

## **Estudo comparativo entre protocolos de ressecção e tratamento quimioterápico no câncer colorretal**

### **Comparative study between resection protocols and chemotherapy treatment in colorectal cancer**

DOI:10.34117/bjdv7n7-075

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 05/07/2021

#### **Vinicius dos Santos Sá Rodrigues**

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC  
MG)

Residente do 1º ano de Cirurgia Geral do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais  
(HPM MG)

Endereço: Avenida do Contorno, 2787, Bairro Santa Efigênia - Belo Horizonte, Minas  
Gerais, CEP: 30100-080

E-mail: vssrodrigues@gmail.com

#### **Victoria Maria Jorge Freitas Colobó**

Acadêmica do 7º Período de Medicina, pela Faculdade Ciências Médicas de Minas  
Gerais.

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Endereço: Rua Pernambuco, 753 apto 802, Bairro Funcionários - Belo Horizonte, Minas  
Gerais, CEP: 30130-153

E-mail: toricolobo@hotmail.com

#### **Mariana Cavaliere Batista e Silva**

Acadêmica do 7º Período de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas  
Gerais.

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

Endereço: Rua Teodomira Odete da Silva, 621- Apto. 401, Bairro Angola - Betim,  
Minas Gerais, CEP: 32604-072

E-mail: mariana.cavaliere@hotmail.com

#### **Mariane de Carvalho Rasuck**

Acadêmica do 8º Período de Medicina, pelo Centro Universitário de Minas Gerais.

Instituição: Centro Universitário de Minas Gerais - UNIBH.

Endereço: Rua Uberlândia, 1155, Bairro Carlos Prates - Belo Horizonte, Minas Gerais,  
CEP: 30110-230

E-mail: nane.rasuck@hotmail.com

#### **Tiago Luis Machado Miranda**

Acadêmico do 7º Período de Medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano -  
UNIFENAS, Alfenas-MG.

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, Alfenas-MG.

Endereço: Rua Joaquim Manoel de Figueiredo, 149, Bairro Presépio - Campos Gerais,  
Minas Gerais, CEP: 37160-000

E-mail: tiagolmmiranda@hotmail.com

**Deocárdio Cardoso Souto da Conceição**

Acadêmico do 9º Período de Medicina, pela Universidade da Cidade de São Paulo - UNICID.

Instituição: Universidade da Cidade de São Paulo - UNICID.

Endereço: Rua General Fernando Vasconcellos Cavalcanti de Albuquerque, Bairro Bosque do Vianna - Cotia, São Paulo, CEP: 06711-020

E-mail: dcsdc8@gmail.com

**Giovana Castro de Paula Costa**

Acadêmica do 8º Período de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Gama- DF.

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Gama- DF.

Endereço: SQS 205, Bloco K, Apto. 607, Bairro Asa Sul, Brasília -DF.  
CEP: 70235-110

Email: giovanacastrobp@gmail.com

**Victor Hugo Ferrante Maia Athayde**

Acadêmico do 7º Período de Medicina, pelo Centro Universitário Atenas,

Instituição: Centro Universitário Atenas

Endereço: Rua Euridamas Avelino de Barros, 60, Bairro Prado - Paracatu, Minas Gerais

Email: victorferrante@hotmail.com

**RESUMO**

Objetivo: Abordar o manejo do câncer colorretal, discutindo não só as indicações dos principais procedimentos terapêuticos do CCR, mas também quando combiná-las. Metodologia: Uma revisão integrativa desenvolvida a partir da seleção de ensaios clínicos publicados entre os anos de 2016 e 2021, disponíveis na base de dados do Pubmed. Os descritores utilizados foram: Cancer, colorectal OR Cancers, colorectal OR Carcinoma, colorectal OR Carcinomas, colorectal AND Chemotherapy AND Resection. Resultados: Ainda que alguns estudos demonstraram que a quimioterapia com FOLFIRIX foi favorável para a ressecção do câncer colorretal, outros atestam seu efeito negativo na ressecção de tumores locais e metástases. O uso de probióticos está associado a uma redução significativa das complicações da quimioterapia. A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal adjuvante (HIPEC) associada a quimioterapia sistêmica demonstrou não superioridade em relação a apenas a quimioterapia. A infusão intra-hepática não contribuiu para a melhora da sobrevida global. A fluorescência foi observada em todos pacientes submetidos à técnica de cirurgia guiada. Conclusão: Ainda existem divergências com relação ao uso da terapia adjuvante, diferente da neoadjuvante que apresentou eficácia na maioria dos casos. Sugere-se a realização de novos estudos para sanar as divergências e observar a longo prazo os resultados, principalmente, das novas terapias.

**Palavras-chave:** Neoplasias do Colo, Tratamento Farmacológico, Oncologia Cirúrgica, Revisão.

## ABSTRACT

**Objective:** Address the management of colorectal cancer, discussing not only the indications of the the main therapeutic procedures of RCC, but also when to combine them. **Methods:** An integrative review developed from the selection of clinical trials published between 2016 and 2021, available in the Pubmed database. The descriptors used were: Cancer, colorectal OR Cancers, colorectal OR Carcinoma, colorectal OR Carcinomas, colorectal AND Chemotherapy AND Resection. **Results:** Although some studies have shown that chemotherapy with FOLFIRIX was favorable for the resection of colorectal cancer, others attest to its negative effect on the resection of local tumors and metastases. The use of probiotics is associated with a significant reduction in chemotherapy complications. Adjuvant intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) associated with systemic chemotherapy showed no superiority compared to chemotherapy alone. Intrahepatic infusion did not contribute to improved overall survival. Fluorescence was observed in all patients undergoing the guided surgery technique. **Conclusion:** There are still divergences regarding the use of adjuvant therapy, different from neoadjuvant therapy, which is effective in most of the cases.. It is suggested that further studies be carried out to resolve the disparities and observe the long-term results, mainly, of new therapies.

**Keywords:** Colonic Neoplasms, Drug Therapy, Surgical Oncology, Review.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma patologia comum e letal. Globalmente, o CCR é o terceiro mais comumente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres; ocupando o segundo lugar de mortalidade mundial, de acordo com o levantamento de 2020<sup>1</sup>. Os maiores números estimados de mortes são observados na Europa Central e Oriental, América do Norte e Ásia Oriental<sup>2</sup>. Esses dados corroboram para a relevância do estudo sobre o manejo mais apropriado do CCR.

Geralmente, o câncer está localizado no cólon em 70% dos pacientes e em 30% no reto. Embora a maioria (aproximadamente 70%) dos CCR ocorra em indivíduos de médio risco (esporádico), até 25% dos casos ocorrem em pacientes com histórico familiar de CCR e cerca de 10% ocorrem em síndromes hereditárias de câncer colorretal. Com a ampla disponibilidade da colonoscopia, o CCR está sendo cada vez mais diagnosticado e muitas vezes em estágios iniciais, podendo intervir precocemente e obtendo resultados mais eficazes<sup>3</sup>.

A abordagem e o manejo do câncer colorretal varia de acordo com o estágio e apresentação do quadro. Por exemplo, a maioria dos cânceres de cólon são adenocarcinomas que surgem de pólipos (adenomas); tantos estes como aqueles com displasia grave ou carcinoma in situ podem ser gerenciados de forma eficaz pela remoção endoscópica (polipectomia), desde que as margens de ressecção estejam livres de câncer<sup>4</sup>.

No entanto, a ressecção cirúrgica (RC) é a única modalidade de tratamento curativo para o câncer de cólon localizado e continua sendo a base do tratamento dos cânceres de cólon dos estágios II e III, com uma sobrevida global de 5 anos de 80% e 60%, respectivamente<sup>5</sup>.

O objetivo da RC do câncer primário e invasivo do cólon é a remoção completa do tumor, dos principais pedículos vasculares e da bacia de drenagem linfática do segmento do cólon afetado<sup>6</sup>. Além da cirurgia colorretal padrão, a recomendação de tratamento medicamentoso baseado no estadiamento do tumor melhorou com sucesso a eficácia do tratamento para pacientes com câncer colorretal tanto na sobrevivência geral, quanto na sobrevivência livre de doença<sup>7</sup>. Dessa forma, ainda é debatido quando intervir com ressecção cirúrgica primária, quimioterapia adjuvante/neoadjuvante ou ambas<sup>4</sup>.

Esta revisão visa levantar os artigos que discorrem sobre o tratamento do câncer colorretal, bem como discutir qual manejo inicial mais adequado para cada paciente. O trabalho visa abordar os principais procedimentos terapêuticos do CCR, como ressecção cirúrgica primária do tumor, quimioterapias adjuvantes e neoadjuvantes. Dessa forma, os resultados apontam em quais circunstâncias utilizar determinada terapêutica e em quais combiná-las.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, desenvolvida a partir do dia 05 de abril de 2021. Os artigos foram selecionados a partir da base de dados PubMed, publicados entre 2016 e 2021, do tipo ensaio clínico, ensaio clínico randomizado e ensaio clínico controlado. Os descritores utilizados, obtidos no Mesh, foram: Cancer, colorectal OR Cancers, colorectal OR Carcinoma, colorectal OR Carcinomas, colorectal AND Chemotherapy AND Resection. A busca resultou em 11060 artigos, mas após a utilização dos filtros 'artigos publicados nos últimos 5 anos', 'ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, ensaio clínico controlado', 'línguas inglesa e portuguesa', 'humanos', 250 artigos foram encontrados. Após a leitura dos títulos e resumos, apenas 45 foram selecionados e, depois da leitura completa destes, 31 foram selecionados e utilizados na confecção da revisão integrativa.

Os critérios de inclusão utilizados foram, ensaio clínico, ensaio clínico randomizado e ensaio clínico controlado, disponíveis em inglês ou português, realizados em humanos. Quanto aos critérios de exclusão, determinou-se que seriam artigos que não se enquadram na temática estabelecida, como os que não tinham seu enfoque no

tratamento do câncer colorretal, artigos de revisão de literatura e aqueles realizados em animais.

### 3 RESULTADOS

Todos os estudos foram analisados prospectivamente, os quais apresentaram uma amostra de 22 a 6.088 pacientes. Nos 31 estudos incluídos, 04 estudos relataram a idade média de 54 anos<sup>11,21,23,26</sup>, 08 estudos apresentaram efeitos colaterais relacionados ao tratamento, sendo os mais prevalentes a diarreia, a neutropenia, os efeitos tóxicos da pele e a neuropatia sensorial<sup>8,11,14,13,20,,22,26,32,34</sup>, 03 estudos relataram complicações pós operatórias<sup>15,14,21</sup>, 08 estudos relataram a ocorrência de metástases em pacientes, sendo elas – pulmonar, hepática, peritoneal e linfonodal<sup>8,10,19,21,22,23,24,33</sup>.

Entre os artigos encontrados, dois ensaios clínicos randomizados mencionam a utilização do FOLFOXIRI modificado (ácido folínico, 5-fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano) associado à cetuximab ou bevacizumab como uma quimioterapia favorável para a ressecção do câncer colorretal RAS e RAS selvagem<sup>8,9</sup>. Em contrapartida, dois estudos apresentados demonstraram que a quimioterapia perioperatória influencia negativamente a ressecção de tumores tanto locais, quanto metastáticos, porém existe um prognóstico relativamente melhor na ressecção de tumores associados ao cetuximab quando comparada ao bevacizumab devido a área de ressecção com margem limítrofe de segurança ser maior com uso do primeiro método quimioterápico<sup>10,11</sup>. Ademais, em dois artigos, ainda sobre o uso da FOLFOXIRI associada ao bevacizumab, foi demonstrado que o uso do composto aumenta a taxa geral de resposta da doença e conseqüentemente a taxa de sobrevida livre da doença<sup>12,13</sup>.

Dois estudos randomizados, avaliaram a diferença de tratamento com a quimioterapia adjuvante de Oxaliplatina durante 03 meses e 06 meses de tratamento para o câncer colorretal. Foi identificado durante os estudos que o tratamento em menor tempo não é inferior ao realizado em um semestre, porém, os efeitos adversos advindos do tratamento, tais como, diarreia, efeitos tóxicos da pele, neutropenia e neuropatia sensorial se mantiveram por mais tempo e em graus mais elevados nos pacientes submetidos ao tratamento semestral. Como resultado, no geral, o grupo submetido ao tratamento por 3 meses possui um custo menos elevado sem prejudicar significativamente os aspectos de qualidade de vida analisados<sup>14,15</sup>. Em um ensaio de 2017, abordou-se o custo-efetividade do tratamento com Panitumumabe + mFOLFOX6 (5-fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina) vs. Bevacizumabe + mFOLFOX6. Como resultado, viu-se que

Panitumumabe + mFOLFOX6 tem maior eficácia, quando comparada à Bevacizumabe + mFOLFOX6. Ademais, notou-se que o custo incremental estimado por ano de vida ganho foi de € 16.567 e o custo incremental estimado por ano de vida ajustado pela qualidade ganho foi de € 22.794<sup>36</sup>.

Um artigo trata sobre o uso de probióticos durante o período pós-operatório e o desfecho nos seis primeiros meses no grupo que utilizou e o que não utilizou probióticos. O resultado final do estudo demonstrou que os pacientes os quais fizeram o uso dos reguladores da flora apresentaram uma redução significativa das complicações, principalmente relacionadas aos pacientes que apresentaram tumores localizados no reto e no cólon ascendente.<sup>16</sup>

Dois estudos demonstraram a não superioridade do uso da quimioterapia hipertérmica intraperitoneal adjuvante (HIPEC) associada a quimioterapia sistêmica adjuvante em relação apenas a quimioterapia sistêmica adjuvante. O primeiro estudo refere-se a pacientes com câncer colorretal avançado e o segundo retrata pacientes com alto índice de desenvolvimento de metástase peritoneal. Em Klaver CEL, et al. (2019), não houve diferença na sobrevida livre da doença e foi constatado um aumento da incidência de complicações pós-operatórias nos pacientes que fizeram uso da HIPEC. Em Goéré D, et al. (2020), resultados obtidos durante três anos de estudo evidenciam a não superioridade da quimioterapia sistêmica precedida pela HIPEC. Outrossim, o segundo estudo também apresenta a incidência elevada de complicações pós-operatórias nos pacientes em questão<sup>17,18</sup>.

No caso de Quénet F, et al. (2021), compara-se a cirurgia citorrredutora associada à HIPEC com a cirurgia citorrredutora sozinha no tratamento de metástases peritoneais. Aos 30 dias de estudo, duas mortes em cada grupo foram constatadas em cada grupo. Aos 30 dias, as taxas de reações adversas eram semelhantes, porém aos 60 dias, os eventos adversos se tornaram piores no tratamento que realizou a associação entre cirurgia e quimioterapia. A estatística foi semelhante na ressecção completa das metástases peritoneais dos grupos<sup>19</sup>.

Em dois artigos encontrados, há o estudo da capecitabina versus o composto S-1 (tegafur associado a dois moduladores oteracil e gimeracil), dois compostos quimioterápicos. A princípio, o composto S-1 não foi capaz de provar a sua não inferioridade em relação à capecitabina, pois a taxa de sobrevida livre da doença foi superior com o uso do primeiro medicamento, sendo o estudo publicado imediatamente após os achados encontrados<sup>18</sup>. Contudo, ao acrescentar a Oxaliplatina ao composto S-1

(SOX), foi evidenciado que esse novo composto denominado de Neoadjuvante Quimioterapia (NAC) é eficaz para o tratamento na grande maioria dos casos<sup>19</sup>. Por fim, o primeiro trabalho apresentou reações cutâneas com o uso da capecitabina e diarreia e neutropenia com uso do S-1 em alguns pacientes<sup>20</sup>, já o segundo trabalho apresentou recorrência pulmonar, linfonodal ou local do tumor<sup>21</sup>.

No ensaio clínico, Konishi T, et al. (2019), avaliou-se a eficácia e segurança da administração de mFOLFOX6 (5-fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina) com bevacizumab antes da utilização do quimioterápico S-1, em casos de câncer colorretal baixo. Nenhuma morte ocorreu e nenhum paciente apresentou progressão da doença durante o tratamento neoadjuvante. Dezesesseis pacientes apresentaram resposta patológica completa tanto no tumor primário, quanto nos linfonodos, um paciente apresentou ressecção completa do tumor e apresentou resquícios de células cancerígenas em um linfonodo. Metástases linfonodais foram encontradas em oito pacientes. A taxa de sobrevida livre da doença em três anos foi estatisticamente alta, porém houveram recorrências tanto local quanto pulmonar, sendo a última a forma mais comum de recidiva. Por fim, o estudo demonstrou que a utilização do mFOLFOX6 associado ao bevacizumab apresentou um maior índice de resposta patológica completa quando comparado à utilização apenas do composto S-1<sup>22</sup>.

Em Kitano S, et al. (2017) houve a comparação da cirurgia laparoscópica versus cirurgia aberta, com uma amostra de 529 pacientes, os resultados foram semelhantes nas duas abordagens, sendo necessária a conversão para cirurgia aberta em 29 casos. O procedimento mais realizado foi a sigmoidectomia, chegando a  $\frac{2}{3}$  dos procedimentos realizados. A taxa de sobrevida para os dois procedimentos foi semelhante, porém foi maior na cirurgia laparoscópica. 228 pacientes faleceram ou tiveram recorrência do quadro<sup>23</sup>.

No caso de Buisman FE, et al. (2017), há o estudo da implantação da bomba hepática de infusão quimioterápica arterial em pacientes com metástases hepáticas do câncer colorretal. 22 pacientes participaram do estudo, 2 foram excluídos por não ter a possibilidade de ressecção tumoral. A quimioterapia pós operatória foi administrada em 7 pacientes, em 4 pacientes o processo foi combinado com ressecção primária do tumor. 7 pacientes combinaram o procedimento com ablação e 2 pacientes somente fizeram ablação e implantação da bomba de infusão. A primeira taxa de mortalidade apresentou-se aos 90 dias de estudo. 5 pacientes tiveram complicações pós-operatórias e 2 pacientes tiveram alterações da bomba. 3 pacientes necessitaram de intervenção, porém nenhuma

relação com as bombas foi apresentada. Todos os pacientes completaram o primeiro ciclo da quimioterapia com bomba de infusão sem efeitos inesperados<sup>24</sup>.

Outro estudo de 2017, buscou comparar a viabilidade de Infusão Arterial Hepática com a quimioterapia sistêmica, relacionando com o efeito protetor contra metástases hepáticas após ressecção curativa, em pacientes diagnosticados com câncer colorretal. Foram selecionados 91 pacientes, aleatoriamente designados para receber 5-fluorouracil (5-FU) por meio de infusão venosa contínua ou alta dose semanal intra-hepática de 5-FU. O desfecho primário foi a sobrevida global. Notou-se que no grupo de infusão intra-hepática, a taxa de falência cumulativa de cateterismo arterial hepático foi de 16,7% em 6 meses. A ocorrência de eventos adversos de grau 3 foi semelhante entre os grupos. As taxas de sobrevida global em 5 anos foram 59,0% no grupo infusão venosa contínua e 34,9% no grupo de infusão intra-hepática ( $p = 0,164$ ). O grupo infusão venosa tendeu a mostrar um efeito protetor contra metástases hepáticas em relação à taxa de recorrência cumulativa específica do fígado em 5 anos: (45,0% vs. 68,3%;  $p = 0,037$ ). Porém, percebe-se que a infusão intra-hepática não contribuiu para qualquer melhora acentuada na sobrevida global<sup>25</sup>.

Em Rong-xin Zhang, *et al* (2017), estudo que trata da segurança da quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) em pacientes que recebem cirurgia de ressecção curativa, demonstrou-se que a quimioterapia intra-operatória não aumentou a taxa de complicações cirúrgicas, e nenhum efeito colateral grave associado à quimioterapia foi observado. Não houve registro de mortes em 90 dias após a operação nos grupos de quimioterapia (341 pacientes), enquanto houve um óbito no grupo controle (344 pacientes). Ademais, a quimioterapia intra-operatória não diminuiu a taxa de pacientes que receberam quimioterapia pós-operatória entre o grupo intra-operatório e o grupo controle (29,3 vs. 30,2%,  $p = 0,795$ )<sup>26</sup>.

No estudo que aborda eficácia da quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce, após ressecção de metástase peritoneal advinda do câncer colorretal, 30 pacientes que foram tratados com a quimioterapia em questão foram pareados com 15 pacientes que não a receberam. A sobrevida global de 03 anos e a sobrevida livre de doença foram 74,3 e 53,0% no grupo contemplado e 34,7 e 7,5% no grupo não contemplado pelo tratamento ( $p = 0,016$  e  $P = 0,002$ , respectivamente). A análise multivariada identificou a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce e a quimioterapia sistêmica adjuvante como fatores prognósticos independentes para



sobrevida global, enquanto apenas a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce foi fator prognóstico para sobrevida livre de doença<sup>27</sup>.

Em Wen-Zhuo He *et al.* (2016), estudo em pacientes com câncer colorretal com metástases irresssecáveis, foram analisadas a sobrevida geral e sobrevida livre de progressão, após a falha da quimioterapia de primeira linha nos pacientes, sendo submetidos a ressecção paliativa do tumor primário. Analisou-se ainda a relação do procedimento com os níveis circulantes de desidrogenase e antígeno carcinoembrionário. No estudo, 387 pacientes foram selecionados, sendo que 254 que foram submetidos a ressecção paliativa e 133 que não a fizeram. A sobrevida global mediana dos grupos ressecção e não-ressecção foi de 20,8 e 14,8 meses ( $p < 0,001$ ), respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana após a quimioterapia de primeira linha foi de 7,3 e 4,8 meses ( $p < 0,001$ ) nos grupos ressecção e não-ressecção, respectivamente. Do grupo de ressecção, 86,2% dos pacientes apresentaram progressão local, contra 71,4% do grupo não-ressecção. Ademais, apenas pacientes com níveis normais de lactato desidrogenase (LDH) e com níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA)  $< 70$  ng / mL obtiveram benefício da ressecção paliativa (sobrevida global mediana de 22,2 meses para o grupo ressecção e 16,2 meses para o grupo não-ressecção;  $P < 0,001$ ). Também com relação a ressecção de tumores primários, Biondo *et al.*, discorre sobre o impacto da ressecção vs. a não ressecção do tumor primário na sobrevida de pacientes com câncer colorretal metastático. O ensaio clínico de 2017 reconhece que estudos prospectivos randomizados são necessários para auxiliar na análise oncológica dos resultados da ressecção vs. nenhuma ressecção antes da terapia sistêmica no cenário de doença metastática sincrônica, uma vez que o manejo ideal desses pacientes ainda é controverso<sup>28, 29</sup>.

Um dos estudos analisados abordou também a relevância da localização do tumor primário em pacientes com câncer colorretal metastático, associada à redução inicial do tumor com o tratamento quimioterápico de primeira linha a base de FOLFIRI (irinotecano) + Panitumumabe. Claus-Henning Köhne *et al.*, em um estudo de fase II, aberto e de braço único de 2019, determinou que os tumores localizados da flexura esplênica ao reto e do ceco ao cólon transversal como do lado esquerdo e direito, respectivamente. Na análise de tumores em 52 dos 69 pacientes elegíveis para o estudo, 45 (87%) possuíam a doença do lado esquerdo. A sobrevida livre de progressão mediana foi maior em pacientes com tumores do lado esquerdo (11,2 vs. 7,2

meses para a doença do lado direito), além de que a maior parte desses pacientes apresentaram redução precoce do tumor  $\geq 30\%$  (53% vs. 29%). O estudo determinou que a redução precoce do tumor  $\geq 30\%$  foi associada à melhora da sobrevida livre de progressão, independentemente da localização do tumor<sup>30</sup>.

Um estudo de 2017 investigou a combinação de quimioterapia com Cetuximabe ou Bevacizumabe em pacientes com câncer colorretal metastático que ainda não haviam sido tratados e sem programação para cirurgia. Buscou-se determinar o número de pacientes que apresentam doença potencialmente ressecável durante a terapia de primeira linha sistêmica imposta e relacionar com estudos sobre as cirurgias e desfechos. Ao todo, 448 pacientes foram avaliados, sendo que a ressecabilidade foi definida se pelo menos 50% dos avaliadores recomendassem a cirurgia. A sobrevida global foi avaliada pelo método Kaplan-Meier. Modest *et al.*, concluíram que a ressecabilidade aumentou de 22% (97/448), antes do tratamento, para 53% (238/448) na melhor resposta ( $P < 0,001$ ), em comparação com uma taxa real de ressecção secundária para metástases de 16% (72/448). A sobrevida global foi de 51,3 meses em pacientes com doença ressecável que receberam cirurgia, 30,8 meses em pacientes com doença ressecável sem cirurgia e 18,6 meses em pacientes com doença sem a possibilidade de ressecção ( $P < 0,001$ ). Ademais, a ressecabilidade potencial foi semelhante em pacientes tratados com Cetuximabe vs. pacientes tratados com Bevacizumabe<sup>31</sup>.

Kerr *et al.*, em um estudo aberto randomizado de fase III, buscou comparar a terapia com Capecitabina associada a Bevacizumabe vs. Capecitabina isolada, em pacientes com câncer colorretal. O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença em 03 anos, também sendo avaliados os efeitos tóxicos das terapias. Dos 1952 pacientes elegíveis, 1941 tinham dados avaliáveis, sendo 968 no grupo de capecitabina isolada e 973 no grupo de capecitabina + bevacizumabe. O acompanhamento médio foi de 4,92 anos, sendo que a sobrevida livre de doença em 3 anos não diferiu significativamente entre os grupos. Dos efeitos adversos mais vistos, citam-se: síndrome mão-pé (21% no grupo de capecitabina sozinha vs. 27% no grupo de capecitabina + bevacizumabe) e diarreia (11% em ambos os grupos), entre outros. Foram registradas 23 mortes em 6 meses de randomização, sendo relacionadas ao tratamento (8 no grupo de capecitabina isolada e 15 no grupo de capecitabina + bevacizumabe)<sup>32</sup>.

Um estudo observacional multicêntrico prospectivo, de 2020, procurou identificar os fatores que afetam a eficácia e a adesão ao tratamento com Cetuximabe, que se faz, aliado à quimioterapia, o tratamento de primeira linha padrão para pacientes com câncer colorretal metastático. Houve um acompanhamento médio de 12,9 meses, por 94 médicos, de 493 pacientes. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11 meses. Nas análises univariadas, a Escala de Performance ECOG; tabagismo; localização do tumor primário; número de órgãos acometidos por metástases; ressecabilidade das metástases; cirurgia; foliculite; grau máximo de xerose e paroníquia e tratamento preventivo de acne foram estatisticamente significativos. Na análise multivariada, Escala de Performance ECOG; cirurgia; xerose e foliculite foram fatores prognósticos positivos para a sobrevida livre de progressão mais longa. De todos os pacientes incluídos, 69 deles (14%) não aderiram. Ademais, cita-se que o perfil de segurança do Cetuximab foi consistente com estudos anteriormente realizados<sup>33</sup>.

Tsuruta *et al.*, em 2016, conduziram uma pesquisa que busca avaliar a viabilidade da quimioterapia adjuvante sequencial à base de Oxaliplatina, de 3 meses, seguido por 3 meses de Capecitabina, em pacientes com câncer colorretal em estágio III e estágio II de alto risco (com 20 anos ou mais), investigando prospectivamente a extensão e o grau de neuropatia acometida nestes pacientes selecionados. Os pacientes foram tratados com ácido folínico, fluorouracil e oxaliplatina (FOLFOX) ou capecitabina e oxaliplatina (CAPOX) por 3 meses, seguido de capecitabina (2.500 mg/mL nos dias 1-14 a cada 3 semanas) por 3 meses. Dos 91 pacientes incluídos, 86 foram avaliados. Destes, 84% completaram a terapia inicial de 3 meses e 63% completaram todos os tratamentos durante os 6 meses estipulados. Utilizando-se os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE 4.0), com base no médico, e a escala com base no paciente Questionário de Neurotoxicidade do Paciente Auto-Relatado, foi analisado que a incidência geral de neuropatia sensorial ou motora periférica de grau 3 ou 4, de acordo com o CTCAE, foi de 3,5% e 1,2%, respectivamente<sup>34</sup>. Outro estudo de fase III, de 2019, analisou a Pontuação de Risco Clínico de Fong (CRS) na era da quimioterapia perioperatória moderna para casos de câncer colorretal metastático. A CRS atribui aos pacientes com câncer colorretal com metástase hepática uma pontuação de 0 a 5, com base em 5 fatores de risco pré-operatórios independentes, para estimar a sobrevida em 5 anos e a mediana de meses de sobrevida. Foram avaliados os dados clínicos e patológicos de 181 pacientes submetidos à cirurgia para o câncer colorretal metastático. Os desfechos primários eram: sobrevida global em 5 anos e a sobrevida livre de doença. Na análise

multivariada, a CRS como uma variável categórica (CRS 0-1 vs. 2-3 vs. 4-5,  $P = 0,036$ ) e a contagem de neutrófilos polimorfonucleares antes da quimioterapia com FOLFOX foram considerados fatores prognósticos independentes para sobrevida global. Ao final, apenas a Pontuação de Fong manteve-se notoriamente associada com sobrevida livre de doença ( $P = 0,027$ )<sup>35</sup>.

Um estudo de fase II, buscou analisar a viabilidade de ressecção hepática após terapia pré-operatória com mFOLFOX6 para metástases hepáticas passíveis de ressecção, em pacientes com câncer colorretal metastático. Os pacientes foram programados para receber 06 ciclos de terapia com mFOLFOX6 do procedimento cirúrgico. O desfecho primário foi a taxa de ressecção curativa macroscópica. Dos 30 pacientes selecionados, 28 foram elegíveis para o estudo, porém apenas 26 realizaram a cirurgia. A taxa de conclusão da quimioterapia foi de 64,3% e a taxa de resposta foi de 53,6%. A ressecção curativa macroscópica foi obtida em 89,3% dos pacientes elegíveis. As taxas de mortalidade pós-operatória e complicações graves foram de 0 e 11%, respectivamente. A sobrevida global foi de 81,9% e a sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 47,4%, demonstrando a viabilidade da terapia pré-operatória com MFOLFOX6<sup>37</sup>.

Por fim, Halaar *et al.* (2016), abordaram como a técnica de cirurgia guiada por fluorescência molecular, em casos de carcinomatose peritoneal de origem colorretal, pode auxiliar os cirurgiões, graças à detecção aprimorada do tecido tumoral. De 07 pacientes submetidos à cirurgia, no intraoperatório, a fluorescência foi observada em todos eles. Em dois pacientes, tecido tumoral adicional foi detectado pela técnica em questão, que inicialmente não foi detectada pelos médicos. Foi possível então observar que a técnica agrega valor ao tratamento de pacientes com metástases peritoneais colorretais, possibilitando uma melhor identificação dos tecidos tumorais para a cirurgia citorrredutora<sup>38</sup>.

#### 4 DISCUSSÃO

A avaliação de protocolos de ressecção e tratamento quimioterápico no câncer colorretal é um desafio, uma vez que trata-se de uma realidade com muitas variáveis a serem consideradas, como: associação ou não de drogas no tratamento; possibilidade ou não de ressecção; caráter da lesão (primária ou metastática), além das individualidades de cada indivíduo, todas essas puderam ser identificadas nos mais de 30 artigos contemplados por essa revisão.

Muitos estudos têm sido feitos com vistas a identificar evidências que possam melhorar ou aumentar as opções terapêuticas para as pacientes com câncer colorretal, metastático ou não. Identificaram-se 08 estudos que apresentaram efeitos colaterais relacionados ao tratamento, sendo os mais prevalentes a diarreia, a neutropenia, os efeitos tóxicos da pele e a neuropatia sensorial.<sup>8,11,14,13,20,22,26,32,34</sup> Outros 08 estudos também relataram a ocorrência de metástases em pacientes, sendo elas – pulmonar, hepática, peritoneal e linfonodal.<sup>8,10,19,21,22,23,24,33</sup> Resultado esperado porque, de acordo com Biller e Schrag, essas são as metástases mais comuns em casos de CCR.<sup>39</sup>

Dois estudos apresentados demonstraram que a quimioterapia perioperatória influencia negativamente a ressecção de tumores tanto locais, quanto metastáticos, porém existe um prognóstico relativamente melhor na ressecção de tumores associados ao cetuximab quando comparado ao bevacizumab devido a área de ressecção com margem limítrofe de segurança ser maior com uso do primeiro método quimioterápico<sup>10,11</sup>. Outros autores também consideraram que a adição de cetuximabe a esses regimes de quimioterapia resulta em uma vantagem de sobrevida geral<sup>40</sup>.

Tratando do período pós-operatório, há um artigo que relata o uso de probióticos e sua relação com a redução da taxa de complicações,<sup>16</sup> resultado que vai de encontro com o estudo randomizado controlado que evidenciou uma redução considerável das complicações maiores gerais e de complicações infecciosas nos primeiros 30 dias após cirurgia colorretal com uma fórmula probiótica combinada de quatro probióticos (*L. acidophilus* LA-5, *L. plantarum*, *B. lactis* BB-12 e *S. boulardii*)<sup>41</sup>. Porém, está em desacordo com um estudo duplo-cego controlado por placebo que diz que, *Lactobacillus plantarum* 299v não reduz bactérias entéricas ou translocação bacteriana em pacientes submetidos a ressecção de cólon, e ainda apontou que com o tratamento com probióticos foi relatado o aumento da BT e a mortalidade em pacientes com pancreatite aguda e falência de órgãos.<sup>42</sup>

Ainda sobre o pós operatório, identificamos um estudo que aborda eficácia da quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce, após ressecção de metástase peritoneal advinda do câncer colorretal, que concluiu que a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce e a quimioterapia sistêmica adjuvante são fatores prognósticos independentes para sobrevida global e apenas a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce foi fator prognóstico para sobrevida livre de doença<sup>27</sup>.

Na terapêutica para casos com CCR é importante destacar medicamentos que possam compor um desfecho mais favorável. Dois artigos analisados discutiram sobre

o estudo da capecitabina versus o composto S-1. O composto S-1 não foi capaz de provar a sua não inferioridade em relação à capecitabina, pois a taxa de sobrevida livre da doença foi superior com o uso do primeiro medicamento, sendo o estudo publicado imediatamente após os achados encontrados<sup>18</sup>. Já Oxaliplatina comparada ao composto S-1 (SOX), foi evidenciado que esse novo composto denominado de Neoadjuvante Quimioterapia (NAC) é eficaz para o tratamento na grande maioria dos casos<sup>19</sup>. Por fim, o primeiro trabalho apresentou reações cutâneas com o uso da capecitabina e diarreia e neutropenia com uso do S-1 em alguns pacientes,<sup>20</sup> o segundo trabalho apresentou recorrência pulmonar, linfonodal ou local do tumor.<sup>21</sup> Estudo segue em concordância com estudo que também cita o uso dessas drogas para o tratamento oral do câncer colorretal.<sup>43</sup>

Já em relação à terapia dos pacientes com câncer colorretal, como também já foi citado nos artigos a adição de bevacizumabe à capecitabina na configuração adjuvante para câncer colorretal não rendeu benefícios no tratamento de uma população não selecionada e não deve ser usada.<sup>44,45</sup> Como também foi citado nos artigos.<sup>32,33</sup>

Outros 2 estudos randomizados, avaliaram a diferença de tratamento com a quimioterapia adjuvante de Oxaliplatina durante 03 meses e 06 meses de tratamento para o câncer colorretal e chegaram a conclusão de que o tratamento em menor tempo não é inferior ao realizado em um semestre, porém, os efeitos adversos advindos do tratamento, tais como, diarreia, efeitos tóxicos da pele, neutropenia e neuropatia sensorial se mantiveram por mais tempo e em graus mais elevados nos pacientes submetidos ao tratamento semestral.<sup>14,15</sup> Da mesma forma, outros autores consideraram que 3 meses de quimioterapia contendo oxaliplatina não seriam inferiores aos 6 meses habituais de tratamento.<sup>46</sup>

O uso da quimioterapia hipertérmica intraperitoneal adjuvante tratada por Klaver, et al, Goéré, et al e Quénet, et al. na atual revisão, mostrou que não há evidências que indicam um melhor desfecho quando ela está associada à quimioterapia sistêmica adjuvante, quando comparada à quimioterapia sistêmica adjuvante apenas, pelo contrário, a HIPEC aparentemente induz uma maior quantidade de complicações pós-operatórias. Em casos de metástases peritoneais, numa comparação entre a cirurgia citorrredutora sozinha e a associação dela com a HIPEC, notou-se que a associação, em 60 dias, já apresentava um número maior de eventos adversos. O contrário do que é apresentado por Follete et al. em sua revisão sobre o assunto, ao afirmar que a cirurgia combinada a HIPEC pode ser uma boa escolha, nesses casos, em que os fatores que mais influenciam a

ocorrência de efeitos adversos dizem respeito às características pré-operatórias do paciente e avaliação da lesão.<sup>47</sup>

Embora os benefícios da cirurgia laparoscópica em comparação com a cirurgia aberta tenham sido sugeridos, os estudos estabeleceram a não inferioridade da cirurgia laparoscópica em relação à cirurgia aberta,<sup>23</sup> assim como o resultado de outros estudos.<sup>48</sup>

Foi analisado um estudo de 2017, viabilidade de Infusão Arterial Hepática versus quimioterapia sistêmica, relacionando com o efeito protetor contra metástases hepáticas após ressecção curativa, em pacientes diagnosticados com câncer colorretal, que chegou a conclusão que A infusão intra-hepática não contribuiu para qualquer melhora acentuada na sobrevida global.<sup>25</sup>

Por meio de uma análise multivariada, para pacientes com câncer colorretal metastático que possuem metástases irressecáveis, a ressecção paliativa do tumor primário pode melhorar a sobrevida geral e a progressão de sobrevida livre de progressão após a quimioterapia de primeira linha e ainda diminuir a incidência de envolvimento de novos órgãos,<sup>28,29</sup> dado questionado por Kim et al. em seu estudo, no qual afirmou que as evidências na comparação entre a quimioterapia isolada e a quimioterapia associada à cirurgia permanecem obscuras.<sup>49</sup>

O estudo sobre a relevância da localização do tumor primário em pacientes com câncer colorretal metastático, associada à redução inicial do tumor com o tratamento quimioterápico de primeira linha a base de FOLFIRI (irinotecano) + Panitumumabe apresentou que a redução precoce do tumor foi associada à melhora da sobrevida livre de progressão. Assim como o apresentado por Verhoef et al. em seu estudo.<sup>50</sup>

A revisão em questão sintetiza algumas evidências que podem auxiliar na tomada de decisão esclarecida, dos pacientes com CCR e da equipe responsável pelo cuidado. Salienta-se que os aspectos identificados como pobre em evidências ou com necessidade de maiores pesquisas configuram uma fração importante da condição em questão, por isso acredita-se que essa revisão pode auxiliar em estudos futuros que busquem informações mais desenvolvidas, para o entendimento integral e a melhora das possibilidades terapêuticas

Em tempo, informa-se que o atual estudo apresenta limitações, sendo elas: primeira, a avaliação foi feita em termos gerais e por isso não é possível garantir que em todos os locais os aspectos de tratamento de CCR são os mesmos. Segunda, os resultados apresentados dos artigos selecionados na bibliografia e dos documentos que foram usados para a comparação desses resultados, apresentados durante a discussão, são de estudos

que iniciaram há no mínimo 5 anos, então descobertas muito recentes podem não ter sido abordadas. Terceira, o número de artigos pode ser considerado pequeno para a extrapolação dos resultados a ponto de modificar a prática clínica. Por fim, ainda é possível destacar um viés em relação ao fato da revisão não ter sido feita por uma dupla de revisores.

## 5 CONCLUSÃO

Foi possível observar uma divergência com relação ao uso ou não da quimioterapia adjuvante anteriormente à ressecção cirúrgica dos tumores de CCR. Já no que diz respeito às quimioterapias neoadjuvantes, observou-se um resultado eficaz no tratamento da maioria dos casos. Por fim, sobre a escolha entre a cirurgia laparoscópica ou aberta, evidenciou-se uma não inferioridade entre ambas. Portanto, aconselha-se a realização de novos estudos, sobretudo sobre as terapias mais atuais, a fim de que sejam aprimoradas e que seus resultados sejam observados a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- 1.[Internet]. Gco.iarc.fr. 2021 [cited 19 April 2021]. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf)
2. Pellino G, Warren O, Mills S, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Comparison of Western and Asian Guidelines Concerning the Management of Colon Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2018;61(2):250-259.
3. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Research*. 2020;13(1):1-10
4. A Rodriguez-Bigas M, Grothey A, K Tanabe K, M Goldberg R, Diane D. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 27 April 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer>.
5. Chan G, Chee C. Making sense of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019;10(6):1183-1192.
6. A Rodriguez-Bigas M. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 27 April 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-primary-colon-cancer#!>
7. Yau T. Precision treatment in colorectal cancer: Now and the future. *JGH Open*. 2019;3(5):361-369.
8. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for



RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Apr 1;4(4):529-536.

9. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019 Dec 10;37(35):3401-3411.

10. Modest DP, Heinemann V, Folprecht G, et al. Factors That Influence Conversion to Resectability and Survival After Resection of Metastases in RAS WT Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Analysis of FIRE-3- AIOKRK0306. *Ann Surg Oncol.* 2020 Jul;27(7):2389-2401.

11. Pietrantonio F, Di Bartolomeo M, Cotsoglou C, et al. Perioperative Triplet Chemotherapy and Cetuximab in Patients With RAS Wild Type High Recurrence Risk or Borderline Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Sep;16(3):e191-e198.

12. Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist.* 2019 Jul;24(7):921-932.

13. Shinozaki K, Yamada T, Nasu J, et al. A phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial chemotherapy for patients with untreated metastatic colorectal cancer: TRICC1414 (BeTRI). *Int J Clin Oncol.* 2021 Feb;26(2):399-408.

14. Iveson T, Boyd KA, Kerr RS, et al. 3-month versus 6-month adjuvant chemotherapy for patients with high-risk stage II and III colorectal cancer: 3-year follow-up of the SCOT non-inferiority RCT. *Health Technol Assess.* 2019 Dec;23(64):1-88.

15. Robles-Zurita J, Boyd KA, Briggs AH, et al. SCOT: a comparison of cost-effectiveness from a large randomised phase III trial of two durations of adjuvant Oxaliplatin combination chemotherapy for colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2018 Nov;119(11):1332-1338.

16. Bajramagic S, Hodzic E, Mulabdic A, Holjan S, Smajlovic SV, Rovcanin A. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. *Med Arch.* 2019 Oct;73(5):316-320.

17. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;4(10):761-770.

18. Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1147-1154.

19. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):256-266.

20. Hamaguchi T, Shimada Y, Mizusawa J, et al. Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):47-56.
21. Aisu N, Yoshida Y, Komono A, Sakamoto R, Kojima D, Hasegawa S. Phase 2 study of perioperative chemotherapy with SOX and surgery for stage III colorectal cancer (SOS3 study). *Sci Rep*. 2019 Nov 12;9(1):16568.
22. Konishi T, Shinozaki E, Murofushi K, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and Laparoscopic Surgery with Selective Lateral Node Dissection for Poor-Risk Low Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2507-2513.
23. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;2(4):261-268.
24. Buisman FE, Grünhagen DJ, Homs MYV, et al. Adjuvant Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy After Resection of Colorectal Liver Metastases: Results of a Safety and Feasibility Study in The Netherlands. *Ann Surg Oncol*. 2019 Dec;26(13):4599-4607.
25. Kusano M, Honda M, Okabayashi K, et al. Randomized controlled Phase III study comparing hepatic arterial infusion with systemic chemotherapy after curative resection for liver metastasis of colorectal carcinoma: JFMC 29-0003. *J Cancer Res Ther*. 2017 Jan-Mar;13(1):84-90.
26. Zhang RX, Lin JZ, Lei J, et al. Safety of intraoperative chemotherapy with 5-FU for colorectal cancer patients receiving curative resection: a randomized, multicenter, prospective, phase III IOCCRC trial (IOCCRC). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Dec;143(12):2581-2593.
27. Park SY, Choi GS, Park JS, et al. Efficacy of Early Postoperative Intraoperative Chemotherapy After Complete Surgical Resection of Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer: A Case-Control Study from a Single Center. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jul;23(7):2266-73.
28. He WZ, Rong YM, Jiang C, et al. Palliative primary tumor resection provides survival benefits for the patients with metastatic colorectal cancer and low circulating levels of dehydrogenase and carcinoembryonic antigen. *Chin J Cancer*. 2016 Jun 29;35(1):58.
29. Biondo S, Frago R, Kreisler E, Espin-Basany E; Spanish CR4 Group. Impact of resection versus no resection of the primary tumor on survival in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: protocol for a randomized multicenter study (CR4). *Int J Colorectal Dis*. 2017 Jul;32(7):1085-1090.
30. Köhne CH, Karthaus M, Mineur L, et al. Impact of Primary Tumour Location and Early Tumour Shrinkage on Outcomes in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Following First-Line FOLFIRI Plus Panitumumab. *Drugs R D*. 2019 Sep;19(3):267-275.

31. Modest DP, Denecke T, Pratschke J, et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;88:77-86.
32. Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1543-1557.
33. Mineur L, François E, Plassot C, et al. PREMIUM: A French prospective multicenter observational study of factors impacting on efficacy and compliance to cetuximab treatment in first-line KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *PLoS One*. 2020 Dec 21;15(12):e0243997.
34. Tsuruta A, Yamashita K, Tanioka H, et al. Feasibility of sequential adjuvant chemotherapy with a 3-month oxaliplatin-based regimen followed by 3 months of capecitabine in patients with stage III and high-risk stage II colorectal cancer: JSWOG-C2 study. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Nov 23;10:3827-3835.
35. Makhoulfi S, Turpin A, El Amrani M, et al. Fong's Score in the Era of Modern Perioperative Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Post Hoc Analysis of the GERCOR-MIROX Phase III Trial. *Ann Surg Oncol*. 2020 Mar;27(3):877-885.
36. Rivera F, Valladares M, Gea S, López-Martínez N. Cost-effectiveness analysis in the Spanish setting of the PEAK trial of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *J Med Econ*. 2017 Jun;20(6):574-584.
37. Nagayama S, Hasegawa S, Hida K, et al. Multi-institutional phase II study on the feasibility of liver resection following preoperative mFOLFOX6 therapy for resectable liver metastases from colorectal cancers. *Int J Clin Oncol*. 2017 Apr;22(2):316-323.
38. Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ, et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;1(4):283-290.
39. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;325(7):669-685.
40. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):e253]. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):601-611.
41. Kotzampassi K, Stavrou G, Damoraki G, et al. A Four-Probiotics Regimen Reduces Postoperative Complications After Colorectal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *World J Surg*. 2015;39(11):2776-2783.
42. Mangell P, Thorlacius H, Syk I, et al. *Lactobacillus plantarum* 299v does not reduce enteric bacteria or bacterial translocation in patients undergoing colon resection. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1915-1924.

43. García-Alfonso P, Muñoz Martín AJ, Ortega Morán L, et al. Oral drugs in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211009001. Published 2021 Apr 29.
44. Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1543-1557.
45. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):357-370.
46. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):562-578.
47. Follette C, Liebscher S, Mouw T, Al-Kasspoles M. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) and Cytoreductive Surgery (CRS) for Colorectal Cancer: Potential for Individualized Care, Review of Current Treatment Trends, Recent Advancements, and a Look into the Future. *Current Colorectal Cancer Reports*. 2019;15(1):36-44.
48. Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann Surg*. 2014;260(1):23-30.
49. Kim CW, Baek JH, Choi GS, et al. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastasis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:34. Published 2016 Jan 19.
50. Verhoef C, de Wilt JH, Burger JW, Verheul HM, Koopman M. Surgery of the primary in stage IV colorectal cancer with unresectable metastases. *Eur J Cancer*. 2011;47 Suppl 3:S61-S66.