evidência é muito baixa. Além disso, é uma opção razoável restringir o tratamento por 3 meses, preferencialmente com esquema CapOx, uma vez que a sub-análise com os pacientes EC II do estudo de não inferioridade Idea sugere que 3 meses de CapOx é não inferior a 6 meses em termos de SLD quando se considera a margem de não inferioridade de 1,2 (81,7% *versus* 82%; HR 1,02; IC 80% 0,88-1,17), além de menos tóxico.¹⁵

ct-DNA e adjuvância

É possível que, no futuro, a pesquisa de ct-DNA seja incorporada no algoritmo de decisão e escolha de melhor esquema na adjuvância, principalmente no controverso cenário do câncer colorretal estágio II.

O estudo randomizado Dynamic sugere que guiar a escolha entre fazer adjuvância ou não com base no ct-DNA é não inferior à escolha guiada por características clínicas e patológicas. Ele incluiu 455 pacientes com estágio II de câncer de cólon: 294 fizeram terapia adjuvante guiada pelo ct-DNA (a QT era indicada para quem tinha ct-DNA positivo 4 ou 7 semanas após cirurgia) e 147 seguiram o protocolo padrão, guiado por fatores de risco e a critério do médico assistente. Mostrou que a escolha da terapia com base no ct-DNA reduziu o percentual de pacientes em adjuvância (15% no braço guiado por ct-DNA *versus* 28% no braço padrão; RR 1,82), sem que houvesse comprometimento em SLD em 2 anos (93,5% no braço guiado por ct-DNA *versus* 92,4% no braço padrão).²³

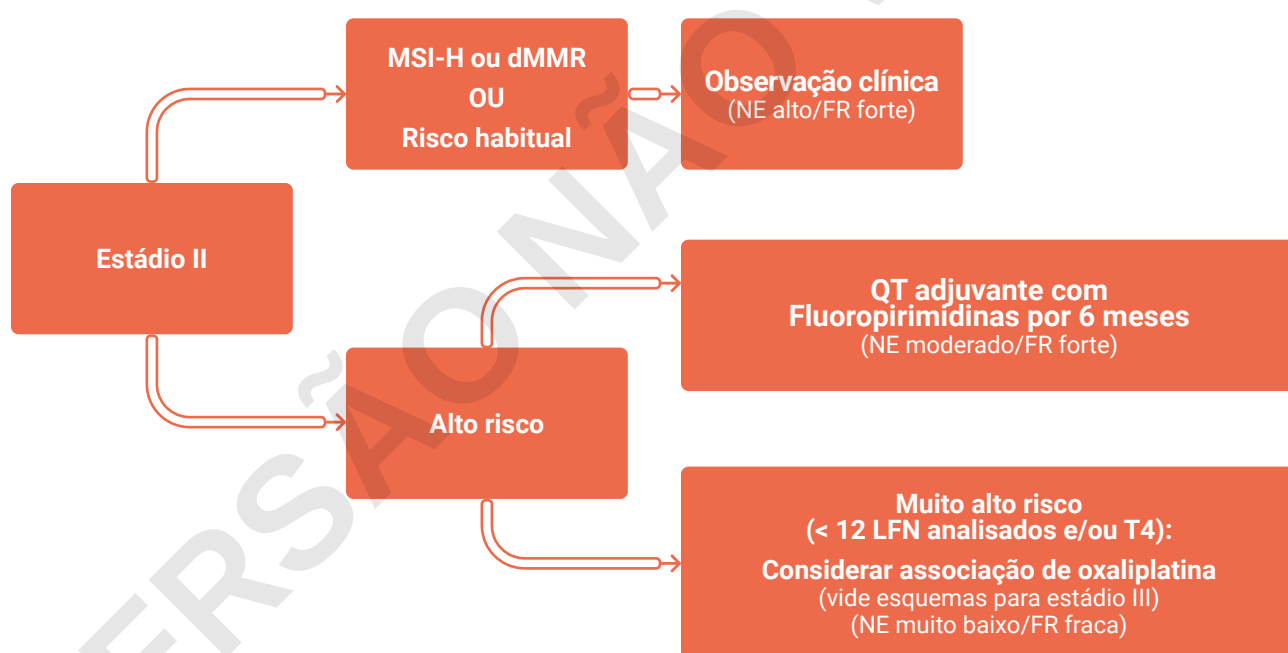
O estudo Galaxy, braço observacional do estudo Circulate-Japan, que avaliou resultados de ct-DNA em 1039 pacientes após tratamento cirúrgico em estágios II a IV de câncer de cólon, submetidos ou não a adjuvância, demonstrou que a detecção de ct-DNA 4 semanas após a cirurgia é marcador prognóstico, estando relacionado a alto risco de recorrência e pior SLD (HR 10,0; $p<0,0001$)²⁴. Além disso, pacientes com ct-DNA positivo após a cirurgia parecem ser também os que mais se beneficiam de adjuvância (SLD 18 meses: 22% para observação *versus* 61,6% para adjuvância - HR 6,59 $p < 0,0001$), enquanto entre os pacientes com ct-DNA negativo após a cirurgia, o benefício da QT não foi significativo (SLD 18 meses: 91,5% para observação *versus* 94,9% para adjuvância - HR 1,71 $p 0,16$)²⁵

