

Avaliação dos tratamentos quimioterápicos utilizados na terapia de câncer colorretal: Uma revisão narrativa

Evaluation of chemotherapy treatments used in colorectal cancer therapy: A narrative review

Evaluación de los tratamientos de quimioterapia utilizados en la terapia del cáncer colorrectal: Una revisión narrativa

Recebido: 15/05/2022 | Revisado: 10/06/2022 | Aceito: 15/06/2022 | Publicado: 18/06/2022

Emelin Pappen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-1706>
Universidade do Vale do Taquari, Brasil
E-mail: emelinpappen@hotmail.com

Morgana Pappen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8074-7811>
Universidade de Santa Cruz do Sul, Brasil
E-mail: morganapappen@gmail.com

Cássia Regina Alves Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4520-2418>
Universidade do Vale do Taquari, Brasil
E-mail: cassia.al7@gmail.com

Resumo

O câncer colorretal é a quarta neoplasia em número de mortes no mundo. Ela atinge milhares de pessoas, muitas vezes diagnosticado em estágio tardios, impossibilitando a cura. Portanto, busca-se adaptar-se os tratamentos já conhecidos, assim como, desenvolver novas formas de terapias. O objetivo desta pesquisa foi encontrar estudos recentes que buscaram avaliar as diferentes terapias utilizadas para câncer colorretal. Metodologia: Foi realizada uma revisão bibliográfica, onde os artigos pesquisados foram buscados na base de dados Pubmed, utilizando palavras chaves. Resultados: Foram analisados vinte artigos para a construção da revisão. Conclusão: Dentre os estudos encontrados por essa revisão percebe-se que alguns possuem resultados bastante animadores em relação a novos tratamentos para câncer de colorretal, mas necessitam de um aprofundamento da pesquisa, aumentando, por exemplo, o número de participantes. O maior problema sobre o tratamento do câncer intestinal ainda é o diagnóstico tardio e a toxicidade/segurança das terapias utilizadas, sendo que alguns trabalhos deteram-se a pesquisá-las, tentando traçar maneiras de diminuir os efeitos colaterais no paciente, melhorando seu bem-estar.

Palavras-chave: Antineoplásicos; Neoplasia colorretal; Ensino em saúde; Terapia neoadjuvante.

Abstract

Colorectal cancer is the fourth neoplasm in number of deaths in the world. It affects thousands of people, often diagnosed at a late stage, making a cure impossible. Therefore, we seek to adapt the treatments already known, as well as to develop new forms of therapies. The objective of this research was to find recent studies that sought to evaluate the different therapies used for colorectal cancer. Methodology: A bibliographic review was carried out, where the articles searched were searched in the Pubmed database, using keywords. Results: Twenty articles were analyzed for the construction of the review. Conclusion: Among the studies found by this review, it is clear that some have very encouraging results in relation to new treatments for colorectal cancer, but they need further research, increasing, for example, the number of participants. The biggest problem about the treatment of intestinal cancer is still the late diagnosis and the toxicity/safety of the therapies used, and some studies have stopped to research them, trying to find ways to reduce the side effects in the patient, improving their well-being.

Keywords: Antineoplastic agents; Colorectal neoplasm; Health teaching; Neoadjuvant therapy.

Resumen

El cáncer colorrectal es la cuarta neoplasia en número de muertes en el mundo. Afecta a miles de personas, a menudo diagnosticadas en una etapa tardía, lo que hace imposible la cura. Por ello, buscamos adaptar los tratamientos ya conocidos, así como desarrollar nuevas formas de terapias. El objetivo de esta investigación fue encontrar estudios recientes que buscaran evaluar las diferentes terapias utilizadas para el cáncer colorrectal. Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica, donde los artículos buscados fueron buscados en la base de datos Pubmed, utilizando palabras clave. Resultados: Veinte artículos fueron analizados para la construcción de la revisión. Conclusión: Entre los estudios encontrados por esta revisión, es claro que algunos tienen resultados muy alentadores en relación a nuevos

tratamientos para el cáncer colorrectal, pero necesitan más investigación, aumentando, por ejemplo, el número de participantes. El mayor problema del tratamiento del cáncer intestinal sigue siendo el diagnóstico tardío y la toxicidad/seguridad de las terapias utilizadas, y algunos estudios se han detenido a investigarlas, tratando de encontrar formas de reducir los efectos secundarios en el paciente, mejorando su bienestar.

Palabras clave: Antineoplásicos; Neoplasias colorrectales; Enseñanza en salud; Terapia neoadyuvante.

