

Câncer de Cólon: Tratamento Quimioterápico

Autoria: Sociedade Brasileira de Cancerologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Fernandes Jr. AS, Lima AAP, Lima EM, Horta HL, Coutinho LFP, Martins SPS, Souza TF

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms): “Neoplasms”[Mesh], “Colon”[Mesh], “therapy “[Subheading]), “Antineoplastic Agents, Hormonal”[Mesh], “Chemoprevention”[Mesh], “Antibodies, Monoclonal”[Mesh], “complications “[Subheading], “toxicity “[Subheading].

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Estabelecer as indicações e os esquemas quimioterápicos utilizados nos vários estádios do câncer de cólon.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal está entre os tumores malignos mais comuns. É o terceiro câncer mais frequente no mundo, sendo o quarto tipo de neoplasia mais frequente em nosso país. De acordo com dados epidemiológicos colhidos entre 1973 e 1997, a incidência de câncer de cólon cresceu em todos os continentes, exceção feita apenas a alguns países em particular (os EUA são o maior exemplo, em que se nota queda da incidência desde meados dos anos 80 do século passado). Já nesta última década, têm-se identificado uma leve redução da incidência e da mortalidade deste tipo de tumor. Provavelmente esta tendência reflete uma melhoria nos métodos de detecção precoce, além dos avanços terapêuticos alcançados nos últimos anos.

A incidência do câncer colorretal é maior nos países desenvolvidos (cerca de 4 vezes superior aos dos países em desenvolvimento), ao passo que sua mortalidade é apenas pouco superior (cerca de duas vezes maior), evidenciando novamente a importância dos métodos de *screening* e tratamento adequados para o correto manejo destes tumores.

No Brasil, o número de casos novos de câncer de cólon e reto estimados para o ano de 2008 é de 12.490 casos em homens e de 14.500 em mulheres. Estes números correspondem a um risco estimado de 13 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon podem ser ambientais e genéticos. Entre os fatores ambientais, a dieta com alto teor calórico e o índice de massa corporal elevado têm sido implicados como fatores predisponentes, assim como o consumo de carnes vermelhas e de gordura em geral. O sedentarismo, tabagismo e ingestão de álcool também são considerados fatores de risco. O diabetes mellitus resistente a insulina também foi identificado como fator de risco em alguns estudos epidemiológicos.

O consumo de frutas e vegetais foi considerado fator protetor em alguns trabalhos epidemiológicos. O consumo de fibras, apesar de ser considerado fator protetor, ainda não foi confirmado como tal em um grande estudo controlado.

A presença de doença inflamatória intestinal é fator de risco para o câncer colorretal. O risco de câncer com a retocolite ulcerativa está relacionado com a extensão e duração da doença, particularmente após 10 anos. Apesar de menos dados disponíveis, a doença de Crohn parece também ser um fator predisponente. Outras comorbidades predisponentes são a acromegalia e a ureterosigmoidostomia.

A história familiar é outro fator de risco importante para o aparecimento do câncer colorretal, mesmo que de forma esporádica. A presença de um parente de primeiro grau aumenta em 2 a 3 vezes o risco, particularmente se em idade jovem.

As síndromes hereditárias incluem a polipose adenomatosa familiar, a síndrome do tumor colorretal hereditário não polipoide e as síndromes com pólipos hamartomatosos (Peutz-Jeghers, Síndrome da Polipose Juvenil, Cowden). Estas síndromes são responsáveis por menos de 5% dos casos de câncer cólon.

Consideramos a detecção precoce passo fundamental no manejo dos tumores de cólon nos dias atuais. A Sociedade Americana do Câncer recomenda o *screening* a partir dos 50 anos, com sangue oculto anual e retossigmoidoscopia (RSC) flexível a cada 5 anos (ou enema opaco a cada 5 anos ou colonoscopia a cada 10 anos ou colonografia virtual a cada 5

anos). O INCA recomenda pesquisa de sangue oculto anual.

O diagnóstico é realizado por meio da biópsia durante a colonoscopia (a retossigmoidoscopia é insuficiente, já que a presença de tumores sincrônicos pode chegar a 5%) e o estadiamento é realizado por meio do exame físico, das tomografias de tórax, abdome e pelve e dosagem do CEA.

O sistema de estadiamento utilizado para definir extensão da doença ao diagnóstico é a classificação TNM.

NEOPLASIA DE COLON

Estadiamento

Tx- tumores não avaliados

T1- tumores invadindo submucosa

T2- tumores invadindo muscular própria

T3- tumores invadindo serosa

T4- tumores invadindo órgãos adjacentes.

Nx- linfonodos não avaliados

No - sem acometimento linfonodal

N1- acometimento de 1 a 3 linfonodos

N2- acometimento de > 3 linfonodos

Mx - presença de metástases não avaliada

M0 - ausência de metástases à distância

M1 - presença de metástases à distância

Estadio I - T1N0M0, T2N0M0

Estadio II- IIa T3N0M0; IIB T4N0M0

Estadio III - IIIa T1N1M0, T2N1M0; IIIB T3N1M0, T4N1M0; IIIC TqN2M0

Estadio IV- TqNqM1

1. HÁ INDICAÇÃO DE TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ADJUVANTE PARA OS ESTÁDIOS 0 E I?

Os pacientes com adenocarcinoma de cólon, estádios 0 e I, apresentam probabilidade de cura de 90% com a cirurgia. Não há estudos aleatorizados e controlados que demonstrem benefício no emprego da quimioterapia adjuvante, sendo o tratamento exclusivamente cirúrgico¹(A).

Recomendação

Não há benefício no emprego da quimioterapia adjuvante nos pacientes com adenocarcinoma estádios 0 e I.

2. QUAIS SÃO OS FATORES PROGNÓSTICOS NOS TUMORES DE CÓLON ESTADIO II?

O câncer de cólon estadio II compreende tumores T3 ou T4, sem acometimento linfonodal e sem metástase à distância. É um grupo de bom prognóstico, com sobrevida em 5 anos em torno de 80%. O tratamento preconizado para esses pacientes consiste em cirurgia oncológica adequada, seguida ou não de tratamento quimioterápico adjuvante.

Os dados de benefício de terapia adjuvante para pacientes do estadio II sugerem que devem ser usados fatores prognósticos clínico-patológicos e moleculares para selecionar grupos de alto risco com indicação de terapia adjuvante.