Mais recentemente, na Asco Gastrointestinal Cancers Symposium de 2024, o estudo Bespoke comprovou o papel de marcador prognóstico da detecção de ct-DNA após procedimento cirúrgico, sendo preditivo de pior SLD (HR 12,1 IC8-18,3 $p<0,0001$), tanto em EC II (HR 18,8 $p<0,0001$) quanto em estágio III (HR 9,9 $p<0,0001$).²⁶ Passar a ter DNA tumoral detectável posteriormente, após o término da adjuvância ou durante o período de seguimento também é um biomarcador de mau prognóstico (HR 59,98; $p<0,0001$ e HR 80,10; $p<0,0001$, respectivamente). E o benefício em SLD com QT adjuvante parece estar restrito aos pacientes com ct-DNA positivo:²⁶

- ct-DNA positivo (HR 3,06; $p=0,0025$) entre fazer ou não adjuvância
- ct-DNA negativo (HR 1,47; $p=0,2316$) entre fazer ou não adjuvância

Um seguimento mais longo desses estudos, bem como os resultados de outros estudos em andamento, como o Altair e Veja²⁷ e NRG-GI008²⁸, devem esclarecer se além de biomarcador prognóstico, o ct-DNA também pode nos auxiliar a prever resposta à terapia adjuvante e melhor selecionar os pacientes para essa estratégia.

Fluxograma para tratamento adjuvante para estágio II



Estádio III

Baixo risco:

- QT adjuvante com fluoropirimidinas + oxaliplatina **NE ALTO/FR FORTE**:

Preferencial (3 meses):

Esquema CapOx 4 ciclos	
Capecitabina 1.000 mg/m ² VO 12/12h D1 a D14	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
Oxaliplatina 130 mg/m ² EV D1	

Opções (6 meses):

Esquema mFolfox6 12 ciclos	
Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas, por 12 ciclos
Leucovorin 400 mg/m ² EV D1	
Fluorouracil 400 mg/m ² EV (bôlus) D1	
Fluorouracil 2.400 mg/m ² EV (bomba de infusão de 46h) D1	
Esquema FLOX 3 ciclos	
Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1, D15 e D29	Por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 ciclos
Leucovorin 500 mg/m ² EV D1 semanal	
5-Fluorouracil 500 mg/m ² EV (bôlus) D1 semanal	

Alto risco:

- QT adjuvante com fluoropirimidinas + oxaliplatina por 3 a 6 meses

NE ALTO/FR FORTE:

Opções (doses conforme descrito acima em baixo risco):

- Esquema mFolfox6 12 ciclos;²⁹
- Esquema CapOx 8 ciclos;³⁰
- Esquema FLOX 3 ciclos³¹ (caso não haja disponibilidade de bomba de infusão no serviço).

Pacientes > 70 anos e ECOG ≤ 2:

- Fluoropirimidina em monoterapia por 6 meses **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Associação de oxaliplatina tem benefício incerto e provavelmente pequeno **NE ALTO/FR FRACA** .



Considerações e bases científicas para recomendações

Diferentemente do cenário de câncer colorretal estágio II, em pacientes com câncer colorretal estágio III está bem estabelecido o papel da adjuvância com fluoropirimidina + oxaliplatina, que permite redução do risco de recorrência em cerca de 30% e do risco de morte em 22-32% quando comparado a observação.¹⁷

O estudo fase III Mosaic, após seguimento mediano de 9,5 anos, mostrou ganho absoluto de 8,1% em SG em 10 anos para pacientes com estágio III tratados com Folfox4 *versus* 5-FU/LV por 6 meses (SG aos 10 anos 67,1% *versus* 59%; HR 0,80; p=0,016).¹⁸ Resultados semelhantes foram descritos para o uso de Capox comparado a 5-FU/LV em pacientes com estágio III; após 7 anos de seguimento, a SG foi superior no grupo que recebeu oxaliplatina (73% *versus* 67%; HR 0,83; IC 95% 0,70-0,99; p=0,04).³²