1. Introdução

O câncer colorretal (CCR) é a quarta neoplasia mais incidente no mundo, afetando um pouco mais de 1,5 milhões de pessoas (IARC, 2021; Arnold *et al.*, 2017). Essa é uma patologia caracterizada pelo crescimento da mucosa, originando pólipos pré-cancerosos. O desenvolvimento dos pólipos ou mesmo da neoplasia está associado a fatores ambientais ou genéticos, quanto mais o paciente se expor aos fatores de risco, como ingestão de álcool, utilização de tabaco e baixo consumo de fibras, maior a probabilidade de desenvolvimento da patologia (Campos *et al.*, 2012; Levidou *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2021).

É uma doença que exige um tratamento personalizado, longo e com custo alto, tendo um grande impacto na sociedade. Normalmente o nível econômico baixo, a defasagem nas políticas públicas que tenham foco no diagnóstico precoce, a falta de informação recebida pelo paciente e o valor elevados dos exames dificultam a identificação da patologia, o que leva a um diagnóstico tardia do CCR (Brambilla *et al.*, 2012; Foletto *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2020). Após a identificação da doença esse paciente pode ser submetido à cirurgia de ressecação, quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante) ou pós-operatória (adjuvante) (Coimbra *et al.*, 2011; Ludmir *et al.*, 2017).

A quimioterapia adjuvante possui o objetivo de diminuir a ocorrência de uma recidiva de CCR ou mesmo metástase em órgãos a distância. Já a neoadjuvante por ser realizada previamente permitindo a avaliação da resposta do tumor frente a medicação utilizada, em alguns casos, ocorre a diminuição do tumor presente nas metástases ou mesmo o tumor primário (Khoo *et al.*, 2016; Carvalho *et al.*, 2020). Para os pacientes com câncer retal localmente avançado o tratamento preconizado é a radioterapia, associada a quimioterapia e a cirurgia do mesorreto (Wang *et al.*, 2022). Dessa forma, essa revisão possui o intuito de reunir dados clínicos sobre os tratamentos utilizados em pacientes portadores de câncer retal e CCR.

2. Metodologia

A revisão de literatura narrativa possui uma temática aberta e não possui um protocolo rígido de execução (Cordeiro *et al.*, 2007). Possui importância na educação continuada, pois fornecem informações sobre tópicos específicos (Rother, 2007).

Realizamos uma revisão no banco de dados PUBMED para identificar os artigos sobre avaliação dos tratamentos utilizados em câncer colorretal publicados entre Janeiro de 2018 e Dezembro de 2019. Os termos de busca utilizados foram “neoadjuvant chemotherapy” e “colorectal neoplasm”. Os critérios de inclusão utilizados foram: ter livre acesso, ter avaliado o tratamento quimioterápico/radioterápico empregado e ser uma pesquisa clínica com humanos. Os artigos que não avaliaram tratamento quimioterápico ou radioterápico como forma de terapia, foram publicado antes de 2018 e após 2019 foram excluídos.

3. Resultados e Discussão

Após a aplicação das palavras chaves e dos parâmetros de inclusão foram encontrados 42 estudos que atenderam aos critérios. Foram lidos os resumos e incluídos somente os estudos que avaliaram a quimioterapia utilizada para tratamento CCR e que apresentavam resultados, totalizando 20 artigos. De todos os artigos analisados somente um deles avaliou o tratamento utilizado para câncer colorretal (Aisu *et al.*, 2019), os outros 19 manuscritos relataram resultados obtidos com protocolos de manejo para câncer retal. No Quadro 1, consta um breve resumo de cada publicação.

Quadro 1: Resumos dos artigos incluídos na revisão.