Os fatores clínico-patológicos associados ao pior prognóstico são CEA pré-operatório com níveis elevados (acima de 20), tumores primários T4, pobre diferenciação histológica (tumores indiferenciados, células em anel de sinete ou tumores mucinosos, invasão linfática ou perineural), tumores obstrutivos e/ou perfurativos, margens positivas, pequenas ou indeterminadas e amostra de linfonodos inadequada (menos que 13 linfonodos)²(D).

Alguns estudos mostram o benefício para pacientes estadio II. O NCCTG é o estudo que elegeu a quimioterapia adjuvante com 5Fluorouracil em pacientes com estadio II e III³(A). O estudo MOSAIC demonstrou apenas tendência de aumento de sobrevida livre de doença com FOLFOX nos pacientes com estadio II de alto risco (82% X 75%, OD 0,84)^{4,5}(A).

Outros estudos mostram impacto de fatores moleculares no prognóstico e na resposta à terapia adjuvante nos pacientes com estádios II e III. Os fatores estudados são: deleção do 18q⁶(B), superexpressão da timidilato sintetase^{7,8}(B), mutação do p53⁹(B), ploidia do DNA, instabilidade microssatélite, expressão gênica e disseminação celular tumoral¹⁰(B)^{11,12}(C). A instabilidade microssatélite, inclusive, já é relacionada a melhor sobrevida do que os tumores com microssatélites estáveis¹³(B).

Recomendação

Devem ser considerados, e quando necessário estudados, os fatores clínico-patológicos associados ao pior prognóstico em pacientes com adenocarcinoma de cólon, como: CEA pré-operatório²(D), tumores primários T4²(D), pobre diferenciação histológica²(D), tumores

obstrutivos e/ou perfurativos²(D), margens positivas²(D), pequenas ou indeterminadas²(D), amostra de linfonodos inadequada²(D), deleção do 18q⁶(B), superexpressão da timidilato sintetase,⁸(B), mutação do p53⁹(B), ploidia do DNA, instabilidade microssatélite, expressão gênica e disseminação celular tumoral¹⁰(B).

3. HÁ INDICAÇÃO DE TRATAMENTO ADJUVANTE PARA O ESTADIO II?

Diversos estudos abordam o tratamento adjuvante, embora a maior parte envolva pacientes de populações mistas, compostos por pacientes nos estádios II e III. Estes estudos demonstram tendência de aumento na sobrevida global e sobrevida livre de doença com a adjuvância em pacientes no estadio II, porém sem significância estatística.

O estudo QUASAR incluiu em sua maior parte pacientes (cerca de 90%) com estadio II. O esquema de quimioterapia adjuvante utilizado foi baseado em 5FU/LV, e não demonstrou benefício significativo na sobrevida (OR 0,86, IC95%: 0,54-1,19)¹⁴(A).

O estudo do Intergroup, com 3.302 pacientes com estadio II e III verificou, na análise multivariada ajustada para os três maiores fatores independentes de influência prognóstica (T, grau histológico e status nodal), que a quimioterapia adjuvante foi associada com redução relativa do risco de morte de 26% (OR 0-74, IC 0,66-0,83). Em pacientes com gânglio negativo, o aumento absoluto da sobrevida livre de doença em 5 anos favorece a quimioterapia (76% x 72%, p= 0,0490), porém houve apenas tendência a melhora da sobrevida global (81% x 80%, p= 0,1127)¹⁵(A). A meta-análise do Ontário Group, com 37 estudos, não mostrou

aumento de sobrevida livre de doença em 5 anos (OR 0,83, IC 0,72-1,07) e na sobrevida global (2%, p= 0,057)¹⁶(A).

Devido à pouca evidência da terapia adjuvante, recomenda-se a discussão dos riscos e benefícios com o paciente nos casos de doença de alto risco. A importância da decisão pelo paciente no tratamento é baseada na estimativa do risco relativo de recorrência e/ou de morte com ou sem adjuvância e dos efeitos colaterais do tratamento. Se há algum benefício de sobrevida, este é pequeno, na ordem de 2-3% em cinco anos¹⁷(D).

Recomendação

O tratamento quimioterápico adjuvante em pacientes no estadio II de alto risco está associado a aumento da sobrevida em 2-3%, devendo ser considerada a indicação de forma individual¹⁶(A).

4. QUANDO INDICADO, QUAIS SÃO OS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS PARA O ESTADIO II?

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis e utilizam combinação de drogas ou drogas isoladas. O regime Mayo Clinic preconiza a utilização de leucovorin 20 mg/m² EV, seguido de 5FU 425 mg/m² EV do D1 ao D5, a cada quatro semanas, por seis meses¹⁸(A).

O regime RoswellPark associa leucovorin 500 mg/m² EV em 2 horas, seguido de 5FU 500 mg/m² EV em 1 hora após o início do leucovorin, uma vez por semana, seis ciclos e posteriormente a cada oito semanas, por seis meses¹⁹(A).

No estudo X-ACT, com o quimioterápico capecitabina, não foram incluídos pacientes com

estadio II. Utilizou-se 2.500 mg/m² dia VO por 14 dias, a cada três semanas, e comparou-se este regime com o esquema Mayo Clinic, em pacientes com estadio III. Observou-se tendência de melhor sobrevida livre de progressão (64 *versus* 61%, p=0,05) em favor da capecitabina, mas sem impacto sobre a sobrevida global (81% *versus* 78%, p=0,07)²⁰(A).

No estudo NSABP-06, foram avaliados pacientes com estadios II e III tratados com UFT (UFT 300 mg/m²/dia em três tomadas + LV 90 mg/m²) comparado com 5FU/LV (RoswellPark). Verificou-se que não houve diferença significativa na sobrevida livre de doença em cinco anos (OR 1,004 IC 95% 0,847-1,190) ou sobrevida global (OR 1,014 IC 95% - 0,825 - 1,246)²¹(A).

O uso da oxaliplatina é muito discutível para este grupo de pacientes. A utilização do esquema FOLFOX 4 (oxaliplatina 85 mg/m² em 2 horas no D1 + leucovorin 200 mg/m² no D1 e D2, seguido de 5FU 400 mg/m² em *bolus* no D1 e D2, seguido de 600 mg/m² contínuo em 22 horas, a cada 2 semanas) em pacientes estadio II foi visto no estudo MOSAIC. A sobrevida livre de progressão tem significância estatística para pacientes com estadio III (66% *versus* 59%, OR 0,78), mas não para estadio II (84% *versus* 80%, OR 0,84). Houve grande diferença absoluta para pacientes com estadio II com uso de FOLFOX 4 na sobrevida livre de doença nos pacientes com alto risco, mas tal diferença não foi significativa estatisticamente (82% *versus* 75%, OR 0,74)^{4,22}(A). Já no estudo NSABP-C07, o esquema FLOX (5FU 500 mg/m² + leucovorim 500 mg/m² semanalmente por seis semanas + oxaliplatina 85 mg/m² na semanas 1, 3 e 5, por três ciclos de

oito semanas) x Roswell Park mostrou que a sobrevida livre de progressão foi 73% *versus* 67%, OR 0,80, com uma melhora da sobrevida em cinco anos (80% *versus* 78%, OR 0,85)²³(A). A utilização de esquemas triplos na adjuvância em pacientes com estadio II de alto risco deve ser evitada.

Recomendação

O esquema utilizado nos pacientes no estadio II de alto risco é a associação de leucovorim e fluorouracil.

5. HA INDICAÇÃO PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE NO ESTADIO III E QUAIS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PODEM SER UTILIZADOS?

Pacientes no estadio III, após o tratamento cirúrgico oncológico, apresentam benefício com o tratamento quimioterápico adjuvante.

As opções de tratamento podem ser baseadas em 5FU/LV/oxaliplatina, capecitabina, ou 5FU/LV. Tratamento com IFL (irinotecano, leucovorim e fluorouracil) não deve ser usado como adjuvante.

O uso da oxaliplatina junto ao 5FU+LV foi avaliado pelo estudo MOSAIC, sendo aleatorizados 2.246 pacientes com câncer de cólon estadio II e III após ressecção cirúrgica. Foram comparados dois grupos: o primeiro, utilizava LV 200 mg/m² em 2 horas, seguido de 5Fluorouracil 400 mg/m² em *bolus* seguido de infusão de 5Fluorouracil 600 mg/m² em 22 horas, a cada duas semanas. O segundo grupo (FOLFOX 4) utilizava o mesmo esquema do primeiro grupo com 5FU+LV associado com oxaliplatina 85 mg/m² no D1 a cada 14 dias. Foram seguidos por 73 meses, e os resultados

mostraram uma sobrevida livre de progressão significativamente melhor com o FOLFOX (73,3 *versus* 67,4%, $p= 0,003$). Este benefício foi também estatisticamente significativo quando da análise isolada nos pacientes com estadió III (66 *versus* 59%, $p= 0,005$). Quanto à sobrevida global, foi significativamente melhor quando se avaliou somente o estadió III (73 *versus* 69%, $p= 0,023$), mas não para toda população do estudo²²(A).

Um segundo estudo, o NSABP-07, confirmou os resultados do MOSAIC. Esse estudo aleatorizou 2.407 pacientes no estadió II (29%) e III (71%) com câncer de cólon após ressecção cirúrgica e comparou o regime RoswellPark com 5FU+LV, com ou sem oxaliplatina (85 mg/m² administrados nas semanas 1,3 e 5, a cada oito semanas - esquema FLOX). A sobrevida livre de doença em quatro anos foi significativamente maior para o FLOX (73 *versus* 67%, $p= 0,0034$) e houve uma tendência a melhora da sobrevida global com o grupo da oxaliplatina (80 *versus* 78%, OR 0,85). O índice de mortalidade com uso de FLOX foi 1,2%, semelhante ao do grupo controle²³(A).

A utilização da capecitabina foi avaliada no estudo X-ACT, com 1987 pacientes no estadió III após cirurgia. Um grupo utilizou capecitabina 1.250 mg/m² duas vezes por dia por 14 dias a cada 21 dias, e o outro grupo realizou o esquema Mayo com 5FU+LV. O estudo demonstrou poder estatístico de equivalência terapêutica em ambos os grupos. Os pacientes foram seguidos por 3,8 anos e foi sugerido uma superioridade da capecitabina ao Mayo em termos de sobrevida livre de doença (64 *versus* 61%, $p= 0,05$), mas com equivalência de resultados com relação à sobrevida

global (81 *versus* 78%, $p= 0,07$). Baseado nestes dados, esta droga foi aprovada como terapia adjuvante para câncer de cólon. Pode ser utilizada alternando com 5FU+LV devido à toxicidade maior da capecitabina²⁰(A).

Em contraste com os estudos da oxaliplatina, os trabalhos que avaliaram o irinotecano foram negativos para os pacientes com estadió III com câncer de cólon. O regime IFL foi avaliado em estudo aleatorizado com 1.264 pacientes com câncer cólon estadió III. Os pacientes recebiam altas doses de LV, 5FU e irinotecano. Não houve benefício de sobrevida livre de doença ou sobrevida global para estes pacientes²⁴(A).

Análise retrospectiva comparou tratamento baseado em oxaliplatina (FOLFOX4) em pacientes acima de 70 anos comparados a jovens, menores que 70 anos, e evidenciou maior taxa de neutropenia (43% *versus* 49%, $p= 0,04$) e trombocitopenia (2% *versus* 5%, $p= 0,04$) em pacientes idosos. No entanto, não houve diferença na taxa de morte (1,1% para menores 70 anos *versus* 2,3% para maiores ou igual a 70 anos, $p= 0,15$). Além disso, não houve significância estatística quanto a taxa de resposta ($p= 0,20$), sobrevida livre de progressão ($p= 0,70$) e sobrevida global ($p= 0,42$) entre estas duas populações²⁵(B).

Recomendação

Está indicada a utilização do esquema FLOX ou FOLFOX 4 como tratamento quimioterápico adjuvante para pacientes com câncer de cólon estadió III.

6. HÁ BENEFÍCIO DA RADIOTERAPIA ADJUVANTE PARA O CÂNCER DE CÓLON?

Em estudo fase III que comparou quimiorradioterapia *versus* quimioterapia para

pacientes de alto risco, como doença T4, T3N1 e T3N2, margens positivas e sítio primário com local de maior risco de recorrência evidenciou que não houve diferença quanto à sobrevida global em cinco anos (62% *versus* 58%, $p= 0,50$), sobrevida livre de progressão (51% nos dois grupos, $p= 0,50$). Além disso, houve maior toxicidade nos pacientes que receberam quimiorradioterapia (54% *versus* 42%, $p= 0,04$)²⁶(A).

Recomendação

Não há benefício no emprego da radioterapia adjuvante para pacientes com adenocarcinoma de cólon²⁶(A).

7. COMO CONDUZIR O PACIENTE NO ESTADIO IV?

A maior parte dos pacientes com câncer de cólon metastático não pode ser curada e, desta forma, o tratamento paliativo por meio de quimioterapia pode ser iniciado. A média de sobrevida de um paciente que não recebe a quimioterapia paliativa é de aproximadamente cinco a seis meses. Já com a quimioterapia há um aumento na sobrevida média e sobrevida livre de progressão. Estes benefícios são mais pronunciados com os regimes contendo oxaliplatina e irinotecano combinados com 5FU^{27,28}(A), podendo-se alcançar sobrevida mediana acima de 20 meses em alguns estudos. Uma parte dos pacientes que apresentam metástases no fígado ou no pulmão pode ser potencialmente operável e curável.

Recomendação

Há benefício na utilização de quimioterapia paliativa em pacientes com câncer de cólon metastático²⁸(A).

8. QUAL É A MELHOR MANEIRA DE SE UTILIZAR A QUIMIOTERAPIA PALIATIVA: AGENTES ISOLADOS DE FORMA SEQUENCIAL OU ESQUEMAS COMBINADOS?

A quimioterapia tem por princípio aumentar a sobrevida global, associando-se a este benefício um incremento na qualidade de vida com a estabilização da doença^{29,30}(A).

A quimioterapia paliativa de agentes únicos foi abordada em dois estudos: FOCUS e CAIRO. Em ambos, a média de sobrevida global foi similar para terapias com agentes únicos de forma sequencial e na terapia combinada (16,3 e 17,4 meses, respectivamente). Porém, quando se analisou a sobrevida livre de progressão, verificou-se que foi maior para terapia combinada. Assim, para pacientes com câncer de cólon metastático irrissecável, o tratamento com a terapia combinada é a primeira escolha, propiciando a exposição à combinação de agentes ativos. Isto é melhor alcançado utilizando combinações duplas (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX)^{31,32}(A). Este modelo de tratamento foi proposto pelo estudo Tournigand, que demonstrou maior sobrevida média, de 21 meses, com a terapia combinada³³(A).

Recomendação

Está indicada a quimioterapia combinada como tratamento de primeira escolha para pacientes com câncer de cólon metastático irrissecável³²(A).

9. QUAIS SÃO AS DROGAS UTILIZADAS NA QUIMIOTERAPIA PALIATIVA?

Fluoropirimidinas, irinotecano e oxaliplatina são os três quimioterápicos ativos

para câncer de cólon metastático. Os esquemas considerados como primeira linha são baseados nos esquemas FOLFOX e FOLFIRI, que usam oxaliplatina e irinotecano, respectivamente^{22,33,34}(A). Em um estudo fase III, com 220 pacientes, foi comparado FOLFOX 6 *versus* FOLFIRI, e não houve diferença de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, de aproximadamente 21 meses para ambos. Outro estudo fase III com 336 pacientes aleatorizados para FOLFOX4 *versus* FOLFIRI confirmou estes dados^{32,35}(A).

O FOLFOX 4 consiste em oxaliplatina 85 mg/m² no D1, leucovorim 200 mg/m² em 2 horas no D1, 5-FU 400 mg/m² em *bolus*, seguido de 600 mg/m² por 22 horas, a cada duas semanas. O FOLFOX6 consiste em oxaliplatina 85 mg/m² em 2 horas no D1, leucovorim 400 mg/m² por 2 horas também no D1, e 5FU 400 mg/m² em *bolus* seguido do 5FU 2.400-3.000 mg/m² por 46 horas a cada duas semanas, cada duas semanas³⁶(A).

O esquema FOLFIRI consiste no irinotecano 180 mg/m² em 90 minutos, seguido de leucovorim 400 mg/m² em duas horas com irinotecano, seguido por 5FU 400 mg/m² em *bolus*, seguido por 5 FU 2400 mg/m² por 46 horas, a cada duas semanas³²(A).

Quanto ao uso da capecitabina, sua associação com oxaliplatina (XELOX ou CAPOX) foi estudada em vários estudos fase III, que compararam XELOX e FOLFOX como primeira e segunda linhas de tratamento para câncer de cólon metastático. Nenhum dos estudos mostrou inferioridade entre as drogas quanto a taxa de resposta, sobrevida livre de

progressão e sobrevida global³⁷⁻⁴¹(A). O XELOX consiste em capecitabina 1000 mg/m² por duas vezes/dia por 14 dias, a cada 21 dias, associada à oxaliplatina 130 mg/m² no D1 a cada 21 dias. Sua associação com irinotecano (XELIRI) foi avaliada no estudo fase III BICC-C, porém, devido à toxicidade importante, não é rotineiramente recomendado⁴²(A).

Recomendação

Estão indicadas as quimioterapias baseadas em 5Fluorouracil e leucovorim ou capecitabina associados com oxaliplatina ou irinotecano^{32,34}(A) para pacientes com câncer de cólon metastático.

10. QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS TOXICIDADES DESTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS?

A escolha entre os tratamentos baseia-se principalmente na sua toxicidade. Quanto ao FOLFIRI, as principais toxicidades são diarreia, alopecia e neutropenias graus 3 e 4. Geralmente a toxicidade do irinotecano não é cumulativa e ele pode ser continuado até a progressão da doença. Sua dose deve ser reduzida na hiperbilirrubinemia (bilirrubina maior que 2 mg/dL), pois a droga tem metabolização hepática⁴³(B).

A oxaliplatina é dose limitante e tem efeito cumulativo, causando predominantemente neuropatia. Isto ocorre mais frequentemente com doses cumulativas maiores que 680 mg/m² ⁴⁴(D).

Recomendação

As toxicidades aos quimioterápicos devem ser avaliadas e acompanhadas e orientam a continuidade ou não do tratamento⁴³(B).

11. QUAL É A DURAÇÃO DO TRATAMENTO PALIATIVO?

Com os novos tratamentos para câncer de colón estadio IV, os pacientes apresentam sobrevida superior a dois anos e são tratados como pacientes crônicos. A oxaliplatina e o irinotecano estão implicados com os principais efeitos colaterais que limitam a qualidade de vida durante o tratamento. Muitos estudos verificaram que muitos pacientes interrompem o tratamento devido a diversas toxicidades, apesar da resposta tumoral. Mais de 50% dos pacientes descontinuavam o tratamento FOLFOX por outras razões que não era a progressão da doença⁴⁵(A).

Dois estudos europeus fase II abordaram algumas estratégias. O OPTIMOX 1, que comparou FOLFOX contínuo *versus* manutenção com 5FU+LV⁴⁶(A), e OPTIMOX 2, comparou manutenção da quimioterapia usando regime sem oxaliplatina *versus* intervalos sem quimioterapia⁴⁷(A).

O primeiro mostrou que houve ausência de neurotoxicidade com oxaliplatina intermitente, porém sem efeito aparente na sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou duração do controle da doença. O segundo mostrou que a manutenção da quimioterapia em relação à ausência da mesma resulta em uma tendência a prolongar a sobrevida livre de progressão (36 *versus* 29 semanas, $p=0,08$) e sobrevida global (6 *versus* 19 meses, $p=0,0549$)^{46,47}(A).

O estudo fase III NO16966, que descontinuou o bevacizumab e a oxaliplatina, sem manutenção da quimioterapia, foi associada

a redução da sobrevida livre de progressão (9,4 para 8 meses, $p=0,0023$)⁴⁸(A).

Já em relação ao irinotecano, não há trabalhos que demonstrem diferenças na toxicidade do tratamento entre terapia contínua *versus* intermitente.

Recomendação

Indica-se tratamento contínuo com quimioterapia paliativa, devendo-se apenas suspender oxaliplatina quando algum sinal de neuropatia, mantendo-se 5FU e leucovorim. Recomenda-se substituição por irinotecano quando progressão da doença. A suspensão da quimioterapia deve ser feita após progressão de doença ou baixa *performance status* (toxicidade)⁴⁵⁻⁴⁸(A).

12. QUAIS SÃO E QUAL É O PAPEL DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPIA PARA O CÂNCER DE CÓLON METASTÁTICO?

BEVACIZUMABE

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fazendo com que ocorra uma redução da quantidade de ligante circulante e, com isso, inibição da ativação do receptor.

O primeiro trabalho a avaliar o seu papel no câncer de colón foi um pequeno estudo fase II, com 104 pacientes, portadores de câncer colorretal metastático virgens de tratamento quimioterápico prévio para a doença metastática. Foram randomizados em 3 grupos: quimioterapia (5-fluorouracil 500 mg/m² + leucovorim 500 mg/m² - esquema

Roswell Park) associado ou não ao uso do bevacizumabe nas doses de 5mg/kg ou 10mg/kg a cada 2 semanas. Nos grupos tratados com o bevacizumabe, houve um aumento na taxa de resposta (17% IC95% - 7% a 34% x 40% IC95% - 24% a 58% x 24% IC95% - 12% a 43%, respectivamente), aumento no tempo mediano de progressão de doença (5,2 meses IC95% - 3,5 a 5,6 meses x 9 meses IC95% - 5,8 a 10,9 meses x 7,2 meses IC95% - 3,8 a 9,2 meses, respectivamente) e aumento na mediana de sobrevida (13,8 meses IC95% - 9,1 a 23 meses x 21,5 IC95% - 17,3 a indeterminado X 16,1 meses IC95% - 11 a 20,7 meses, respectivamente) assim como o aumento em efeitos adversos como trombose (com um caso fatal de tromboembolismo), hipertensão, proteinúria e epistaxe. Neste estudo, não foram utilizadas oxaliplatina ou irinotecano que são esquemas de quimioterapia de primeira linha para o câncer colorretal⁴⁹(A).

Posteriormente, um estudo fase III com 813 pacientes com câncer colorretal metastático avaliou o tratamento quimioterápico com o esquema IFL associado ao bevacizumabe (5 mg/kg a cada duas semanas) ou placebo. Houve um ganho na mediana de sobrevida (20,3 x 15,6 meses), na mediana de sobrevida livre de progressão (10,6 x 6,2 meses), aumento na taxa de resposta (44,8 x 34,8%) e na duração da resposta (10,4 x 7,1 meses) a favor do braço do bevacizumabe. Em relação à toxicidade, houve aumento na incidência de qualquer evento G3-4 na ordem de 10% no grupo do bevacizumabe (principalmente por um aumento na taxa de hipertensão G3); destaca-se o aumento dos casos de perfuração intestinal no grupo do bevacizumabe (seis casos, com um óbito). A taxa de pacientes que recebeu quimioterapia de

segunda linha com oxaliplatina foi similar nos dois grupos⁵⁰(A).

Neste estudo, inicialmente foram avaliados três grupos: 313 pacientes aleatorizados 1:1:1 (havia um 3º braço tratado com fluorouracil, leucovorin e bevacizumabe) avaliados quanto à segurança do esquema IFL + bevacizumabe. Após a primeira análise interina (após conclusão que o IFL+ B apresentava uma segurança aceitável), o grupo do 5FU+ LV+ B (110 pacientes) foi suspenso e desconsiderado na análise final. Além disso, o tempo de duração do tratamento foi diferente entre os braços: 27,6 semanas IFL + placebo contra 40,4 semanas IFL+ bevacizumabe⁵⁰(A).

Posteriormente, foi realizada uma análise conjunta de dois estudos fase II mais o 3º braço do estudo anteriormente citado (5FU+ LV+ B), totalizando 241 pacientes tratados com 5FU+ LV ou IFL x 249 pacientes com 5FU+ LV+ B. Houve um ganho na sobrevida mediana (17,9 x 14,6 meses, $p= 0,008$), na sobrevida livre de progressão (8,8 x 5,6 meses, $p< 0,0001$) e na taxa de resposta (34,1 x 24,5%, $p= 0,019$) no grupo que utilizou bevacizumabe⁵¹(A).

Um outro estudo avaliou a segurança da administração da oxaliplatina em combinação com três diferentes regimes de administração das fluoropirimidinas (mFOLFOX6, bFOL, CapeOX) com ou sem o bevacizumabe, em quimioterapia de primeira linha, para câncer colorretal metastático. Quando compararam os grupos que utilizaram o bevacizumabe com o grupo que não utilizou, observou-se um ganho na taxa de resposta global (41% IC 95% - 27 a 56, 20% IC95% - 10 a 34%, 27% IC 95% -

15 a 42 para cada esquema de oxaliplatina, respectivamente, *versus* 52% IC95% - 40 a 64, 39% IC 95% - 27 a 51, 47% IC95% - 34 a 58 para cada esquema de oxaliplatina com bevacizumabe, respectivamente), sobrevida global (19,2 meses IC95% - 14,2 a 24,9 meses; 17,9 meses IC 95% - 11,5 a 24,6 meses e 17,2 meses IC95% - 12,5 a 22,3 meses para os esquemas sem bevacizumabe *versus* 26,1 IC95% - 19 a não estabelecido; 20,4 IC 95% - 18,4 a 25,3 meses e 24,6 meses IC 95% - 21,4 a 31,6 para os esquemas com bevacizumabe, respectivamente). Considerando todos os pacientes tratados, a mediana de sobrevida global foi de 18,2 (sem o bevacizumabe) *versus* 23,7 (com bevacizumabe) meses (IC 95% - 21,3 a 26,8)⁵²(A).

Em estudo aleatorizado com 1401 pacientes para o tratamento de câncer colorretal metastático de primeira linha, em uma avaliação 2 x 2, que comparou XELOX x FOLFOX4 além da adição de bevacizumabe x placebo, houve aumento na mediana de sobrevida livre de progressão (9,4 x 8,0 meses, $p= 0,0023$) entre o grupo do bevacizumabe x placebo, respectivamente. A diferença na mediana de sobrevida global (21,3 meses x 19,9 meses, $p= 0,07$) não foi estatisticamente significante, assim como as taxas de resposta. Uma maior proporção de pacientes descontinuou o tratamento em decorrência de eventos adversos nos grupos com bevacizumabe (30% x 21%). Das quatro perfurações gastrointestinais no grupo tratado com bevacizumabe, uma foi fatal. Houve também aumento nos eventos tromboembólicos no grupo tratado com bevacizumabe. Neste estudo, o tempo de tratamento foi similar entre o grupo do bevacizumabe e o placebo (mediana de ± 6 meses)⁴⁸(A).

Um outro estudo avaliou a quimioterapia de segunda linha com oxaliplatina. Oitocentos e vinte e nove pacientes com câncer de cólon metastático previamente tratados com irinotecano + fluoropirimidina foram aleatorizados em 3 braços: FOLFOX4+ bevacizumabe (10mg/kg) *versus* FOLFOX4 *versus* bevacizumabe isolados. A sobrevida mediana foi de 12,9 x 10,8 x 10,2 meses, respectivamente. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 7,3 x 4,7 x 2,7 meses, respectivamente, $p< 0,0001$. Resposta global 22,7% x 8,6% x 3,3%, respectivamente, $p< 0,0001$. Houve maior taxa de eventos adversos G3-4 no grupo FOLFOX4 + bevacizumabe quando comparado com quimioterapia isolada (75% x 61%). Dentre estes eventos, destacaram-se: sangramento gastrointestinal e hipertensão. Nos braços tratados com bevacizumabe, ocorreram duas mortes por hemorragia no sistema nervoso central (uma em cada braço) e seis perfurações intestinais (sendo duas fatais). Deve ser considerada a diferença na duração mediana do tratamento, fato que pode ter influenciado o seu resultado: FOLFOX4+ bevacizumabe 10 ciclos, FOLFOX4 sete ciclos e bevacizumabe isolado quatro ciclo⁵³(A).

Toxicidade do Bevacizumabe

Destaca-se na toxicidade relacionada ao bevacizumabe: aumento da hipertensão grau 3, aumento da proteinúria, além de eventos com maior potencial de gravidade, como maior incidência de perfuração gastrointestinal e de eventos tromboticos arteriais (que incluem infarto agudo do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório)⁵⁴(A).

Assim, em relação ao bevacizumabe, temos tanto estudos que demonstraram ganho na

sobrevida global (por exemplo, IFL ± bevacizumabe 20 x 15 meses) quanto outros, inclusive com o uso de oxaliplatina, sem evidência de benefício. Uma observação que pode ser feita é que esta sobrevida de 20 meses já é relatada, atualmente, em estudos que não utilizaram anticorpos monoclonais. A toxicidade relacionada a esta droga não pode ser negligenciada, não raro estando associada a eventos adversos fatais.

CETUXIMABE

O cetuximabe é uma imunoglobulina G1 quimérica monoclonal que reconhece e se liga ao domínio extracelular do EGFR, inibindo a ativação deste receptor.

Baseado em resultados preliminares de estudos fase II, foi realizado um estudo fase II com 329 pacientes com câncer colônico que haviam progredido três meses após ou durante a quimioterapia baseada em irinotecano. Comparou-se a combinação de cetuximabe mais irinotecano *versus* cetuximabe isolado, sendo observada uma taxa de resposta de 22,9% *versus* 10,8%, respectivamente, $p=0,007$. O tempo para a progressão do tumor foi de 4,1 x 1,5 meses, respectivamente, $p<0,001$. Não houve diferença na sobrevida global (8,6 x 6,9 meses, $p=0,48$). A principal toxicidade relacionada ao cetuximabe observada foi o rash cutâneo⁵⁵(A).

Cetuximabe na Quimioterapia de primeira linha

Em um estudo, 1198 pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático foram aleatorizados para receber quimioterapia de

primeira linha com FOFIRI, com ou sem o cetuximabe. Houve ganho na sobrevida livre de progressão (*end point* primário) 8,9 x 8 meses, $p=0,048$. Não houve diferença na mediana de sobrevida global (19,9 x 18,6 meses com e sem cetuximabe, respectivamente, $p=0,31$). A taxa de resposta foi de 46,9 x 38,7% a favor do grupo do cetuximabe, $p=0,004$ ⁵⁶(A).

Em uma análise não planejada, de subgrupo, nos casos em que foi possível a análise da mutação do K-ras, observou-se maior taxa de resposta no grupo com o K-ras selvagem (*wild-type*) 61 x 37% quando tratado com o cetuximabe, $p=0,03$. Este aumento na taxa de resposta levou a um aumento da taxa de ressecção de metástases (ainda não definido se trouxe algum impacto na cura ou na sobrevida a longo prazo). A sobrevida livre de progressão na população com o K-ras selvagem foi de 9,9 *versus* 8,7 meses a favor do grupo que utilizou o cetuximabe. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global⁵⁶(A).

Ocorreu aumento na incidência de eventos adversos G3-4 no grupo do cetuximabe (79,3 x 61,0%), sendo principalmente diarreia, reações cutâneas e reações infusoriais⁵⁶(A).

Outro estudo avaliou o papel da associação do FOLFOX4 com o cetuximabe. Observou-se benefício na associação do cetuximabe, nos pacientes com o K-ras *wild type* (selvagem), tanto na taxa de resposta (61 x 37%, $p=0,011$) como na sobrevida livre de progressão na população de 7,7 *versus* 7,2 meses a favor do grupo que utilizou o cetuximabe, $p=0,016$. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global⁵⁷(A).

Cetuximabe na Quimioterapia de segunda linha

Em um estudo fase III, com 1.298 pacientes portadores de câncer colorretal que experimentaram falência do tratamento após a primeira linha com FOLFOX, estes foram aleatorizados para receber irinotecano associado ou não ao cetuximabe. Observou-se aumento na taxa de resposta (16 x 4%, $p < 0,0001$), na sobrevida livre de progressão (4 x 2,6 meses, $p < 0,0001$), na qualidade de vida e na toxicidade (principalmente rash, diarreia e hipomagnesemia) para a associação. Não houve ganho de sobrevida global (10,7 x 10,0 meses, $p = 0,71$)⁵⁸(A).

Quanto à adição do cetuximabe no tratamento, observa-se pequeno benefício na taxa de resposta e na sobrevida livre de progressão (principalmente no subgrupo do K-ras selvagem), sem, no entanto, ter sido observado ganho de sobrevida global. O uso deste anticorpo também se relaciona a aumento na toxicidade. Necessitamos aguardar estudos prospectivos aleatorizados, fase III, em pacientes com K-ras selvagem, com intuito de avaliar o ganho de sobrevida.

ESQUEMAS MISTOS

Associação de anticorpo - Capox + Bevacizumabe, com ou sem Cetuximabe

Um outro estudo avaliou o tratamento de primeira linha com capecitabina, oxaliplatina e bevacizumabe, com ou sem a associação do cetuximabe. No entanto, observou-se piora na sobrevida livre de progressão (10,7 grupo com capecitabina oxaliplatina e bevacizumabe *versus* 9,4 meses

com o mesmo esquema mais cetuximabe $p = 0,01$) e na qualidade de vida no grupo que associou os dois anticorpos⁵⁹(A).

Panitumumabe

Estudo que comparou a associação do Panitumumabe com quimioterapia mais bevacizumabe demonstrou aumento na toxicidade e piora na sobrevida livre de progressão nesta associação (10 meses para grupo com panitumumab *versus* 11,4 meses para grupo controle, OD 1,27 IC95% 1,06 a 1,52), mediana de sobrevida de 19,4 *versus* 24,5 meses, respectivamente⁶⁰(A).

Recomendação

Recomenda-se o uso de bevacizumabe associado a esquemas baseados em oxaliplatina para câncer de colon metastático⁵³(A). Também está indicada associação de cetuximabe ao FOLFOX e CAPOX ou FOLFIRI com Kras WT (selvagem)⁵⁶(A). A utilização destas drogas é recomendada pelo ganho na sobrevida livre de doença e taxa de resposta, ambos relacionados ao benefício na qualidade de vida, embora não alterem de forma significativa a sobrevida global, estejam associados a aumento dos eventos colaterais e alto custo.

13. HÁ INDICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM METÁSTASE HEPÁTICA?

Pacientes com possibilidade de ressecção imediata do tumor de cólon metastático para o fígado, manutenção de ressecção com margens negativas e manutenção de reserva hepática devem ser consideradas para cirurgia sem quimioterapia neoadjuvante⁶¹(A)⁶²(D). A possibilidade de quimioterapia neoadjuvante nestes

pacientes pode ser considerada, aproveitando-se da possibilidade, inclusive, de um teste de sensibilidade *in vivo* do esquema quimioterápico utilizado. A monitorização das lesões deve ser intensiva e sugere-se não estender o tratamento quimioterápico, devido à possibilidade de toxicidade hepática causada pela quimioterapia.

Nos casos de irressecabilidade das metástases, os pacientes devem ser submetidos a quimioterapia neoadjuvante, também chamada quimioterapia de conversão, que tem como objetivo tornar as lesões ressecáveis⁶³(D).

Recomendação

Nos pacientes com metástases hepáticas ressecáveis não há indicação de quimioterapia neoadjuvante. Nos casos de metástases irressecáveis está indicada a quimioterapia de conversão⁶¹(A).

14. QUAIS SÃO OS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS?

O melhor regime neoadjuvante não está bem estabelecido. Os esquemas mais recomendados são os que apresentam alta taxa de resposta, como FOLFOX e FOLFIRI. Em um estudo prospectivo que avaliou 1104 pacientes com metástases irressecáveis no fígado submetidos a quimioterapia com 5FU e oxaliplatina ou irinotecano, a sobrevida em 5 e 10 anos foi de 33-23% ($p=0,01$)⁶⁴(C). Com a adição de bevacizumabe ou cetuximabe, aumentou-se o potencial de pacientes elegíveis para ressecção, entretanto, sem alterar a sobrevida no grupo estudado⁶⁵(A)⁶⁶(C).

Recomendação

Os esquemas terapêuticos recomendados são o FOLFOX e FOLFIRI⁶⁴(C). Não há

benefício na sobrevida com adição de bevacizumabe ou cetuximabe⁶⁵(A).

15. QUAL É O MOMENTO DE OPERAR OS PACIENTES COM METÁSTASES HEPÁTICAS IRRESSECÁVEIS EM PROGRAMA DE QUIMIOTERAPIA?

A cirurgia deve ser realizada no momento em que os estudos radiológicos demonstrarem que as metástases são potencialmente ressecáveis (possibilidade de ressecção com margens negativas e de manter reserva hepática). As imagens devem ser realizadas frequentemente (a cada 6 semanas da quimioterapia). Entre 12-33% dos pacientes têm boa resposta à quimioterapia, permitindo ressecção completa (R0). A sobrevida varia de 30-35% com a ressecção *versus* 4-9% sem ressecção⁶⁷(A)⁶⁸(B)⁶⁹(C).

A taxa de resposta patológica completa após neoadjuvância é apenas 4-9%, e mesmo os pacientes que tiveram resposta radiológica completa contêm tumores viáveis (83%) e devem ser submetidos a ressecção cirúrgica. Caso seja factível, a extensão da ressecção deve incluir partes do fígado com resposta completa à imagem^{70,71}(B).

Recomendação

O procedimento cirúrgico está indicado no momento em que é demonstrado que as metástases hepáticas são potencialmente ressecáveis⁶⁷(A).

16. APÓS A RESSECÇÃO HEPÁTICA É RECOMENDADO TRATAMENTO ADJUVANTE?

Poucos estudos avaliaram o benefício da quimioterapia adjuvante pós ressecção hepática.

Os estudos FFCD e EORTIC utilizaram 5FU e leucovorin para estes pacientes. Em análise combinada, totalizando 278 pacientes, a sobrevida livre de progressão foi de 28 *versus* 19 meses, $p= 0,058$, e a sobrevida global de 62 *versus* 47 meses, sem significância estatística⁷²(A).

Quanto ao uso da oxaliplatina, um estudo analisou o uso perioperatório de FOLFOX4 (seis ciclos antes e seis após a cirurgia) em pacientes com metástase hepática previamente ressecável *versus* apenas tratamento cirúrgico. O aumento da taxa de sobrevida livre de progressão em três anos para pacientes aleatorizados foi de 7,3% para 35,4%, $p= 0,058$, para pacientes elegíveis o aumento foi de 8,1% para 36,2%, $p= 0,041$, e para paciente que se submeteram a apenas cirurgia foi de 9,2% a 42%, $p=$

0,025. Portanto, em pacientes elegíveis e ressecados há benefício de tratamento perioperatório com FOLFOX4⁷³(A).

O estudo analisando uso de FOLFIRI *versus* 5FU/leucovorim e ácido folínico (FUFA) verificou apenas tendência de aumento de sobrevida livre de progressão com o FOLFIRI de 24,7 em relação ao FUFA de 21,6 meses, $p= 0,4774$ (A). Porém, não foi utilizada a oxaliplatina, droga usada neste cenário.

Recomendação

É recomendado o tratamento “neo-adjuvante” para metástases hepáticas. É discutível a indicação de tratamento adjuvante isolado após ressecções de metástases hepáticas, sendo preconizado, por ausência de estudos e baseados na experiência clínica, o emprego por seis meses de quimioterapia baseada em oxaliplatina⁷³(A).

REFERÊNCIAS

1. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1420-5.
2. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979.
3. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham LD, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-87.
4. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf, L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
5. De Gramont A, Boni, C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:165s.
6. Gal R, Sadikov E, Sulkes J, Klein B, Koren R. Deleted in colorectal cancer protein expression as a possible predictor of response to adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1216-24.
7. Dotor E, Cuatrecasas M, Martinez-Iniesta, M, Navarro M, Vilardell F, Guinó E, et al. Tumor thymidylate synthase 1494del6 genotype as a prognostic factor in colorectal cancer patients receiving fluorouracil-based adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:1603-11.
8. Iacopetta B, Grieu F, Joseph D, Elsaleh H. A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 2001;85:827-30.
9. Westra JL, Schaapveld M, Hollema H, Boer JP, Kraak MMJ, Jong DH, et al. Determination of TP53 Mutation Is More Relevant Than Microsatellite Instability Status for the Prediction of Disease-Free Survival in Adjuvant-Treated Stage III Colon Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5635-43.
10. Barrier A, Boelle PY, Roser F, Gregg J, Tse C, Brault D, et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006;24:4685-91.
11. Wang Y, Jatkoa T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1564-71.

12. Eschrich S, Yang I, Bloom G, Boulware D, Cantor A, Coppola D, et al. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:3526-35.
13. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126:394-401.
14. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy *versus* observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-9.
15. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-806.
16. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22:3395-407.
17. Benson AB, Schrag 3rd D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-19.
18. Carrato A, Kohne C, Bedenne L, Popov I, Bouche O, Gaspar E, et al. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:161.
19. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8.
20. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris III H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696.
21. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-64.
22. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC. *Trial J Clin Oncol* 2009;27:1-8.
23. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus

- fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-204.
24. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-61.
25. Goldberg R, Tabah-Fisch i, Bleiberg H, Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Administered Bimonthly in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 24:4085-91.
26. Martenson Jr JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004;22:3277-83.
27. Glimelius B, Pahlman L, Graf W, Tveit K, Adami HO, Iasarett V, et al. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
28. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752-5.
29. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008;26:183-9.
30. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-52.
31. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential *versus* combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
32. Tournigand, C, Andre, T, Achille, E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
33. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041.

34. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
35. Colucci, G, Gebbia, V, Paoletti, G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI *versus* FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-75.
36. Goldberg, R, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. Modified FOLFOX 6 widely used but not published. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
37. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin: a randomized comparison in metastatic colorectal cancer—A final report of the AIO colorectal study group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-23.
38. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin *versus* continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the spanish cooperative group for the treatment of digestive tumors trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4224-30.
39. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine and oxaliplatin vs infusion 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:170s.
40. Rothenberg ML, Navarro M, Butts C, Bang Y, Cox JV, Goel R, et al. Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:171s.
41. Massuti B, Gómez A, Sastre J, Tabernero JM, Chaves M, Carrato A, et al. Randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (XELOX) *versus* oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (FUFOX) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2006;24(18S):165s.
42. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell, E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
43. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, McGovern, Fuchs CS. Relationship of

- baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1439-46.
44. Green E, Sargent DJ, Goldberg RM, Grothey A. Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741 (abstract). Data presented at the 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Hollywood, Florida, January 28, 2005.
45. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-52.
46. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesh M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
47. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennaïma M, et al. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:166s.
48. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Finger A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.
49. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
50. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335.
51. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-12.
52. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-9.
53. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR.

- Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
54. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.
55. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
56. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chien CC, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
57. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Braud AP, Donea S, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
58. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithaner W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
59. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72.
60. Hecht J R, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 27:672-80.
61. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery *versus* surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
62. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51.
63. Petrelli, NJ. Plenary program discussion. 43rd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois, June 4, 2007.
64. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-57.

65. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab plus XELOX as neoadjuvant chemotherapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18 suppl):179s.
66. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4593-602.
67. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243.
68. Taieb J, Artru P, Paye F, Louvet C, Perez N, André T, et al. Intensive Systemic Chemotherapy Combined With Surgery for Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005;23:502.
69. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allefrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:58.
70. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5344.
71. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26:1635.
72. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:4906-11.
73. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery *versus* surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
74. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. Randomized phase III trial comparing infused 5-fluorouracil/folinic acid (FUFA) *versus* FUFA+ irinotecan (FOLFIRI) as adjuvant treatment after complete resection of liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) (CPT-GMA-301) (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:1009s.