A neurotoxicidade induzida pela oxaliplatina sempre foi uma preocupação ao se oferecer tratamento por 6 meses com essa droga e até então não temos estratégias de prevenção eficazes além da interrupção do tratamento. Em 2018 foram publicados os resultados do estudo de não-inferioridade Idea, que comparou o uso de combinação de fluoropirimidina e oxaliplatina por 3 ou 6 meses na adjuvância de pacientes com estágio III. O estudo foi negativo, mas, em análise de subgrupo, o uso de Capox por 3 meses em pacientes considerados de menor risco (T1-3 e N1) foi não-inferior ao tratamento por 6 meses para SLD, ao passo que essa não-inferioridade não pode ser provada com o esquema Folfox.³³ A não-inferioridade também não foi comprovada no subgrupo de pacientes com maior risco (T4 ou N2), de forma que foi mantida a recomendação de adjuvância por 6 meses para esses pacientes. Contudo, uma vez que a diferença em neurotoxicidade foi clinicamente significativa entre os braços 3 e 6 meses (3% *versus* 16% para Folfox; 3% *versus* 9% para Capox) e que a diferença em ganho absoluto de SG é pequena (SG 5 anos 82,1% *versus* 81,2%, HR 0,96 para Capox 6 meses *versus* 3 meses), considera-se também uso de oxaliplatina por apenas 3 meses mesmo em pacientes de maior risco (preferencialmente com esquema Capox), devendo essa decisão ser compartilhada com o paciente, caso a caso.³⁴

Depósitos tumorais (nódulos de tumor dentro da área de drenagem linfática mas não associados a LFN ou estruturas vasculares) também são fatores de pior prognóstico no estágio III e, desde a 7ª edição do TNM, tumores que apresentam depósitos tumorais sem LFN propriamente ditos acometidos já são classificados como pN1c,¹ tendo estes prognóstico semelhante ao dos tumores pN1a ou pN1b. O número de depósitos tumorais, contudo, ainda não é levado em consideração no TNM assim como a presença de depósitos tumorais em pacientes já com LFN acometidos não

leva a uma reclassificação no *status* N. Em análises *post-hoc* dos estudos prospectivos Idea France e Calgb/Swog 80702, contudo, a presença e o número de depósitos tumorais foram associados a pior SLD e SG, mesmo em pacientes que também apresentavam metástases linfonodais.^{35,36} Assim, apesar de ser uma análise *post-hoc*, consideramos que pacientes que apresentem tumores com somatória de metástases linfonodais e depósitos tumorais ≥ 4 devem ser classificados como alto risco, a exemplo dos tumores pN2, e tratados preferencialmente com adjuvância por 6 meses **NE BAIXO/FR FORTE**.

Em um pool de 11 estudos, o Accent/Idea avaliou também o impacto da descontinuação precoce do tratamento, seja interrupção quando $< 75\%$ do tempo previsto realizado (ETD) ou interrupção apenas da oxaliplatina em $< 75\%$ dos ciclos previstos (EOD). A ETD foi associada a redução de SLD e de SG, mas a EOD não levou a esses prejuízos.³⁷ Dessa análise se conclui que, em pacientes com plano de 6 meses de terapia adjuvante que desenvolvem neuropatia por oxaliplatina, a descontinuação dessa droga e manutenção do 5FU/LV a fim de evitar maiores toxicidades não implica em redução de SLD e SG, principalmente se a platina tiver sido administrada por mais de 3 meses ($> 50\%$ do previsto).

Vale ressaltar que o uso de Capox em nosso meio está associado a enterocolite grave em aproximadamente 15% dos pacientes.³⁸ Ainda que, na prática, não seja possível prever quais pacientes apresentarão esta complicação, o uso de Capox deve ser cauteloso, especialmente em pacientes frágeis, idade ≥ 65 anos ou submetidos a hemicolectomia direita.^{38,39}

Tratamento adjuvante em pacientes > 70 anos

Paciente idosos são sub-representados nos estudos, de forma que não existe forte evidência do benefício ou não da adjuvância nesse subgrupo. Análises retrospectivas sugerem que o benefício das fluoropirimidinas em pacientes com mais de 70 anos e câncer de cólon estádios II e III é semelhante ao das outras faixas etárias, desde que tenham ECOG *performance status* ≤ 2 e não tenham comorbidades graves.⁴⁰⁻⁴²