| Autores | População | Período | Tipo estudo | Objetivo |
|---|---|---|---|--|
| De Bari, B., Franzetti-Pellanda, A., Saidi, A., Biggiogero, M., Hahnloser, D., Montemurro, M., ... & Ozsahin, M. (2019) | 117 pacientes com câncer retal localmente avançados, tratados em dois departamentos de Radioterapia da Suíça, | Janeiro de 2010 e dezembro de 2015. | Estudo transversal | Relatar as taxas de toxicidade e controle local de uma grande série de pacientes com câncer retal localmente avançados tratados com quimioterapia neoadjuvante e TH sob orientação diária da imagem seguida por cirurgia. |
| Deng, Y., Chi, P., Lan, P., Wang, L., Chen, W., Cui, L., ... & Wang, J. (2019) | 495 pacientes | 2010 a 2020 | Estudo multicêntrico, aberto, de fase III FOWARC | Avaliar o fluorouracil infusional modificado, leucovorina e oxaliplatina (mFOLFOX6) mais radioterapia resultou em uma taxa de resposta patológica completa mais alta do que fluorouracil mais radioterapia em pacientes chineses com câncer retal localmente avançado. |
| Wang, J., Guan, Y., Gu, W., Yan, S., Zhou, J., Huang, D., ... & Zhu, J. (2019) | 120 pacientes | Fevereiro de 2010 a dezembro de 2011, | Estudo randomizado, prospectivo, multicêntrico, de braço duplo, fase II de radioterapia de curta duração (SCRT) | Explorar se uma quimiorradioterapia intensificada (CRT) levou a um melhor resultado clínico no câncer retal localmente avançado. |
| Aisu, N., Yoshida, Y., Komono, A., Sakamoto, R., Kojima, D., & Hasegawa, S. (2019) | 30 pacientes | 5 anos | Estudo de fase 2 de braço único, aberto, prospectivo | Avaliar a segurança e eficácia da quimioterapia perioperatória com S-1 mais oxaliplatina (SOX) para câncer colorretal (CCR) estágio III. Pacientes com CCR estágio III receberam cirurgia após quimioterapia neoadjuvante (NAC; SOX 4 ciclos) e quimioterapia adjuvante (AC; SOX 4 ciclos). Os desfechos primários foram taxa de resposta e segurança. |
| Jia, A. Y., Narang, A., Safar, B., Zaheer, A., Murphy, A., Azad, N. S., ... & Meyer, J. (2019) | 26 pacientes | Janeiro de 2017 a janeiro de 2019 | Revisão retrospectiva foi realizada usando dados do Johns Hopkins Hospital | Avaliar os resultados oncológicos precoces de radioterapia pré-operatória de curta duração (5 Gy X 5 frações) seguida de quimioterapia neoadjuvante de consolidação. |
| Räsänen, M., Renkonen-Sinisalo, L., Mustonen, H., & Lepistö, A. (2019) | 151 pacientes | Janeiro de 2005 a junho de 2014 | Estudo retrospectivo | Avaliar o efeito da radioterapia de curta duração (5 × 5 Gy) no risco de recorrência local em pacientes com câncer retal pT3N1-2. |
| Ciseł, B., Pietrzak, L., Michalski, W., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., Kosakowska, E., ... & Polish Colorectal Study Group. (2019) | 515 pacientes | 2 anos | Estudo randomizado de fase III | Avaliar se a radioterapia pré-operatória de curta duração e a quimioterapia de consolidação (TCC) foram superiores à quimiorradiação em cânceres retais com (c) T4 clínico ou cT3 fixo. |
| Sanoff, H. K., Moon, D. H., Moore, D. T., Boles, J., Bui, C., Blackstock, W., ... & Wang, A. Z. (2019) | 32 pacientes | Dezembro de 2013 a 25 de junho de 2019 | Ensaio de fase I/II | Avaliar a dose máxima tolerada e o perfil de toxicidade de CRLX101 em combinação com capecitabina neoadjuvante padrão e RT em câncer retal localmente avançado e avaliar a eficácia da adição de CRLX101 como medido pela taxa de pCR nesta coorte. |
| Yang, Y., Liu, Q., Jia, B., Du, X., Dai, G., Liu, H., ... & Feng, L. (2019) | 26 pacientes | Março de 2015 a maio de 2016 | Estudo de fase II não randomizado, aberto, de braço único, instituição única | Avaliar a segurança e a eficácia clínica de um regime pré-operatório combinado que consiste em terapia de arco modulado volumétrico – reforço integrado simultâneo e quimioterapia com capecitabina para câncer retal distal. |
| Marco, M. R., Zhou, L., Patil, S., Marcet, J. E., Varma, M. G., Oommen, S., ... & Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. (2018) | 259 pacientes | O acompanhamento médio foi de 59 meses (variação de 9 a 125 meses). | Estudo de fase II não randomizado. | Detectar diferenças na resposta patológica completa, relatada anteriormente. |
| Golo, D., But-Hadzic, J., Anderluh, F., Breclj, E., | 66 pacientes | Entre outubro de | Estudo transversal. | Melhorar a eficácia do tratamento para câncer retal localmente avançado (LARC), transferindo |

