



CAPÍTULO 9

Câncer de cólon localizado

*Mariana Vargas Gil
Roberto Gil
Gabriel Prolla*

1. Introdução

O câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo de neoplasia mais incidente em ambos os sexos no Brasil, atrás somente do câncer de próstata entre os homens e do câncer de mama entre as mulheres¹. Sua incidência é maior a partir dos 50 anos, mas houve um aumento substancial nas últimas décadas da incidência de CCR em pacientes mais jovens, principalmente no cólon esquerdo². Os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são idade maior ou igual a 50 anos, sedentarismo, obesidade, tabagismo, alto consumo de álcool, carne vermelha e processada e baixo consumo de frutas e fibras¹. Além disso, a presença de doença intestinal inflamatória³ e síndromes genéticas, como Lynch e polipose adenomatosa familiar (PAF)⁴, estão associadas como risco elevado de desenvolvimento neoplásico secundário.

O CCR se desenvolve geralmente a partir de um pólipó colônico adenomatoso, com tempo estimado de carcinogênese de dez anos⁵. Idealmente, a polipectomia

deve ser sempre realizada para diagnóstico histológico e deve haver uma programação futura da periodicidade de novos exames, exclusão de neoplasia já em curso e prevenção primária do CCR. O rastreio é recomendado pela European Society for Medical Oncology (ESMO)⁶ para pacientes de 50 a 74 anos, com dez anos de intervalo caso o exame seja normal.

A American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁷ também indica o rastreio e a incidência de CCR, sobretudo avançado, que vem caindo nos Estados Unidos graças à realização mais frequente de colonoscopia⁸, o que está relacionado ainda à queda de mortalidade por CCR, principalmente com tumores do lado direito^{9,10}. Contudo, esse é um exame invasivo e caro, o que dificulta sua adoção como estratégia populacional. Uma alternativa seria a realização de pesquisa de sangue oculto nas fezes, preferencialmente por teste imunoquímico fecal, seguido de exame endoscópico reflexo⁶, porém ainda não há um programa organizado de rastreio de CCR no Brasil. A adoção de melhores hábitos alimentares, a redução do consumo de álcool, a atividade física regular e a cessação de tabaco são medidas de baixo custo e com grande impacto e devem ser consistentemente encorajadas por todos os profissionais da Saúde.

2. Tratamento

O tratamento do câncer de cólon inicial é cirúrgico. A avaliação e o estadiamento clínico são realizados por exames laboratoriais, incluindo o antígeno carcinoembrionário (CEA), e tomografia computadorizada de tórax e de abdômen total com contraste endovenoso. A indicação de quimioterapia adjuvante é avaliada de acordo com critérios de risco e estadiamento (tabela 1).

Tabela 1. Estadiamento patológico do câncer de cólon – TNM, 8ª edição

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma envolvendo lâmina própria sem extensão para muscular da mucosa
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade o tecido pericólico
T4	Tumor invade o peritônio visceral ou órgão adjacente
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis
N0	Linfonodos regionais não acometidos
N1	Um a três linfonodos acometidos

N2	Quatro ou mais linfonodos acometidos
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástase em um ou mais órgãos à distância

T	N	M	Estádio
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1a	IVA
Qualquer T	Qualquer N	M1b	IVB
Qualquer T	Qualquer N	M1c	IVC

Estádios 0 e I: pTis; pT1-2pN0

A ressecção endoscópica pode ser considerada no caso de carcinoma *in situ*, desde que com margens livres de tumor e de displasia de alto grau. Lesões de espreadimento lateral – do Inglês *laterally spreading colorectal tumors* (LST) – devem ser abordadas sempre que presentes com ressecção endoscópica incluindo a submucosa, com menor risco de recorrência, quando comparado com excisão somente da mucosa, e baixo risco de complicação¹¹. Nos casos em que um carcinoma invasivo é identificado após polipectomia, a ampliação cirúrgica é indicada na presença de fatores de mau prognóstico: histologia mal diferenciada, invasão perivascular e/ou perineural, invasão de submucosa ≥ 1 mm, margem comprometida e presença de *tumor budding*¹².