Ferramentas de avaliação geriátrica como o Índice de comorbidades de Charlson, o questionário G8 e a calculadora de toxicidade Carg são mais importantes na predição de toxicidade que a idade cronológica do paciente e é aconselhável que esses pacientes tenham acompanhamento conjunto com geriatra.⁴³

O benefício do acréscimo da oxaliplatina em pacientes idosos, por sua vez, parece ser menor que em pacientes jovens e o perfil de toxicidade da droga precisa ser considerado nessa decisão. Em análises dos estudos Mosaic e NSABP-C07, o benefício da oxaliplatina só foi observado para aqueles com idade < 70 anos.^{19,44} Achados semelhantes foram descritos em análise da base de dados Accent.⁴² Outra análise

combinada de estudos em pacientes com estágio III tratados com fluoropirimidinas com ou sem oxaliplatina mostrou ganho de SG em todas as faixas etárias, porém mais modesto para aqueles com 70 anos ou mais (HR 0,78 *versus* 0,62).⁴³

Tempo para início da adjuvância

Atrasos além das 8 semanas após cirurgia parecem comprometer a eficácia da adjuvância, mas a evidência dessa informação não é forte e não está bem definida a partir de quantas semanas a adjuvância não deve mais ser oferecida.

Em uma metanálise que incluiu 10 estudos, totalizando cerca de 15.000 pacientes, atraso além de 12 semanas após a cirurgia foi associado a um aumento de mortalidade (HR 1,14; IC 95% 1,10-1,17) e recorrência de doença (HR 1,14; IC 95% 1,10-1,18).⁴⁵ Outra metanálise, com 8 estudos, mostrou que um atraso além de 8 semanas foi associado a um maior risco de morte (RR 1,2; IC 95% 1,15-1,26), embora sem maior risco de recorrência, ficando a dúvida se a mortalidade foi maior por complicações da cirurgia e causas não relacionadas ao câncer.⁴⁶ Essas duas metanálises só incluíram estudos que usavam fluoropirimidina em monoterapia na adjuvância, contudo, e se esses dados podem ser extrapolados para esquemas com oxaliplatina, é controverso. Avaliando essa questão, temos uma análise de 635 pacientes com câncer de cólon estágio III da base de dados da British Columbia Cancer Agency, que não mostrou prejuízo em SLD 5 anos em pacientes que iniciaram adjuvância com oxaliplatina além de 8 semanas (70,9% se início antes de 8 semanas e 72,1% se início após as 8 semanas; HR 1,08; p=0,609).⁴⁷

Apesar da incerteza em relação à data limite, atrasos no início da adjuvância parecem ao menos comprometer a magnitude da sua eficácia. Analisando dados de 72.057 pacientes com câncer de cólon estágio III, quando comparado a pacientes que não fizeram QT, o benefício da adjuvância em ganho de SG se mantém mesmo com atraso além de 24 semanas, embora em menor intensidade (HR 0,44 se menos de 6 semanas; HR 0,45 se 6-8 semanas; HR 0,52 se 8-12 semanas; HR 0,61 se 12-24 semanas; e HR 0,68 se mais de 24 semanas de atraso).⁴⁶

De forma que é recomendado que a adjuvância seja iniciada o mais rápido possível, preferencialmente dentro das 8-12 semanas após cirurgia, desde que em plena recuperação pós-procedimento **NE BAIXO/FR FORTE**.