| | | | | |
|--|-----------------|---|--------------------------------------|---|
| Edhemovic, I., Jeromen, A., ... & Velenik, V. (2018) | | 2011 e abril de 2013. | | metade da quimioterapia adjuvante no pré-operatório para um ciclo de indução e dois de consolidação. |
| Gollins, S., West, N., Sebag-Montefiore, D., Susnerwala, S., Falk, S., Brown, N., ... & Hurt, C. (2018) | 60 pacientes | Mai de 2012 a junho de 2014. | Estudo prospectivo de fase II | Avaliar o protocolo COPERNICUS |
| Yu, X., Wang, Q. X., Xiao, W. W., Chang, H., Zeng, Z. F., Lu, Z. H., ... & Gao, Y. H. (2018) | 45 pacientes | Fevereiro de 2013 e abril de 2015 | Estudo Transversal | Avaliar a segurança e eficácia da oxaliplatina e capecitabina neoadjuvantes (XELOX) combinadas com bevacizumabe mais radioterapia para câncer retal localmente avançado. |
| Leichman, C. G., McDonough, S. L., Smalley, S. R., Billingsley, K. G., Lenz, H. J., Beldner, M. A., ... & Hochster, H. S. (2018) | 83 PACIENTES | Fevereiro de 2009 e abril de 2013 | Estudo transversal | Avaliar a PCR em pacientes com estágio II-III KRAS- adenocarcinoma do reto tratado com wCAPOX e cetuximabe administrado como terapia de indução, seguido pelo mesmo regime concomitante à radioterapia por feixe externo (EBRT) na pelve. Os objetivos secundários incluíram estimativa da sobrevida livre de doença em três anos (DFS) e a frequência e gravidade das toxicidades. |
| Araujo-Mino, E. P., Patt, Y. Z., Murray-Krezan, C., Hanson, J. A., Bansal, P., Liem, B. J., ... & Lee, F. C. (2018) | 32 pacientes | 5 semanas em 2005 | Estudo transversal | Avaliar a taxa de pCR, resultados cirúrgicos, sobrevida e toxicidade do tratamento combinado de quimiorradiação e inibição de COX - 2 |
| Kogler, P., DeVries, A. F., Eisterer, W., Thaler, J., Sölkner, L., & Öfner, D. (2018) | 59 pacientes | Dezembro de 2004 a dezembro de 2005 | Estudo multicêntrico de fase II | Avaliar modificações em relação ao protocolo padronizado de quimiorradiação, e. G., integrando oxaliplatina, com o objetivo de melhorar a resposta primária do tumor e o resultado do paciente. |
| Nishimura, J., Hasegawa, J., Kato, T., Yoshioka, S., Noura, S., Kagawa, Y., ... & Mori, M. (2018) | 45 pacientes | 2012 e 2014 | Estudo de fase II | Determinar a eficácia do CAPOX CTx neoadjuvante e adjuvante para pacientes com câncer retal localmente avançado. |
| Kitz, J., Fokas, E., Beissbarth, T., Ströbel, P., Wittekind, C., Hartmann, A., ... & German Rectal Cancer Study Group. (2018) | 1.236 pacientes | 25 de julho de 2006 e 26 de fevereiro de 2010 | Ensaio clínico randomizado de fase 3 | Avaliar o efeito prognóstico do plano de excisão total do mesorreto (TME) no ensaio clínico randomizado de fase 3 CAO/ARO/AIO-04. |
| Lee, S. W., Lee, J. H., Lee, I. K., Oh, S. T., Kim, D. Y., Kim, T. H., ... & Jang, H. S. (2018) | 300 pacientes | Janeiro de 2003 a julho de 2012 | Ensaio multicêntrico. | Analisar o efeito do tempo cirúrgico na resposta do tumor, comparando a quimiorradioterapia concomitante de curta duração (CCRT) com a CCRT de longa duração seguida de cirurgia tardia em câncer retal localmente avançado. |

Fonte: Autores (2022).

Dentre os 20 manuscritos analisados, quase a totalidade relatou resultados de terapias utilizadas para tratamento de câncer retal. O único artigo que avaliou outro sítio de tumor primário, foi o trabalho de Aisu *et al.*, 2019. Eles avaliaram a segurança e eficácia da quimioterapia perioperatória com S-1 mais oxaliplatina (SOX) para câncer colorretal (CCR) estágio III em 30 pacientes. Eles concluíram que a quimioterapia neoadjuvante usando regime SOX é seguro e eficaz, e pode levar à redução da recorrência local e metástase à distância.