Idealmente, a avaliação de todo o cólon deve ser realizada antes da cirurgia por meio de colonoscopia, para possibilitar a retirada de pólipos e para excluir a presença de tumor sincrônico. Nos casos em que a passagem do aparelho não seja possível por conta de crescimento tumoral intraluminal, a avaliação pode ser finalizada por exame intraoperatório ou com realização pós-operatória de

colonoscopia. Há, ainda, a recomendação da realização de tatuagem nas margens proximal e distal do tumor durante o exame endoscópico¹³.

O tratamento é somente cirúrgico, sem recomendação de quimioterapia adjuvante, com colectomia parcial incluindo margem de 5cm a 7cm do tumor e avaliação da cavidade durante o ato operatório a fim de excluir possível metástase. O mesocólon correspondente deve ser retirado de forma íntegra, respeitando a anatomia dos vasos responsáveis por irrigar o segmento correspondente, com excisão de ao menos 12 linfonodos para um estadiamento nodal seguro.

Estádio II

O tratamento locorregional é sempre cirúrgico, devendo respeitar todos os cuidados anteriormente descritos e, como recomendado pela ASCO¹⁴, realizar somente observação após o ato cirúrgico na ausência de critérios de alto risco (quadro 1).

Quadro 1. Fatores de risco

- Menos de 12 linfonodos avaliados
- Infiltração perivascular ou perineural
- Obstrução ou perfuração intestinal
- Histologia pouco ou indiferenciada
- *Tumor budding* BD3
- CEA pré-operatório > 10ng/ml

O benefício da quimioterapia adjuvante não é inequívoco e sua indicação não é extensiva a todos os pacientes rotineiramente. Os critérios de risco devem ser cuidadosamente avaliados na peça cirúrgica, com papel fundamental do patologista. Quando indicada, a quimioterapia deve ser iniciada assim que o paciente se recuperar da cirurgia, idealmente em até oito semanas⁶. Tomografias de tórax, abdômen e pelve estão sempre indicadas para rastreamento de metástases à distância do estágio II em diante.

Estádio IIA: pT3pN0

Para tumores pT3pN0, sem critérios de alto risco, não há indicação de quimioterapia adjuvante. O estadiamento nodal deve ser confiável, ou seja, ao menos 12 linfonodos avaliados, sendo este, inclusive, considerado um fator de risco maior pela ESMO⁶. Além disso, devem estar ausentes: infiltração perivascular ou

perineural, obstrução ou perfuração intestinal e grau histológico 3 ou histologia indiferenciada.

Preferencialmente, a avaliação de focos de células cancerígenas deve ser realizada e ser menor que 10 (BD1 ou BD2)¹⁴. Esse último critério, chamado de *tumor budding*, ainda merece maior padronização para sua aplicação na prática clínica. Ademais, o valor pré-operatório de antígeno carcinoembrionário (CEA) elevado confere pior prognóstico e deve estar idealmente abaixo de 10ng/ml¹⁵ (quadro 1 acima).

A avaliação de instabilidade de microssatélite (MSI) deve sempre ser realizada – em geral por avaliação imuno-histoquímica da perda da expressão das enzimas de reparo de DNA – MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2⁶. Os pacientes com deficiência das enzimas de reparo (dMMR) têm melhor prognóstico e devem permanecer somente em controle após a cirurgia.

Para pacientes sem MSI, na presença de um ou mais dos critérios de alto risco acima descritos, quimioterapia adjuvante pode ser oferecida com 5-fluorouracil (5-FU) e ácido folínico – leucovorin (LV) – por seis meses pode ser oferecida. O mais comumente realizado é de aplicações semanais de 5-FU 370mg/m² e de LV 25mg intravenosos (IV) ou por esquema infusional a cada 14 dias (5-FU 2.400mg/m² em 46 horas e LV 400mg/m² intravenosos). Esse esquema pode ser substituído por oito ciclos de capecitabina oral na dose de 1.250mg/m², duas vezes ao dia, por 14 dias a cada três semanas, pois demonstrou ser uma alternativa eficaz no estudo X-ACT¹⁶ em pacientes do estágio III, mas com extrapolação razoável para estágio II, e foi endossado pela ESMO⁶. Essa dose pode ser de difícil tolerância e, na prática, a maioria dos médicos opta por usar 2.000mg/m² por dia, divididos em duas doses.

Idealmente, os pacientes devem ser testados para deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) – enzima responsável pela metabolização das fluoropirimidinas –, o que está relacionado a toxicidade severa e potencialmente fatal à exposição dessa classe de quimioterápicos. No entanto, essa deficiência é rara e sua pesquisa nem sempre é acessível. Embora seja altamente aconselhável a testagem antes da exposição às fluoropirimidinas⁶, ainda não há recomendação de teste de rotina¹⁷.

Muitos trabalhos foram realizados para avaliar o impacto da adjuvância no tratamento do câncer de cólon. Houve cinco estudos conduzidos pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) reunindo pacientes com doença ressecada, de estádios II e III e diferentes esquemas terapêuticos contendo 5-FU. A avaliação conjunta somente dos pacientes com estágio II incluídos nesses trabalhos comprovou benefício estatisticamente significativo de sobrevida global com tratamento adjuvante, com risco relativo (RR) de 0,58% (IC de 95%; 0,48%-0,71%)¹⁸. Esses pacientes também foram incluídos no estudo ACCENT, que compilou dados de diversos estudos, totalizando uma análise de quase 6.900 pacientes com câncer de cólon de estágio II. Após oito anos de seguimento, a diferença de sobrevida global

entre tratamento cirúrgico isolado ou seguido de quimioterapia foi de 66,8% (IC de 95%; 63,7%-70%) para 72,2% (69,3%-75,2%; $p = 0,026$)¹⁹.

O maior trabalho com pacientes especificamente com câncer de cólon de estágio II é o estudo QUASAR, que reuniu 3.239 pacientes com CCR ressecado, sendo 91% de estágio II e 71% com tumor primário em cólon, randomizados na proporção 1:1 para receber quimioterapia adjuvante com 5-FU e LV ou observação. Inicialmente, parte dos pacientes recebeu ainda levamisol associado, mas este foi suspenso por ausência de benefício da associação. Após seguimento médio de cinco anos e meio, foi demonstrada a redução do risco de recorrência e de morte, com RR de 0,78 (IC de 95%; 0,67-0,91; $p = 0,001$) e 0,82 (IC de 95% 0,7-0,95; $p = 0,008$). O ganho absoluto de sobrevida foi pequeno – 3,6% (IC de 95%; 1%-6%), mas, como esse esquema é bem tolerado, a recomendação de tratamento adjuvante nos pacientes de alto risco é justificada²⁰. Entretanto, há críticas metodológicas ao estudo, pela inclusão de pacientes com tumor de reto e um pequeno percentual de pacientes com estágio III.

Estádios IIB e IIC: pT4pN0

Embora ainda incluídos no estágio II, os pacientes com tumor primário localmente avançado têm sabidamente pior prognóstico, sendo esse o principal fator de risco para recorrência de doença nesse estágio, que também é enquadrado como maior pela ESMO⁶. A quimioterapia adjuvante nesse cenário está indicada, com a ressalva, porém, da avaliação da proficiência das enzimas de reparo do DNA.

Pacientes com MSI têm melhor prognóstico e a não há indicação rotineira de adjuvância nesse cenário. Ademais, é observada resistência à quimioterapia com 5-FU, mantendo, porém, a sensibilidade à oxaliplatina. Para pacientes com dMMR, estádios IIB e IIC, principalmente se associado a outro fator de risco – exceto grau histológico, que deve ser desconsiderado na estratificação de risco de pacientes com MSI – o tratamento adjuvante pode ser cautelosamente considerado e necessariamente em esquema duplo de 5-FU, LV e oxaliplatina (FOLFOX) ou capecitabina com oxaliplatina (CAPOX)¹⁴. As doses desses esquemas serão descritas no tópico sobre tratamento adjuvante no estágio III.

Embora não haja a recomendação do uso de oxaliplatina rotineiramente em pacientes com CCR de estágio II, essa possibilidade de discussão com pacientes selecionados é fundamentada principalmente pelo estudo MOSAIC, que comparou 5-FU e LV com FOLFOX na adjuvância de CCR. Não houve ganho de sobrevida nos pacientes de estágio II (40%). Na avaliação em longo prazo, após dez anos de seguimento, houve um benefício não estatisticamente significativo em sobrevida livre de doença e em sobrevida global com uso de oxaliplatina em pacientes com estágio II de alto risco: T4, obstrução ou perfuração, invasão venosa, alto grau histológico e/ou menos de dez linfonodos avaliados²¹.

A duração da quimioterapia nos pacientes que receberem tratamento com oxaliplatina pode ser de três ou seis meses de CAPOX ou seis meses de FOLFOX, discutindo-se riscos e benefícios, segundo recomendação da ESMO¹⁷. A avaliação dos pacientes com CCR de estágio II de alto risco comparando três com seis meses de tratamento adjuvante revelou sobrevida livre de doença em cinco anos de 81,7% *versus* 82%, respectivamente, com CAPOX (RR: 1,02; IC de 80%; 0,88-1,17; $p = 0,09$), com não inferioridade não comprovada. Já entre os pacientes que usaram FOLFOX, foi demonstrado inferioridade de três meses comparada com seis meses de tratamento: 79,2% *versus* 86,5%, respectivamente, com FOLFOX (RR: 1,41; IC de 80%; 1,18-1,68; $p = 0,88$)²².

Novas estratégias para estratificação de risco

Muitos painéis de assinatura gênica foram desenvolvidos no intuito de tentar realizar uma estratificação de risco de recorrência do câncer de cólon. O mais bem documentado deles é o painel de 12 genes do Oncotype-Dx²³, que, embora com valor prognóstico validado, não se mostrou confiavelmente preditivo e com baixa discriminação em risco de recaída entre os grupos de menor e maior risco. Ou seja, ainda que o teste possa auxiliar na avaliação de recorrência, não há ainda comprovação de mudança do impacto da quimioterapia adjuvante com o uso dessa ferramenta. Por esse motivo, não há ainda recomendação do uso rotineiro de painel genético para estratificação de risco de pacientes com câncer de cólon⁶.

A detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) por biópsia líquida é uma estratégia promissora, que prediz com boa sensibilidade e alta especificidade o risco de recidiva tumoral. O estudo DYNAMIC avaliou 455 pacientes com câncer de cólon de estágio II randomizados para receber tratamento adjuvante guiado somente por fatores clínico e patológicos ou guiados pela biópsia líquida. Um percentual menor de pacientes no grupo que teve seu tratamento guiado pela pesquisa de ctDNA recebeu quimioterapia – 15% *versus* 28% (RR: 1,82; IC de 95%; 1,25-2,65), mesmo entre aqueles com mais fatores de risco. No entanto, entre os pacientes sem ctDNA detectável, a recorrência de doença foi maior nos pacientes de alto risco clínico. A sobrevida livre de doença em dois anos foi semelhante nos dois grupos²⁴. Todavia, ainda que a estratégia tenha se mostrado eficaz em poupar quimioterapia para alguns pacientes, não há segurança para a incorporação desse exame na prática clínica atualmente¹⁴. Ademais, ainda não é clara a operacionalidade da realização da pesquisa do DNA tumoral.

A coleta do exame deve ser feita de quatro a oito semanas após a cirurgia, para evitar resultado falso-positivo pelo trauma cirúrgico. Isso acaba por atrasar o início do tratamento adjuvante, conforme ocorrido no próprio estudo DYNAMIC, com início de tratamento cerca de um mês após o grupo controle. Essa é mais uma das diversas questões a serem elucidadas antes da sua aplicabilidade em maior

escala, pois o atraso no início da quimioterapia adjuvante sabidamente compromete sua eficácia²⁵. Mais estudos estão em andamento e são aguardados para elucidar a melhor forma de incorporação de novas tecnologias e como traduzir os avanços de refinamento diagnóstico em benefício real para os pacientes.

Estádio III – N+

A quimioterapia adjuvante está sempre indicada após o tratamento cirúrgico e deve ser iniciada assim que o paciente se recuperar da cirurgia, idealmente em até oito semanas⁸. Inclusive, a laparoscopia está associada a início mais precoce do tratamento quando comparada à cirurgia aberta, pelo menor tempo de recuperação pós-operatório²⁶. Nesse estágio, deve ser incluída a oxaliplatina. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados são o CAPOX (850mg/m² a 1.000mg/m², duas vezes ao dia por 14 dias) com oxaliplatina (130mg/m² no D1, a cada 21 dias) e o mFOLFOX6 (5FU 400mg/m² em *bolus*, leucovorin 400mg/m², 5FU 2.400mg/m² em bomba infusora de 46 horas e oxaliplatina 85mg/m², todos no D1, a cada 14 dias). A escolha terapêutica deve levar em conta o tempo de tratamento e a idade do paciente, como será descrito a seguir.

O benefício da adição da oxaliplatina em pacientes com linfonodo positivo foi observado em trabalhos prospectivos. O estudo MOSAIC randomizou 2.246 pacientes com CCR, sendo 60% com estágio III, para receber seis meses de tratamento adjuvante somente com 5FU ou com 5FU e oxaliplatina. Foi observado benefício estatístico e clinicamente significativo com a adição de oxaliplatina entre os pacientes com estágio III, com ganho de sobrevida global em dez anos de 59% para 67% (RR: 0,80; p = 0,016)²⁰. O esquema utilizado nesse estudo foi o mFOLFOX4, que foi amplamente substituído pelo mFOLFOX6, anteriormente descrito. O estudo NSABP C-07, que reuniu pacientes com câncer de cólon ressecado de estágio II e III, também demonstrou benefício com a adição de oxaliplatina, com sobrevida livre de doença de 69% *versus* 64% (RR: 0,82)²⁷. Nesse estudo, foi utilizado o esquema FLOX, mais tóxico e possivelmente menos eficaz.

Há uma sugestão de que o esquema FLOX (5FU 500mg/m² e leucovorin 500mg/m², uma vez por semana por seis semanas, seguidos de duas semanas de descanso, com oxaliplatina 85mg/m² incluída nas semanas 1, 3 e 5) possa ser uma boa escolha em caso de cardiotoxicidade induzida por 5FU²⁸, mas, na prática, ele é utilizado em cenários restritos, sem disponibilidade de cateter venoso, bomba infusora e capecitabina. Outro esquema alternativo é o Nordic FLOX (oxaliplatina 85mg/m² no D1, 5FU 500mg/m² e leucovorin 60mg/m² no D1 e D2 a cada 14 dias)²⁹.

Uma análise não planejada de subgrupo do estudo NSABP C-07 revelou detrimento em sobrevida global com adição de oxaliplatina em pacientes com mais de 70 anos³⁰. A avaliação de subgrupo do estudo MOSAIC e do banco de dados ACCENT também revelou benefício em sobrevida livre de doença somente em

pacientes abaixo dos 70 anos^{31,32}. Contudo, não há contraindicação do uso de oxaliplatina em idosos, com recomendação somente de cautela pelas diretrizes da ESMO¹⁷. Um estudo retrospectivo canadense demonstrou benefício com tratamento adjuvante em pacientes de todas as idades³³, com o cuidado de avaliar os mais velhos com a escala de Charlson. Portanto, cabe a individualização da conduta, observando a fragilidade e as comorbidades de cada paciente.

3. Duração do tratamento

Nos últimos anos, a duração do tratamento adjuvante passou a ser revista, muito por conta da neurotoxicidade associada à oxaliplatina, que traz prejuízo à qualidade de vida do paciente e pode ser prolongada³⁴. Embora haja outros mecanismos envolvidos, o mais comum é a neuropatia sensitiva cumulativa e o principal fator de risco para seu desenvolvimento é a duração do tratamento e não a intensidade da dose de oxaliplatina^{35,36}. Ademais, sedentarismo, obesidade e diabetes *mellitus* também aumentam a chance de neurotoxicidade³⁷.

O estudo IDEA reuniu resultados de 12.834 pacientes em estágio III, compilando vários trabalhos e com o objetivo de avaliar a não inferioridade de seis meses *versus* três meses de CAPOX ou FOLFOX. O resultado final com todos os pacientes não atingiu o limite pré-estabelecido de não inferioridade, com limite superior do intervalo de confiança excedendo 1,12 (RR: 1,07; IC de 95%; 1-1,15)³⁸. Porém, houve incorporação por sua relevância clínica, levando em consideração subanálises realizadas de acordo com o esquema quimioterápico e a estratificação de risco. Esse trabalho é a base fundamental para as recomendações a seguir, endossadas pela ASCO e pela ESMO (tabela 2)^{14,17}.

Tabela 2. Recomendações ASCO/ESMO para tratamento adjuvante em estágio III

T4 e/ou N2	Seis meses de CAPOX ou FOLFOX. Com mais de 50% do tratamento, avaliar suspensão somente da oxaliplatina se houver neurotoxicidade significativa
T1-T3 N1	Três meses de CAPOX ou seis meses de FOLFOX
Idoso frágil	Avaliar somente seis meses de fluoropirimidina

Pacientes de alto risco: T4 ou N2

Pacientes com tumores T4 e/ou estadiamento nodal N2 devem receber seis meses de CAPOX ou FOLFOX. Contudo, a magnitude do benefício é pequena e deve ser feita uma avaliação de risco-benefício em função do maior risco de neuropatia. Na última atualização do IDEA, a diferença absoluta de sobrevida global em cinco anos foi de apenas 2,1% (74% *versus* 72% para seis e três meses, respectivamente)³⁹.

Felizmente, um outro estudo, utilizando a base de dados do IDEA e do ACCENT, demonstrou que a oxaliplatina pode ser descontinuada em pacientes com neurotoxicidade que já tiverem recebido mais da metade do tratamento, com continuidade somente da fluoropirimidina, sem prejuízo na sobrevida global⁴⁰.

Pacientes de baixo risco: T1-T3N1

Pacientes tumores T1 a T3 e/ou estadiamento nodal N1 podem receber tratamento com CAPOX por três meses, já que foi demonstrada não inferioridade nesse cenário, com sobrevida livre de doença em três anos de 85% *versus* 83,1% para três e seis meses, respectivamente (RR: 0,85; IC de 95%; 0,71-1,01). Contudo, mesmo entre os pacientes de menor risco, o tratamento com FOLFOX por três meses se mostrou inferior a seis meses. Portanto, caso o esquema quimioterápico escolhido for este, possivelmente por receio de maior toxicidade com uso de capecitabina, o tempo de tratamento – sobretudo da fluoropirimidina – deverá ser de seis meses.

Tratamento somente com fluoropirimidina

Em pacientes em que a oxaliplatina for omitida (idosos frágeis, por exemplo), o tempo de tratamento deve ser sempre de seis meses de fluoropirimidina.

4. Tratamento neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante ainda é considerado uma estratégia de exceção. O estudo FOXTROT randomizou 1.052 pacientes com tumores de cólon T3-4/N0-2 na proporção 2:1 para receber seis semanas de FOLFOX neoadjuvante, seguido de cirurgia e adjuvância. Não houve elevação da morbidade perioperatória e a taxa de ressecção RO aumentou de 89% para 94% ($p < 0,001$). Além disso, o número de pacientes com doença residual ou recorrente em dois anos foi significativamente menor no grupo estudado – 16,9% *versus* 21,5% (RR: 0,72%; IC de 95%; 0,54-0,98). Caso clinicamente o tumor primário seja considerado inoperável ou com risco de cirurgia com margem comprometida, a quimioterapia neoadjuvante pode ser considerada⁴¹.

Referências

1. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
2. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020;158(2):341-53.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-33.
4. Syngal S, Brand RE, Church JM et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62.

5. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112(2):594-642.
6. Argilés G, Tabernero J, Labianca R et al; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305.
7. Lopes G, Stern MC, Temin S et al. Early detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-22.
8. Yang DX, Gross CP, Soulos PR et al. Estimating the magnitude of colorectal cancers prevented during the era of screening: 1976 to 2009. *Cancer*. 2014;120(18):2893-901.
9. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R et al. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1627-32.
10. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2664-9.
11. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(2):148-77.
12. Russo P, Barbeiro S, Awadie H et al. Management of colorectal laterally spreading tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7(2):E239-E259.
13. Shaikat A, Kaltenbach T, Dominitz JA et al. Endoscopic recognition and management strategies for malignant colorectal polyps: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1916-34.
14. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):892-910.
15. Takagawa R, Fujii S, Ohta M et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3433-9.
16. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-704.
17. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-516.
18. Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S et al. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05: a baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):959-66.
19. Sargent D, Sobrero A, Grothey A 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;27(6):872-7.
20. Quasar Collaborative Group; Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-9.
21. André T, Gramont A, Vernerey D 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;33(35):4176-87.
22. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T et al. Duration of adjuvant doublet chemotherapy (3 or 6 months) in patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):631-41.
23. Gray RG, Quirke P, Handley K et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4611-9.
24. Tie J, Cohen JD, Lahouel K et al; DYNAMIC Investigators. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2261-72.
25. Zhu N, Hu H, Yuan Y. Circulating tumor DNA analysis: potential to revise adjuvant therapy for stage II colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):308.
26. Malietzis G, Mughal A, Currie AC et al. Factors implicated for delay of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3793-802.
27. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ 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;25(16):2198-204.
28. Chakrabarti S, Sara J, Lobo R et al. Bolus 5-fluorouracil (5-FU) in combination with oxaliplatin is safe and well tolerated in patients who experienced coronary vasospasm with infusional 5-FU or capecitabine. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):52-7.
29. Demir L, Somali I, Oktay Tarhan M et al. The toxicity and efficacy of Nordic-FLOX regimen as adjuvant treatment of stage III colon cancer. *J BUON*. 2011;16(4):682-8.
30. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ 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;29(28):3768-74.

31. Tournigand C, André T, Bonnetain F 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;30(27):3353-60.
32. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green 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;31(20):2600-6.
33. Booth CM, Nanji S, Wei X et al. Use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population-based study. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):47-56.
34. Pachman DR, Qin R, Seisler DK et al. clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3416-22.
35. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5080-9.
36. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C et al; Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2000;11(11):1477-83.
37. Lee S, Ma C, Shi Q et al. Potential mediators of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy from adjuvant therapy in stage III colon cancer: findings from CALGB (Alliance)/SWOG 80702. *J Clin Oncol.* 2023;41(5):1079-91.
38. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1177-88.
39. André T, Meyerhardt J, Iveson T 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;21(12):1620-9.
40. Gallois C, Shi Q, Meyers JP et al. Prognostic impact of early treatment and oxaliplatin discontinuation in patients with stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 adjuvant trials. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):803-15.
41. Morton D, Seymour M, Magill L et al; FOxTROT Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1541-52.