Neoadjuvância em câncer de cólon

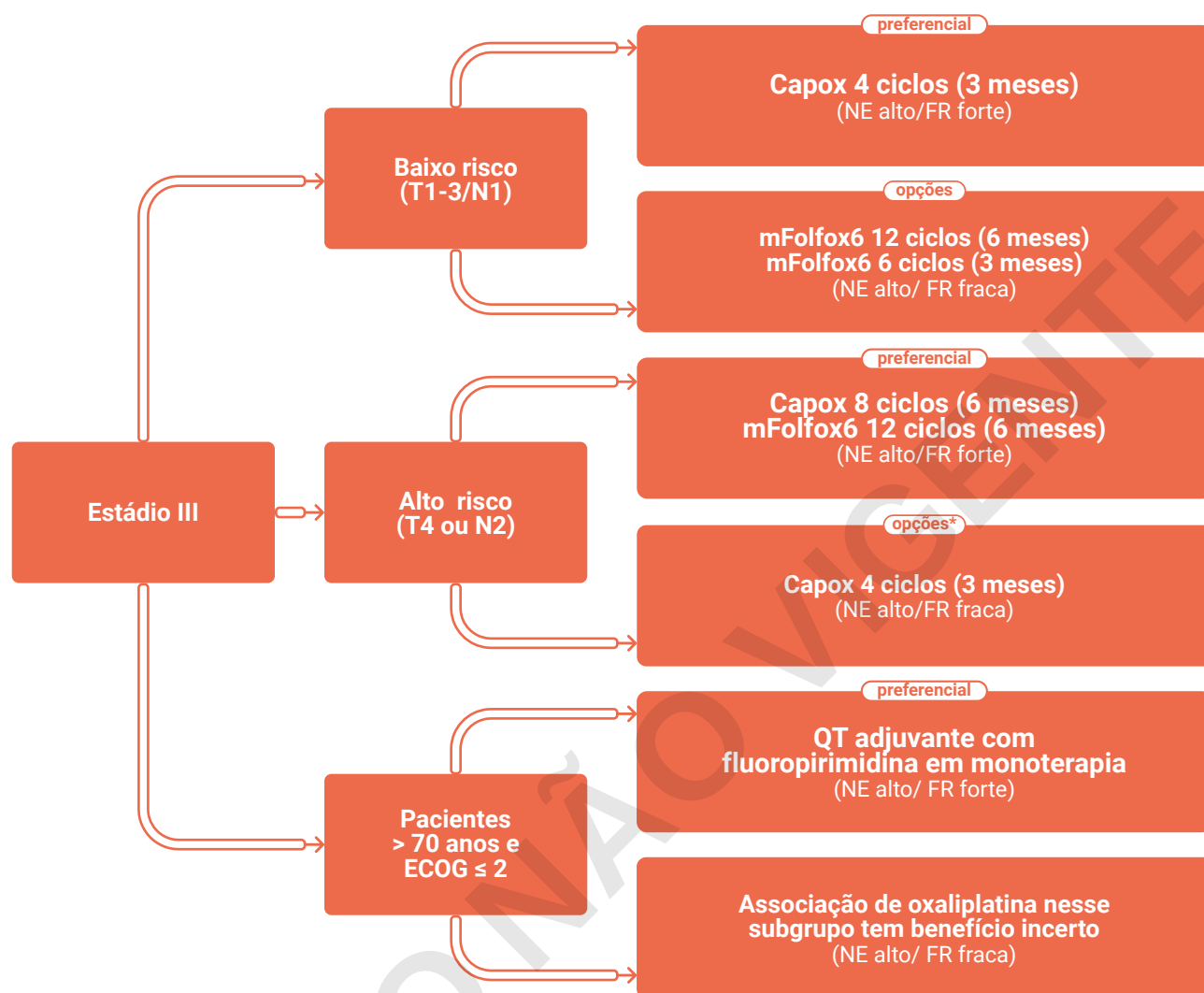
O estudo fase III Foxtrot mostrou que neoadjuvância em câncer de cólon com Folfx/Capox é possível e segura, sendo uma opção para pacientes selecionados, como os localmente avançados (cT4b e/ou doença linfonodal volumosa), com risco de cirurgia com margens positivas ou para aqueles considerados inoperáveis por condições clínicas. Trata-se de um estudo que incluiu 1.053 pacientes (principalmente no Reino Unido) com câncer de cólon cT3-4N0-2M0 e os randomizou entre cirurgia seguida de adjuvância por 6 meses ou 6 semanas de neoadjuvância seguida de cirurgia e 18 semanas de adjuvância com o mesmo esquema. Após seguimento de 3 anos, observou-se no grupo da neoadjuvância maiores taxas de ressecção completa (94% versus 89%) e menores taxas de recorrência de doença (17% versus 22% HR 0,72), além de menos complicações pós-operatórias.⁴⁸ Esse estudo, contudo, abre espaço para dúvidas e questionamentos ao usar taxa de recorrência como *endpoint* primário,

o que não está bem validado em estudos de adjuvância. Além disso, preocupa o risco de oferecermos QT para um número maior de pacientes e/ou por tempo maior que o necessário, uma vez que os exames de imagem que usamos para estadiamento clínico atualmente ainda trazem riscos de superestadiamento e os estudos de neoadjuvância ainda não avaliaram a possibilidade de tratamento sistêmico por apenas 3 meses, aos moldes do Idea, para pacientes com estágio III de baixo risco.