Um dos parâmetros levados em consideração para a escolha do tratamento é a toxicidade apresentada pelo paciente durante o uso da terapia. Um dos estudos avaliou as taxas de toxicidade durante o uso de quimioterapia neoadjuvante e tomoterapia helicoidal (TH) sob orientação diária da imagem seguida por cirurgia. Os pesquisadores mostraram que a quimiorradioterapia administrada com a TH sob orientação diária da imagem é segura, com baixas taxas de toxicidade aguda e tardia. Foi proposto que técnicas altamente conformes, sob orientação diária da imagem, possam ser o padrão de tratamento no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer retal localmente avançado (De Bari *et al.*, 2019). Os trabalhos apresentados por de Yang *et al.*, (2019), Yu *et al.*, (2018) e Araujo-Mino *et al.*, (2018) avaliaram a utilização da quimioterapia e radioterapia em relação a segurança e eficácia, além da toxicidade. A radioterapia e um único ciclo de quimioterapia de indução com

capecitabina para pacientes com câncer de reto distal foi considerado seguro e viável com uma taxa de resposta patológica completa satisfatória (Yang *et al.*, 2019). A associação de bevacizumabe à quimiorradioterapia neoadjuvante resultou em uma taxa de pCR satisfatória e sobrevida de 3 anos (Yu *et al.*, 2018).

A utilização de outros medicamentos, que não os quimioterápicos, associados a drogas antitumorais, tornou-se uma alternativa para atingir melhores resultados no tratamento de câncer retal. Assim a adição de um inibidor de ciclooxigenase-2 (COX-2), o celecoxib, foi associado ao regime de tratamento estabelecido de 5 - fluorouracil (5-FU), oxaliplatina e radiação em um estudo realizado nos Estados Unidos, para avaliar a taxa de resposta completa patológica (pCR), resultados cirúrgicos, sobrevida e toxicidade do tratamento. O estudo com trinta e dois pacientes foi iniciado em 2005 e seguiu até 2012, ele identificou que a quimiorradiação com celecoxib foi bem tolerada e o perfil de toxicidade foi mais favorável. Mas nenhuma das associações testadas pCR, taxa de parada cirúrgica (SD), cirurgia poupadora de esfíncteres (SSS) e dermatite e incidência proctite, estavam relacionadas com o grau de expressão do tumor de COX-2. Já a utilização do medicamento ocorreu uma melhora nos resultados em relação a toxicidade da pele (Araujo-Mino *et al.*, 2018).

A avaliação de um conjugado de nanopartícula- droga, chamado de CRLX101 foi avaliado em relação a toxicidade e a taxa de resposta patológica completa (pCR) com quimiorradioterapia neoadjuvante padrão (CRT) em câncer retal localmente avançado. Este estudo possuía 2 fases, a fase Ib seguida pela fase II na dose máxima tolerada (MTD). Trinta e dois pacientes foram incluídos com 29 (91%) pacientes com T3/4 e 26 (81%) N1/2 doença. Na fase Ib, nenhum paciente apresentou toxicidade limitante de dose (DLT) com a dosagem a cada duas semanas, enquanto 1/9 dos pacientes apresentou DLT com dosagem semanal. O MTD semanal foi identificado como 15 mg/m². A toxicidade de grau 3-4 mais comum foi linfopenia, com apenas 1 evento de grau 4. pCR foi alcançado em 6/32 (19%) pacientes em geral e 2/6 (33%) pacientes no MTD semanal. CRLX101 a 15 mg/m² semanalmente com TRC neoadjuvante é uma estratégia de combinação viável com excelente perfil de toxicidade (Sanoff *et al.*, 2019).

Estratégias de utilização de fármacos antitumorais já conhecidos, mas em protocolos adaptados também são alternativas viáveis para o tratamento de câncer retal, porém é necessário avaliar se a toxicidade apresentada e a sobrevida do paciente apresentam um melhor custo-benefício em relação a protocolos preconizados. Sendo assim, Gollins *et al.*, (2018) avaliaram se os pacientes com adenocarcinoma retal operável com alto risco de recorrência metastática pós-operatória que receberam 8 semanas de oxaliplatina / fluorouracil de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia pré-operatória de curta duração (SCPRT) antes da cirurgia imediata. No total, 57 pacientes foram recrutados, de maio de 2012 a junho de 2014 e concluíram o tratamento. Foram encontrados resultados que sugerem que a regressão tumoral após a quimioterapia neoadjuvante pode ser um fator prognóstico para a sobrevida livre de progressão a longo prazo.

O estudo de fase II, realizado por Kogler *et al.*, (2018), investigou um total de 59 pacientes com cânceres retais localmente avançados (LARC), enfocou a viabilidade, tolerabilidade e eficácia da oxaliplatina no regime de quimiorradiação pré-operatória. A pesquisa mostrou que a oxaliplatina utilizada juntamente com a radiação na fase pré-operatória não exerceu grandes benefícios na resposta primária ou na sobrevida do paciente, mas percebeu-se diferença na associação da cirurgia com o tratamento utilizado.

Os 211 pacientes com câncer retal em estágio II ou III participantes do estudo de Marco *et al.*, (2018) tiveram um acompanhamento médio de 59 meses (variação de 9 a 125). Esses pacientes foram separados em quatro grupos e receberam 50 Gy de radiação com infusão contínua simultânea de fluorouracil por 5 semanas. Os pacientes de cada grupo receberam 0, 2, 4 ou 6 ciclos de FOLFOX6 modificado após quimiorradiação e antes da excisão total do mesorreto. Foi concluído que a adição de FOLFOX6 aumenta a adesão à quimioterapia sistêmica e a sobrevida livre de doença em pacientes com câncer retal localmente avançado. A quimioterapia de consolidação neoadjuvante pode ter benefícios além do aumento das taxas de resposta completa patológica.

A adição de cetuximabe ao esquema terapêutico CAPOX e radiação em uma população selecionada de câncer de reto *KRAS selvagem* foi avaliada para verificação de benefícios na recuperação. O estudo concluiu que enquanto o resultado do pCR se comparou favoravelmente a dados históricos recentes, ele não alcançou seu objetivo pré-especificado, que era uma melhora do pCR, nem produziu resultados clinicamente significativos o suficiente para recomendar a adição de cetuximabe à quimiorradiação neoadjuvante padrão atual em um *KRAS selvagem*. Análises genômicas, proteômicas e epigenéticas adicionais das investigações em andamento serão necessárias para superar a atual falta de progresso no tratamento do câncer retal curável (Leichman *et al.*, 2018).

O estudo de fase II, realizado por Nishimura *et al.*, (2018) avaliou a eficácia de um regime pré-operatório de quimioterapia CAPOX sem radioterapia para pacientes com câncer retal localmente avançado em relação a sobrevida livre de doença em 2 anos. Quarenta e cinco pacientes participaram da pesquisa entre 2012 e 2014. Houve recorrência em 13 dos 40 pacientes submetidos à ressecção R0, e a taxa de sobrevida livre de doença em 2 anos e a taxa de sobrevida global foram de 71,6 e 92,7%, respectivamente. Os resultados indicam que CAPOX seguido de TME pode ser uma estratégia de tratamento segura para câncer retal localmente avançado.

O uso de fluorouracil infusional modificado, leucovorina e oxaliplatina (mFOLFOX6) mais radioterapia (Deng *et al.*, 2019), o reforço concomitante à quimiorradioterapia pré-operatória combinada com oxaliplatina (Wang *et al.*, 2019), radioterapia pré-operatória de curta duração seguida de quimioterapia neoadjuvante (Jia *et al.*, 2019), ou a utilização de capecitabina antes e após a radioterapia (Golo *et al.*, 2018; Räsänen *et al.*, 2019), mostrou nos diferentes estudos uma taxa de resposta patológica completa alta e também melhora da sobrevida global.

Porém nem todos os tratamentos avaliados mostraram resultado satisfatório, Cisel *et al.*, (2019), não demonstraram superioridade de tratamento préoperatório usando radioterapia de curta duração e a quimioterapia de consolidação. A radioterapia neoadjuvante também foi avaliada devido ao risco de recorrência local de câncer retal pT3N1-2M0, não demonstrando resultado satisfatório (Räsänen *et al.*, 2019).

Lee *et al.*, (2018) analisou o efeito do tempo cirúrgico na resposta do tumor, comparando a quimiorradioterapia concomitante de curta duração (CCRT) com a CCRT de longa duração seguida de cirurgia tardia em câncer retal localmente avançado. Eles concluíram que é ideal realizar a cirurgia pelo menos 6 semanas após a TCRC de curta e longa duração para obter regressão tumoral máxima em adenocarcinoma retal localmente avançado. Kitz *et al.*, (2018), também avaliou o efeito prognóstico do plano de excisão total do mesorreto (TME) no ensaio clínico randomizado de fase 3 CAO/ARO/AIO-04. Eles confirmaram o efeito clínico de longo prazo da qualidade do plano TME na recorrência local. Os dados destacam o papel fundamental dos patologistas e cirurgiões no manejo multidisciplinar do câncer retal.

4. Conclusão

Dentre os estudos encontrados por essa revisão percebe-se que alguns possuem resultados bastante animadores em relação a novos tratamentos para câncer de colorretal, mas necessitam de um aprofundamento da pesquisa, aumentando, por exemplo, o número de participantes. O maior problema sobre o tratamento do câncer intestinal ainda é o diagnóstico tardio e a toxicidade/segurança das terapias utilizadas, sendo que alguns trabalhos deteram-se a pesquisa-las, tentando traçar maneiras de diminuir os efeitos colaterais no paciente, melhorando seu bem-estar. Como perspectivas futuras enfoca-se a necessidade de revisar estudos que utilizam terapias personalizadas, como os anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer colorretal.

Referências

Aisu, N., Yoshida, Y., Komono, A., Sakamoto, R., Kojima, D., & Hasegawa, S. (2019). Phase 2 study of perioperative chemotherapy with SOX and surgery for stage III colorectal cancer (SOS3 study). *Scientific Reports*, 9(1), 1-7.

- Araujo-Mino, E. P., Patt, Y. Z., Murray-Krezan, C., Hanson, J. A., Bansal, P., Liem, B. J., & Lee, F. C. (2018). Phase II trial using a combination of oxaliplatin, capecitabine, and celecoxib with concurrent radiation for newly diagnosed resectable rectal cancer. *The oncologist*, 23(1), 2-e5.
- Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), 683-691.
- Brambilla, E., Ponte, M. D., Ruschel, L. G., Bosi, H. R., Braga, G. L. D., & Silva, P. G. D. (2012). Staging of colorectal cancer in the private service versus Brazilian National Public Health System: what has changed after five years? *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*, 32, 144-147.
- Campos, F.G.C.M.; Regadas, F. S. P.; Pinho, M. (2012) *Tratado de coloproctologia*. Atheneu.
- Carvalho, T. V., Nakashima, S. S., Correia, T. L. B. V., Dias, S. B., Silva, M. A., dos Santos, R. C., & Pena, H. P. (2020). Eficácia da quimioterapia nos cuidados paliativos em pacientes oncológicos: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 9(11), e68791110267-e68791110267.
- Ciseł, B., Pietrzak, L., Michalski, W., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., Kosakowska, E., & Polish Colorectal Study Group. (2019). Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Annals of Oncology*, 30(8), 1298-1303.
- Coimbra, F. J. F., Pires, T. C., da Costa Junior, W. L., Diniz, A. L., & de Castro Ribeiro, H. S. (2011). Avanços no tratamento cirúrgico das metástases hepáticas colorretais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(2), 220-227.
- Cordeiro, Alexander Magno et al. Systematic review: a narrative review. *Revista do colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 34, p. 428-431, 2007.
- De Bari, B., Franzetti-Pellanda, A., Saidi, A., Biggiogero, M., Hahnloser, D., Montemurro, M., ... & Ozsahin, M. (2019). Neoadjuvant chemoradiotherapy delivered with helical tomotherapy under daily image guidance for rectal cancer patients: efficacy and safety in a large, multi-institutional series. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 145(4), 1075-1084.
- Deng, Y., Chi, P., Lan, P., Wang, L., Chen, W., Cui, L., & Wang, J. (2019). Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(34), 3223.
- Foletto, E. F., Jackisch, S. E., Dotto, M. L., Severo, C., Pappen, E., de Moura Valim, A. R., & Possuelo, L. G. (2016). Therapeutic itinerary of colorectal cancer patients treated in the state of Rio Grande do Sul. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*, 36, 91-96.
- Gollins, S., West, N., Sebag-Montefiore, D., Susnerwala, S., Falk, S., Brown, N., & Hurt, C. (2018). A prospective phase II study of pre-operative chemotherapy then short-course radiotherapy for high risk rectal cancer: COPERNICUS. *British journal of cancer*, 119(6), 697-706.
- Golo, D., But-Hadzic, J., Anderluh, F., Breclj, E., Edhemovic, I., Jeromen, A., & Velenik, V. (2018). Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer-long-term results of phase II OIGIT-01 Trial. *Radiology and oncology*, 52(3), 267-274.
- IARC – International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
- Jia, A. Y., Narang, A., Safar, B., Zaheer, A., Murphy, A., Azad, N. S., & Meyer, J. (2019). Sequential short-course radiation therapy and chemotherapy in the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma. *Radiation Oncology*, 14(1), 1-6.
- Khoo, E., O'Neill, S., Brown, E., Wigmore, S. J., & Harrison, E. M. (2016). Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *Hpb*, 18(6), 485-493.
- Kitz, J., Fokas, E., Beissbarth, T., Ströbel, P., Wittekind, C., Hartmann, A., & German Rectal Cancer Study Group. (2018). Association of plane of total mesorectal excision with prognosis of rectal cancer: secondary analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA surgery*, 153(8), e181607-e181607.
- Kogler, P., DeVries, A. F., Eisterer, W., Thaler, J., Sölkner, L., & Öfner, D. (2018). Intensified preoperative chemoradiation by adding oxaliplatin in locally advanced, primary operable (cT3Nxm0) rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 194(1), 41-49.
- Lee, S. W., Lee, J. H., Lee, I. K., Oh, S. T., Kim, D. Y., Kim, T. H., & Jang, H. S. (2018). The impact of surgical timing on pathologic tumor response after short course and long course preoperative chemoradiation for locally advanced rectal adenocarcinoma. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 50(3), 1039.
- Leichman, C. G., McDonough, S. L., Smalley, S. R., Billingsley, K. G., Lenz, H. J., Beldner, M. A., & Hochster, H. S. (2018). Cetuximab combined with induction oxaliplatin and capecitabine, followed by neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer: SWOG 0713. *Clinical colorectal cancer*, 17(1), e121-e125.
- Levidou, G., Saetta, A. A., Gigelou, F., Karlou, M., Papanastasiou, P., Stamatelli, A., & Korkolopoulou, P. (2012). ERK/pERK expression and B-raf mutations in colon adenocarcinomas: correlation with clinicopathological characteristics. *World journal of surgical oncology*, 10(1), 1-11.
- Marco, M. R., Zhou, L., Patil, S., Marcet, J. E., Varma, M. G., Oommen, S., & Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. (2018). Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial. *Diseases of the colon and rectum*, 61(10), 1146.
- Nishimura, J., Hasegawa, J., Kato, T., Yoshioka, S., Noura, S., Kagawa, Y., & Mori, M. (2018). Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 82(4), 707-716.
- Räsänen, M., Renkonen-Sinisalo, L., Mustonen, H., & Lepistö, A. (2019). Is there a need for neoadjuvant short-course radiotherapy in T3 rectal cancer with positive lymph node involvement? A single-center retrospective cohort study. *World Journal of Surgical Oncology*, 17(1), 1-7.

Rother, E. T. (2007). Systematic literature review X narrative review. *Acta paulista de enfermagem*, v. 20, p. v-vi,

Sanoff, H. K., Moon, D. H., Moore, D. T., Boles, J., Bui, C., Blackstock, W., & Wang, A. Z. (2019). Phase I/II trial of nano-camptothecin CRLX101 with capecitabine and radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 18, 189-195.

Silva, A. L. C., da Silva, L. J., Oliveira, A. S., de Oliveira, R. L., & de Almuinha Ramos, L. G. (2021). Cuidados de enfermagem aos pacientes portadores de câncer colorretal. *Research, Society and Development*, 10(9), e46910918281-e46910918281.

Silva, M. J. R. B., Júnior, A. J. S. C., Andrade, N. C. O., & de Santana, M. E. (2020). Características sociodemográficas e clínicas de pessoas adoecidas por câncer colorretal submetidas ao tratamento cirúrgico. *Research, Society and Development*, 9(8), e527985829-e527985829.

Wang, J., Guan, Y., Gu, W., Yan, S., Zhou, J., Huang, D., & Zhu, J. (2019). Long-course neoadjuvant chemoradiotherapy with versus without a concomitant boost in locally advanced rectal cancer: a randomized, multicenter, phase II trial (FDRT-002). *Radiation Oncology*, 14(1), 1-9.

Wang, Y., Shen, L., Wan, J., Zhang, H., Wu, R., Wang, J., & Xia, F. (2022). Short-course radiotherapy combined with CAPOX and Toripalimab for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: a randomized, prospective, multicentre, double-arm, phase II trial (TORCH). *BMC cancer*, 22(1), 1-8.

Yang, Y., Liu, Q., Jia, B., Du, X., Dai, G., Liu, H., & Feng, L. (2019). Preoperative volumetric modulated Arc therapy with simultaneous integrated boost for locally advanced distal rectal cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 18, 1533033818824367.

Yu, X., Wang, Q. X., Xiao, W. W., Chang, H., Zeng, Z. F., Lu, Z. H., & Gao, Y. H. (2018). Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine combined with bevacizumab plus radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a single-institute phase II study. *Cancer Communications*, 38(1), 1-9.