Tornando ainda mais controversa a questão da neoadjuvância em câncer colorretal, o Optical, estudo chinês de neoadjuvância que incluiu 752 pacientes T3 com invasão ≥ 5 mm além da muscular própria ou T4, não comprovou significância estatística no ganho em SLD com a estratégia de 3 meses de neoadjuvância com Folfox/Capox seguido de cirurgia a mais 3 meses de adjuvância, quando comparado a cirurgia seguida de 6 meses de adjuvância (SLD em 3 anos: 79% *versus* 77%; HR 0,83; $p=0,138$), apesar de ter alcançado significância em SG mediana em 3 anos, que era *endpoint* secundário (94,9% *versus* 88,6%; HR 0,47; $p=0,012$).⁴⁹

A discussão e investigação de neoadjuvância em populações selecionadas por características moleculares também tem avançado. Em pacientes dMMR ou MSH-I, por exemplo, estudos observacionais e fase II sugerem que a estratégia de imunoterapia neoadjuvante pode ser efetiva.⁵⁰⁻⁵² Seguimento à longo prazo ainda é necessário, contudo, para a incorporação dessa estratégia na prática clínica.

Fluxograma para tratamento adjuvante para estágio III



* A depender da disponibilidade do serviço, considerar Flox por 3 ciclos como opção alternativa.

Seguimento^{53,54}

Estádio I

- Colonoscopia: repetir 1 ano após a cirurgia. Se não for identificado pólipó adenomatoso, repetir em 3 anos e depois em 5 anos. Se identificado pólipó avançado (viloso, > 1cm ou com displasia de alto grau), repetir em 1 ano **NE ALTO/FR FORTE**. Se colonoscopia não realizada ou incompleta/má qualidade antes da cirurgia, repetir 6 meses após a cirurgia.

Estádios II e III

- História e exame clínico: a cada 3 meses por 2 anos e a cada 6 meses até 5 anos **NE ALTO/FR FORTE**;
- Exames de imagem: a cada 6 meses por 2 anos e anualmente até 5 anos **NE ALTO/FR FORTE**;
- CEA: a cada visita médica **NE ALTO/FR FORTE**;
- Colonoscopia: repetir 1 ano após a cirurgia. Se não for identificado pólipó adenomatoso, repetir em 3 anos e depois em 5 anos. Se identificado pólipó avançado (viloso, > 1 cm ou com displasia de alto grau), repetir em 1 ano **NE ALTO/FR FORTE**. Se colonoscopia não realizada ou incompleta/má qualidade antes da cirurgia, repetir 6 meses após a cirurgia.
- Se suspeita de síndrome de predisposição familiar a câncer, seguir investigação e orientações específicas (inclusive em relação a frequência de colonoscopias), preferencialmente sob coordenação de profissional especializado.



Considerações e bases científicas para recomendações

Em pacientes com estágio I, em que as taxas de cura giram em torno de 95-98%, o benefício de um seguimento intensivo com imagens e exames laboratoriais não está tão bem estabelecido. A maioria dos *guidelines* recomenda seguimento apenas com colonoscopia.

Nos pacientes com estágio II e III, a justificativa para o seguimento intensivo se dá pela possibilidade de intervenções cirúrgicas com intenção curativa quando a recidiva é identificada precocemente^{55,56} e, principalmente, se restrita a fígado e/ou pulmão, e para detecção de segundos primários ou pólipos adenomatosos. Dessa forma, recomenda-se tal estratégia a pacientes com *performance status* para tratamento complementar (incluindo procedimento cirúrgico), caso seja identificada recidiva.

Estudos mostram que recorrências assintomáticas tendem a se beneficiar mais de metastasectomias com intenção curativa, inclusive com melhores taxas de SLD e SG. Em uma metanálise que incluiu 4.055 pacientes com estágio I a III de estudos comparando seguimento intensivo a seguimento mínimo ou não seguimento, o seguimento intensivo mostrou aumentar a probabilidade de detecção de recidiva assintomática (RR 2,59; IC 95% 1,66-4,06), de cirurgia curativa na recorrência (RR 1,98; IC 95% 1,51-2,6) e de SG após recidiva tumoral (RR 2,13; IC 95% 1,24-3,69).⁵⁵

Ainda não está bem estabelecido a frequência com que os exames de seguimento devem ser realizados e, aparentemente, o que se ganha em SG ao se fazer mais de uma vez ao ano parece ser muito pequeno.^{57,58} Apesar disso, uma vez que os estudos em seguimento ainda abrem espaço para muitos questionamentos, os *guidelines* internacionais seguem recomendando seguimento conforme descrito acima.¹⁰⁻¹³

A presença de ct-DNA já está bem estabelecida como marcador prognóstico. Após o término da quimioterapia adjuvante, ct-DNA positivo está associado a pior prognóstico e menor sobrevida livre de recorrência quando comparado a ct-DNA negativo (HR 10,59; IC 95% 5,59–20,06).⁵⁹ Alguns estudos sugerem, também, que a detecção de ct-DNA precede a detecção de recorrência por sinais radiológicos ou clínicos em uma média de 3-4 meses.^{60,61,62} Não está claro, contudo, se a detecção mais rápida de recidiva (via ct-DNA), permite mais intervenções cirúrgicas curativas e ganho em sobrevida. Sua utilidade no seguimento clínico, assim, ainda não foi definida e não temos evidência suficiente hoje para maior ou menor intensificação de vigilância a depender do ct-DNA.

Advertência

Na decisão em utilizar QT com fluoropirimidinas, deve-se considerar também os riscos de toxicidade associados ao uso destas medicações. A deficiência parcial ou total da enzima DPD (envolvida no metabolismo da droga), em consequência de polimorfismos genéticos descritos em 3-5% (parcial) e 0,1-0,2% (total) da população ocidental europeia, é um fator de risco importante para maior toxicidade. É possível investigar através de técnicas de medicina molecular as principais variantes genéticas que levam à deficiência de DPD e, dessa forma, predizer o risco de maior toxicidade à droga, o que implicaria em contraindicação absoluta de uso desta ou indicação de redução de dose **NE MODERADO/FR FORTE**.⁶³ Se disponibilidade do teste, recomenda-se a pesquisa de deficiência de DPD em todos os pacientes candidatos a tratamento com fluoropirimidina, antes do início do tratamento **NE MODERADO/FR FRACA**.¹³

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
2. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696–704.
3. André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3732–8.
4. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):246–50.
5. Kerr DJ, Gray R, McConkey C, Barnwell J. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, L-folinic acid and levamisole for patients with colorectal cancer: non-randomised comparison of weekly versus four-weekly schedules—less pain, same gain. QUASAR Colorectal Cancer Study Group. *Ann Oncol*. 2000 Aug;11(8):947–55.
6. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8671–8.
7. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Wilson G, Dent JT, Richards FJ, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002 Aug 12;87(4):393–9.
8. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, Phipps AI, Tejpar S, Nesbakken A, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol*. 2017 May;28(5):1023–31.
9. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219–26.
10. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 10;40(8):892–910.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Colon Cancer Version 1.2024. 2024 Jan 29;

- 12.** Yoshino T, Argilés G, Oki E, Martinelli E, Taniguchi H, Arnold D, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1496–510.
- 13.** Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1291–305.
- 14.** Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncologica.* 2015 Jan 2;54(1):5–16.
- 15.** Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, Souglakos I, Ou FS, Meyers JP, et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):631–41.
- 16.** Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2020–9.
- 17.** Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O’Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):872–7.
- 18.** André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4176–87.
- 19.** Yothers G, O’Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29(28):3768–74.
- 20.** Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, André T, De Gramont A, Schmoll HJ, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 10;34(8):843–53.
- 21.** Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3408–19.
- 22.** Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation Profiling and Microsatellite Instability in Stage II and III Colon Cancer: An Assessment of Their Prognostic and Oxaliplatin Predictive Value. *Clin Cancer Res.* 2012 Dec 1;18(23):6531–41.

- 23.** Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 16;386(24):2261–72.
- 24.** Kotaka M, Shirasu H, Watanabe J, Yamazaki K, Hirata K, Akazawa N, et al. Association of circulating tumor DNA dynamics with clinical outcomes in the adjuvant setting for patients with colorectal cancer from an observational GALAXY study in CIRCULATE-Japan. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 1;40(4_suppl):9–9.
- 25.** Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med*. 2023 Jan;29(1):127–34.
- 26.** Kasi PM, Aushev VN, Ensor J, Langer N, Wang CG, Cannon TL, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) for informing adjuvant chemotherapy (ACT) in stage II/III colorectal cancer (CRC): Interim analysis of BESPOKE CRC study. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 20;42(3_suppl):9–9.
- 27.** Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, Yukami H, Mishima S, Sawada K, et al. CIRCULATE-Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Science*. 2021 Jul;112(7):2915–20.
- 28.** Minimal Residual Disease-Directed Adjuvant Therapy for Patients With Early-Stage Colon Cancer: CIRCULATE-US. *Oncology*. 2022 Oct 12;(3610):604–8.
- 29.** André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343–51.
- 30.** Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465–71.
- 31.** Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198–204.
- 32.** Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the N016968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3733–40.
- 33.** Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177–88.

- 34.** André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1620–9.
- 35.** Delattre JF, Cohen R, Henriques J, Falcoz A, Emile JF, Fratte S, et al. Prognostic Value of Tumor Deposits for Disease-Free Survival in Patients With Stage III Colon Cancer: A Post Hoc Analysis of the IDEA France Phase III Trial (PRODIGE-GERCOR). *JCO.* 2020 May 20;38(15):1702–10.
- 36.** Cohen R, Shi Q, Meyers J, Jin Z, Svrcek M, Fuchs C, et al. Combining tumor deposits with the number of lymph node metastases to improve the prognostic accuracy in stage III colon cancer: a post hoc analysis of the CALGB/SWOG 80702 phase III study (Alliance). *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1267–75.
- 37.** Gallois C, Shi Q, Meyers JP, Iveson T, Alberts SR, De Gramont A, et al. Prognostic impact of early treatment discontinuation and early oxaliplatin discontinuation in patients treated with 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 trials. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 1;40(4_suppl):11–11.
- 38.** Felismino TC, de Jesus VHF, de Mendonça Uchôa Junior BC, Moura FGR, Riechelmann RP, Junior SA, et al. Clinical factors related to severe enterocolitis after adjuvant CAPOX for colorectal cancer: a retrospective analysis. *Ecancermedicalscience.* 2020;14:1014.
- 39.** Fernandes Teixeira AF, Felismino TC, Donadio MDS, Catani G, Da Silva ALM, Weschenfelder RF, et al. Angiotensin receptor blockers and severe diarrhea and/or enterocolitis induced by CAPOX in patients with colorectal cancer: A multicentric cohort. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20;42(3_suppl):88–88.
- 40.** Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11;345(15):1091–7.
- 41.** Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2624–34.
- 42.** McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 10;31(20):2600–6.
- 43.** Haller DG, O’Connell MJ, Cartwright TH, Twelves CJ, McKenna EF, Sun W, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):715–24.

- 44.** Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3353–60.
- 45.** Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2335–42.
- 46.** Turner MC, Farrow NE, Rhodin KE, Sun Z, Adam MA, Mantyh CR, et al. Delay in Adjuvant Chemotherapy and Survival Advantage in Stage III Colon Cancer. *J Am Coll Surg*. 2018 Apr;226(4):670–8.
- 47.** Peixoto RD, Kumar A, Speers C, Renouf D, Kennecke HF, Lim HJ, et al. Effect of Delay in Adjuvant Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Mar;14(1):25–30.
- 48.** Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 10;41(8):1541–52.
- 49.** Hu H, Huang M, Li Y, Wang Z, Wang X, Liu P, et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):3500–3500.
- 50.** Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):566–76.
- 51.** Ludford K, Cohen R, Svrcek M, Foo WC, Colle R, Parc Y, et al. Pathological Tumor Response Following Immune Checkpoint Blockade for Deficient Mismatch Repair Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Feb 1;113(2):208–11.
- 52.** Xiao BY, Zhang X, Cao TY, Li DD, Jiang W, Kong LH, et al. Neoadjuvant Immunotherapy Leads to Major Response and Low Recurrence in Localized Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jan;21(1):60-66.e5.
- 53.** Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jun;56(3):160–7; quiz 185–6.
- 54.** Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer: The FACS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014 Jan 15;311(3):263–70.

- 55.** Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pérttega-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in non-metastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):644–56.
- 56.** Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg.* 1994 Feb;219(2):174–82.
- 57.** Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer–Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 22;319(20):2095–103.
- 58.** Snyder RA, Hu CY, Cuddy A, Francescatti AB, Schumacher JR, Van Loon K, et al. Association Between Intensity of Posttreatment Surveillance Testing and Detection of Recurrence in Patients With Colorectal Cancer. *JAMA.* 2018 May 22;319(20):2104–15.
- 59.** Chidharla A, Rapoport E, Agarwal K, Madala S, Linares B, Sun W, et al. Circulating Tumor DNA as a Minimal Residual Disease Assessment and Recurrence Risk in Patients Undergoing Curative-Intent Resection with or without Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 16;24(12):10230.
- 60.** Yukami H, Nakamura Y, Mishima S, Ando K, Bando H, Watanabe J, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics in patients with colorectal cancer (CRC) with molecular residual disease: Updated analysis from GALAXY study in the CIRCULATE-JAPAN. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20;42(3_suppl):6–6.
- 61.** Schøler LV, Reinert T, Ørntoft MBW, Kassentoft CG, Árnadóttir SS, Vang S, et al. Clinical Implications of Monitoring Circulating Tumor DNA in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 15;23(18):5437–45.
- 62.** Wang Y, Li L, Cohen JD, Kinde I, Ptak J, Popoli M, et al. Prognostic Potential of Circulating Tumor DNA Measurement in Postoperative Surveillance of Nonmetastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Aug 1;5(8):1118–23.
- 63.** Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1459–67.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA