Câncer de Reto: Tratamento Quimioterápico

Autoria: Sociedade Brasileira de Cancerologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Fernandes Jr AS, Lima AAPR, Lima EM, Horta HL, Coutinho LFP, Neuenschwamde LC, 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:
Revisão da literatura.

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 estadios do câncer de cólon.

CONFLITO DE INTERESSE:
Nenhum conflito de interesse declarado.

Introdução

O câncer de reto acomete aproximadamente 41 mil pacientes nos Estados Unidos (EUA) por ano. A cirurgia é a principal arma na terapia curativa. A taxa de sobrevida em 5 anos para estadios I, II e III é de aproximadamente 80-90%, 50-60% e 30-40%, respectivamente.

O fator de risco mais importante é a história familiar de câncer de cólon e reto e predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino (como as poliposes adenomatosas), além de uma dieta com base em gorduras animais, baixa ingesta de frutas, vegetais e cereais, assim como consumo excessivo de álcool e tabagismo. A prática de atividade física regular está associada a um baixo risco de desenvolvimento do câncer de cólon e reto. A idade também é considerada um fator de risco, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade aumentam com o avançar da idade.

A detecção precoce de pólipos adenomatosos colorretais (precursores do câncer de cólon e reto) e de cânceres localizados é possível pela pesquisa de sangue oculto nas fezes e por meio de métodos endoscópicos. Mesmo em países com recursos abundantes, como os EUA, têm se encontrado dificuldades na realização de avaliação diagnóstica por exames endoscópicos em pacientes com presença de sangue oculto nas fezes, impossibilitando a implantação de rastreamento populacional.

O estadiamento baseia-se no exame físico, radiografia do tórax, colonoscopia, tomografias abdome e pelve, CEA (antígeno carcino-embrionário). A ressonância magnética (RM) de pelve é o melhor exame para identificar a invasão do mesorreto (estudo Mercury). A ultrassonografia (US) endorretal tem os melhores índices de sensibilidade e especificidade para a avaliação da extensão do tumor (T). A tomografia computadorizada (TC), a RM e o US têm sensibilidade e especificidade similares para a detecção do status linfonodal.

Os sistemas de estadiamento utilizados para definir extensão da doença ao diagnóstico são a classificação de Dukes e TNM.

T0 – sem evidência tumor
Tis – tumor *in situ*
T1 – invade submucosa
T2 – invade muscular própria
T3 – invade a subserosa
T4 – invade outros órgãos ou estruturas e/ou perfura peritôneo visceral
Nx – linfonodos regional, não pode ser acessado
N0 – sem linfonodos
N1 – 1-3 linfonodos
N2 – maior ou igual 4 linfonodos
Mx – sem pesquisa de metástases à distância
M1 – metástases à distância
M0 – sem metástases à distância

TNM				DUKES
ESTADIO 0	Tis	N0	M0	
ESTADIO I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	A
ESTADIO IIA	T3	N0	M0	B
ESTADIO IIB	T4	NO	M0	
ESTADIO IIIA	T1-2	N1	M0	C
ESTADIO IIIB	T3-4	N1	M0	
ESTADIO IIIC	Qualquer T	N2	M0	
ESTADIO IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	

O seguimento dos pacientes submetidos a tratamentos curativos ainda é motivo de muito debate. Há seis estudos aleatorizados que compararam a utilização de estratégias intensivas ou de rotina para o seguimento destes pacientes. Cinco estudos não mostraram benefícios com a estratégia intensiva. Entretanto, há falhas importantes nos desenhos destes estudos, inclusive com a inclusão de pacientes com estadio I em quatro deles. Três meta-análises evidenciaram modestos ganhos de sobrevida com o seguimento mais intensivo.

As recomendações da ASCO e do NCCN possuem diferenças sutis, mas ambas incorporando estratégias mais intensivas desde 2005. Geralmente recomenda-se o exame físico (a cada 3 meses, nos primeiros 2 anos e cada 6 meses após, até 5 anos), dosagem de CEA (a cada 3 meses, nos primeiros 2 anos e cada 6 meses após, até 5 anos), TC de tórax e abdome anualmente nos primeiros 3 anos, caso o paciente tenha indicação de tratamento curativo de resgate (NCCN recomenda também TC de pelve anual, enquanto a ASCO recomenda este exame apenas nos casos de tumores de reto).

1. Qual é o tratamento de escolha para câncer de reto estadios clínicos 0 e I ?

O tratamento cirúrgico é o padrão ouro para pacientes nos estadios clínicos 0 e I, não havendo indicação de quimioterapia neoadjuvante. Estudo retrospectivo avaliou 1114 com tumores pT1-pT2, tratados exclusivamente com cirurgia convencional ou ressecção local, seguidos por 8 anos e verifica-se a recorrência local de 14,4% para ressecção local e 9,5% para ressecção convencional. Houve menor morbidade cirúrgica para ressecção local (4,4 *versus* 12,7%, $p < 0,001$)[1](C).

A radioterapia neoadjuvante exclusiva em tumores pT2 baixo pode aumentar a ressecabilidade, com preservação de esfíncter anal.

Os índices de resposta completa foram de 15% e os de preservação de esfíncter, de 78%[1](C).

Avaliando-se pacientes com tumores de reto médio ou distal, menores que 4 cm e ocupando menos de 40% da circuferência, submetidos a ressecção com preservação esficteriana, não se observa benefício no tratamento adjuvante com 5-fluouracil ou radioterapia. Em seguimento mínimo de 5 anos, observa-se taxa de recorrência local de 4% para T1 e de 16% para T2[2](A).

Recomendação

O tratamento cirúrgico associado ou não a radioterapia está indicado nos estadios 0 e I, não sendo preconizada a quimioterapia neoadjuvante.

2. Há indicação de tratamento neoadjuvante para estadios II e III?

Nos estadios II e III, está indicado o tratamento neoadjuvante para pacientes com adenocarcinoma de reto. Para pacientes estadio II baixo risco (cT3N0), uma análise retrospectiva de 188 pacientes T3N0 diagnosticados com US endorretal e RNM revelou que 22% deles apresentavam linfonodos positivos na peça cirúrgica após tratamento combinado e 18% foram realmente supertratados[3](B). Entretanto, o tratamento neoadjuvante é utilizado para os pacientes estadio II cT3N0, já que não há como selecionar pacientes candidatos a cirurgia isolada apenas com o estadiamento clínico.

Recomendação

Está indicado tratamento neoadjuvante para os estadios II e III.

3. Qual é o papel da radioterapia neoadjuvante isolada para estadios II e III?

O papel da radioterapia neoadjuvante foi comparada com o tratamento cirúrgico exclusivo e com várias doses de radiação.

Em pacientes que receberam baixas doses de radioterapia neoadjuvante, não houve aumento de controle local ou sobrevida comparada com somente tratamento cirúrgico[4](A). Com o uso de moderada dose de radioterapia (35Gy em 15 dias), a taxa de falha local em 5 anos é menor no grupo com radioterapia (30 *versus* 15%, p = 0,003), porem não há melhora da sobrevida global (59,1 *versus* 69,1%, p = 0,08)[5](A). A alta dose de radioterapia também foi avaliada na neoadjuvância com ou sem boost. Houve aumento da taxa de resposta (24 *versus* 2%) e aumento da preservação esfíncter no grupo com boost (76% *versus* 44%, p = 0,004). Não houve diferença de morbidade, recorrência local e sobrevida em 2 anos[6](A).

Recomendação

Não está indicada a radioterapia isolada, considerando que não há aumento da sobrevida e redução da recorrência local.

4. Qual é o melhor tratamento adjuvante: pré-operatório ou pós-operatório?

Estudo com 823 pacientes com câncer retal T3–4 ou N positivo avaliou radioterapia 50,4Gy combinada com 5-fluorouracil (1000 mg/m^2/dia EVIC) por 5 dias, na primeira e na quinta semana de radioterapia, no pré ou no pós-operatório. O tratamento pré-operatório

resultou em uma redução da recidiva local (6% *versus* 13%, p = 0,006), maior taxa de preservação de esfíncter anal (39% *versus* 19%, p = 0,004), mas não havendo diferença na sobrevida entre os grupos (76 *versus* 74%, p = 0,8)[7](A).

No entanto, a quimiorradioterapia pós-operatória também é empregada, comumente chamada como esquema "sanduíche", ou seja, quimioterapia baseada em 5-Fluorouracil administrada depois da quimiorradioterapia[8](A). Poucos estudos avaliaram o efeito da quimioterapia adjuvante após tratamento com quimiorradioterapia neoadjuvante e cirurgia. O estudo EORTC 22.921 não mostrou benefício na taxa de recorrência local com 5-Fluorouracil adjuvante após quimiorradioterapia e cirurgia (OD 0,87; IC 95%: 0,72-1,04, p = 0,13) e a sobrevida livre de doença foi similar entre os grupos[9](A).

Estudo NSABP R-03 mostra benefício estatístico de sobrevida livre de recorrência e tendência de ganho de sobrevida global para o grupo com tratamento pré-operatório (74,5% X 65,6%, p = 0,065). O estudo teve um recrutamento insatisfatório (267 pacientes de 900 planejados) sem força de evidência para se afirmar em ganho de sobrevida global com a estratégia pré-operatória[10](A).

Recomendação

Indica-se o emprego da neoadjuvância no tratamento do câncer de reto para pacientes T3-T4 ou N positivo. Esta estratégia possibilita maior taxa de preservação do esfíncter anal e menores taxas de recorrência local.

5. Qual é o tratamento padrão neoadjuvante para cancer retal estadio II e III?

Atualmente, a quimiorradioterapia é o tratamento padrão neoadjuvante para tumores estadios clínicos II e III. Em estudo com 762 pacientes (adenocarcinoma de reto localmente avançado T3/T4), foram randomizados em 2 grupos (radioterapia isolada com 45Gys *versus* quimiorradioterapia com 5 fluorouracil 350 mg/m^2/dia e leucovorim 20 mg/m^2/dia por 5 dias durante a primeira e quinta semana da radioterapia). A terapia combinada apresentou maior taxa de resposta completa (11,4% *versus* 3,6%, p = 0,0001), menor recorrência local (8,1% *versus* 16,5%, p = 0,004), porém sem diferença na sobrevida global (67,9% *versus* 67,4%, p = 0,684)[11](A).

O estudo EORTC 22921 avaliou a quimiorradioterapia *versus* radioterapia isolada neoadjuvante e a quimioterapia adjuvante pós-operatória. Após quimiorradioterapia neoadjuvante, nota-se benefício na redução do tamanho (p = 0,001), estadios pT e pN menos avançados (p = 0,001), menor número de linfonodos examinados (p = 0,046) e menor taxa de invasão linfovascular (p = 0,008)[9](A).

A combinação quimiorradioterapia é superior a radioterapia ou quimioterapia exclusiva. Isto foi verificado no estudo fase III que constatou que a quimiorradioterapia apresenta melhor controle local (82% *versus* 67%, p = 0,03), tempo para falha do tratamento (63% *versus* 44%, p = 0,003), assim como na sobrevida câncer específico (72% *versus* 55%, p = 0,02), não sendo verificado benefício na sobrevida global (66% *versus* 53%, p = 0,09)[12](A).

Recomendação

Está indicado o tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia em pacientes com adenocarcinoma de reto. A adição da quimioterapia proporciona melhores taxas de controle local.

6. Quais são os esquemas terapêuticos utilizados no tratamento neoadjuvante para estadios II-III?

As doses da radioterapia e as técnicas são similares nos diversos estudos, entretanto para os quimioterápicos há maior variabilidade. Alguns dados retrospectivos sugerem que o uso do 5-Fluorouracil infusional é melhor do que em *bolus*, pois aumenta a taxa de resposta patológica completa nos pacientes com câncer de reto localmente avançado[13](A).

Os esquemas são baseados nas fluoropirimidinas (5-fluorouracil ou capecitabina). Inúmeros estudos fase I/II têm demonstrado que quimiorradioterapia com capecitabina é bem tolerada, com moderada toxicidade em paciente com estadio II e III do câncer retal, e que produz efeito similar à infusão de 5-Fluorouracil e radioterapia[14](A)[15](D). O estudo NSABP-04, que se encontra em andamento, compara o 5-Fluorouracil *versus* capecitabina como radiossensibilizante na neoadjuvância para câncer retal.

O uso de FOLFOX ou capecitabina, antes ou após tratamento cirúrgico, é uma extrapolação dos dados validados para cólon[16,17](A). Estudo preliminar fase I com oxaliplatina e 5-Fluorouracil e Leucovorim parecem apresentar benefício na redução no estadiamento, mas são necessários estudos fase III para estabelecer esta conduta[18](B). Em um estudo mais recente, 25 pacientes com adenocarcinoma de reto médio ou baixo recorrente ou localmente avançada receberam oxaliplatina 60mg/m^2 semanalmente por 6 semanas e 5-Fluorouracil (200-225mg/m^2) associados a radioterapia (50,4Gy). Houve 28% de resposta patológica completa e 50% dos tumores residuais não eram transmurais e linfonodos negativos[19](A). Estudo fase II ECOG 3201 investiga efeito da adição da oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI) ao 5FU e Leucovorim na quimioterapia adjuvante para estadios II e III de câncer retal após quimiorradioterapia pré ou pós-operatória. Relatos iniciais indicam que o FOLFOX pode ser seguro nestes pacientes[20](D).

O uso do XELOX (capecitabina 1650mg/m^2 por dia do D1 ao D14 e D22 ao D35 associado a oxaliplatina 50 mg/m^2 nos dias 1, 8 , 22 e 29) concomitante à radioterapia (50,4Gy em 28 frações) foi avaliado em um estudo com 77 pacientes com T3/T4 ou linfonodos positivos. Apresentou resposta patológica completa em 24% (IC 95%, 14% a 36%)[21](B). Em um estudo fase II foi avaliado XELOX (capecitabina 1.650 mg/m^2 nos dias 1 a 14 e 22 a 35, e a oxaliplatina foi administrada 50 mg/m^2 nos dias 1, 8, 22 e 29. Após a cirurgia, o paciente recebeu 4 ciclos de XELOX adjuvante (capecitabina 1.000 mg/m^2, nos dias 1 a 14, e oxaliplatina 130 mg/m^2, no D1). Houve resposta patológica completa em 16% dos pacientes, regressão do tumor em mais de 50% e ressecção completa em 95% dos pacientes, com preservação de esfíncter em 77%[22](B).

Quanto ao uso do irinotecano, um estudo multiinstitucionalisado RTOG com 106 pacientes com câncer retal T3/T4 utilizou Fluorouracil (225 mg/m^2/dia, por 7 dias) concomitante a radioterapia hiperfracionada (55,2 a 60 Gy) ou Fluorouracil infusional (225 mg/dia, 5 dias por semana) associado ao irinotecano (50 mg/m^2 uma vez por semana por 4 semanas) e concomitante à radioterapia fracionada. A resposta patológica completa foi similar em ambos os braços do estudo(28%)[23](A).

Recomendação

Recomenda-se o uso de radioterapia associada ao uso de Fluorouracil e Leucovorin (esquema em *bolus* ou infusional, preferencialmente).

7. Qual é o papel da quimioterapia e seus esquemas terapêuticos após o tratamento neoaduvante e da cirurgia nos pacientes estadios II e III do câncer de reto?

No pós-operatório, é preferível o uso de 5-Fluorouracil de forma infusional do que em *bolus*, associado a radioterapia pélvica. Esta forma foi associada a menor taxa de recaída ($p = 0,01$) e melhor sobrevida global ($p = 0,005$)[24](A)[8](A). Entretanto, estudo fase III, com seguimento de 5,7 anos, comparou uso de 5-Fluorouracil infusional *versus bolus* concomitante à radioterapia pós-operatória, demonstrando resultados similares quanto a sobrevida global ($p = 0,17$), sobrevida livre de doença ($p = 0,25$), porém com maior toxicidade hematológica[8](A).

Como citado anteriormente, o estudo EORTC 22921 analisou também em uma segunda randomização pós-operatória com 4 ciclos de 5-Fluorouracil e leucovorin *versus* sem tratamento pós-operatório. Houve tendência que favorece a quimioterapia adjuvante quanto a sobrevida livre de progressão (58% *versus* 52%, $p = 0,15$) e sobrevida global (67% *versus* 63%, $p = 0,12$)[9](A).

Análise exploratória não planejada, realizada após o estudo, mostrou ganho de sobrevida global nos pacientes que haviam conseguido um *"downstaging"* eficaz (para T0-2) com o tratamento concomitante pré-operatório e receberam a quimioterapia adjuvante em relação aos pacientes com *"downstaging"* para T3-4 e que também receberam quimioterapia adjuvante.

Com dados deste estudo EORTC, realizou-se análise comparando em quatro braços com 1.011 pacientes com T3Nq ou T4No. Avaliou-se 45Gy pré-operatória combinada ou não a 5-fluorouracil 350 mg/m^2/dia mais leucovorin 20 mg/m^2/dia em *bolus* por 5 dias, na primeira e quinta semanas de radioterapia, seguido pelo mesmo regime de quimioterapia por 4 ciclos no pós-operatório ou observação. Não houve diferença de sobrevida global nos quatro braços, independente da quimioterapia combinada ou não ($p = 0,43$) ou adjuvante ($p = 0,50$). Porém, houve maior redução tumoral ($p < 0,001$) e redução do estadiamento ($p < 0,001$) quando comparado à radioterapia exclusiva[25](A).

Estudos em andamento (Chronicle – pacientes randomizados para capecitabina e oxaliplatina pós-cirurgia e Gercor – fluoracil e

leucovorin com ou sem irinotecano no pós-operatório) têm por objetivo esclarecer esta questão. Inclusive, com o resultado destes estudos, poderemos definir qual o melhor esquema quimioterápico a ser usado no pós-operatório.

Recomendação

Considerando a melhor taxa recorrência local, o uso de quimioterapia com fluorouracil e leucovorin após o tratamento neoadjuvante e cirúrgico pode ser considerado. Recomenda-se o uso de radioterapia associada ao uso de fluorouracil e leucovorin.

8. Podemos privar o paciente da morbidade do tratamento cirúrgico?

Diversos estudos têm mostrado taxas de resposta patológica completa com quimiorradioterapia que podem alcançar até 25% dos pacientes. Alguns autores questionam a possibilidade de usar o tratamento radio e quimioterápicos exclusivos como tratamento definitivo, poupando o paciente da morbidade operatória.

De forma retrospectiva, 265 pacientes (20% eram cT2N0) tratados com radioterapia e quimioterapia com fluoracil e leucovorin foram reavaliados clinicamente com TC associada ou não a ultrassonografia endorretal (não foi realizada RM), após 8 semanas do tratamento. Pacientes com resposta clínica incompleta foram submetidos à ressecção e pacientes com resposta completa foram observados[26](C). No grupo da observação, após média de seguimento de 57 meses, foram vistas taxas de sobrevida câncer específicas e sobrevida global de 92% e 100%, respectivamente. A taxa de recorrência local foi de 7%[27](C).

Devido à natureza retrospectiva dos dados e à grande parcela de pacientes estadio clínico I na amostra, não podemos concluir pelo tratamento conservador como melhor estratégia para estes pacientes.

Para pacientes inoperáveis (morbidades que contraindiquem a cirurgia), o tratamento conservador deve ser considerado nos estadios iniciais.

Recomendação

Cirurgia é modalidade fundamental da abordagem do câncer de reto inicial.

9. Quando da apresentação inicial do tumor com doença avançada, devemos indicar a abordagem cirúrgica do tumor primário?

Não há estudos prospectivos que abordem esta frequente dúvida da prática clínica.

Quando, inicialmente, além da doença metastática, o paciente apresenta sintomas relacionados ao tumor primário (sangramento, obstrução ou perfuração), consensualmente indica-se a cirurgia.

Com o paciente assintomático e uma doença metastática potencialmente ressecável, a decisão é mais difícil. Usualmente têm-se indicado o início da quimioterapia e radioterapia, buscando-se alcançar uma resposta tumoral que possibilite uma cirurgia de menor porte, avaliando-se concomitantemente a sensibilidade do tumor ao tratamento sistêmico[26](C)[28](B).

Para os pacientes com doença metastática sabidamente irressecável, não há consenso. As chances de complicação do tumor primário são baixas.

Recomendação

Não há evidência para se apontar uma diretriz única. Recomendamos a análise individual dos casos, considerando-se a presença de sintomas e a possibilidade de metastatectomia como fatores fundamentais para a tomada desta decisão.

10. Como conduzir o paciente no estadio IV?

A maior parte dos pacientes com câncer de reto metastático não pode ser curada e, desta forma, o tratamento paliativo com quimioterapia pode ser iniciado. A média de sobrevida de um paciente que não recebe a quimioterapia paliativa é de aproximadamente cinco a seis meses (p = 0,006). Com a quimioterapia há um aumento na sobrevida media e sobrevida livre de progressão. Estes benefícios são mais pronunciados com os regimes contendo oxaliplatina e irinotecano combinados com 5FU[29,30](A).

Recomendação

Recomenda-se a quimioterapia paliativa exclusiva para pacientes com estadio IV.

11. Qual é a melhor maneira de se utilizar a quimioterapia paliativa (estadio IV): agentes isolados de forma sequencial ou combinados?

A quimioterapia tem por princípio aumentar a sobrevida associada a qualidade de vida por meio da estabilização da doença[28](B)[29](A). A quimioterapia paliativa foi abordada em 2 estudos: FOCUS e CAIRO. Em ambos estudos, 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), porém quando se analisou a sobrevida livre de progressão, verificou-se que foi maior para terapia combinada. Assim, para pacientes com câncer de colorretal metastático irressecável, 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)[30,31](A). Este modelo de tratamento foi proposto pelo estudo Tournigand, que demonstrou a maior sobrevida média, de 21 meses, com a terapia combinada[32](A).

Recomendação

Está indicada a quimioterapia combinada, podendo ser utilizados os esquemas FOLFOX, FOLFIRI ou XELOX, com benefício na sobrevida.

12. Quais são as drogas utilizadas na quimioterapia paliativa?

A fluoropirimidinas, irinotecano e oxaliplatina são os 3 quimioterápicos ativos para câncer de colorretal metastático. O estudo fase III verificou que pacientes expostos às 3 classes de drogas durante o tratamento têm maior média de sobrevida. Os esquemas considerados como primeira linha são baseados nos esquemas FOLFOX e FOLFIRI, que usam oxaliplatina e irinotecano, respectivamente[32-35](A). Um estudo fase III com 220 pacientes comparou

FOLFOX6 *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 randomizados para FOLFOX4 *versus* FOLFIRI, confirmou estes dados[31,36](A).

O FOLFOX4 consiste em oxaliplatina 85 mg/m^2 no D1, leucovorim 200 mg/m^2 em 2 horas no D1, 5-FU 400 mg/m^2 em *bolus*, seguido de 600 mg/m^2 por 22 horas, a cada 2 semanas[37](A).

O FOLFOX6 consiste em oxaliplatina 85 mg/m^2 em 2 horas no D1, leucovorim 400 mg/m^2 por 2 horas também no D1, e 5FU 400 mg/m^2 em *bolus*, seguido do 5FU 2.400-3.000 mg/m^2 por 46 horas a cada 2 semanas, em combinação com bevacizumabe 5 mg/kg em 10 minutos no D1, cada 2 semanas[31](A).

O esquema FOLFIRI consiste no irinotecano 180 mg/m^2, em 90 minutos, seguido de leucovorim 400 mg/m^2 em duas horas com irinotecano, seguido por 5FU 400 mg/m^2 em *bolus*, seguido por 5 FU 2400 mg/m^2 por 46 horas, a cada 2 semanas[31](A).

Quanto ao uso da capecitabina, sua associação com oxaliplatina (XELOX ou CAPOX) foi estudada e vários estudos fase III conduzidos, comparando XELOX e FOLFOX como primeira e segunda linhas de tratamento para câncer de colorretal metastático. Nenhum dos estudos demonstrou inferioridade entre as drogas quanto a taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global[29,38-42](A).

O XELOX consiste em capecitabina 1.000 mg/m^2 por 2x dia por 14 dias, a cada 21 dias, associada a oxaliplatina 130 mg/m^2 no D1 a cada 21 dias. Sua associação com irinotecano (XELIRI) foi avaliada no estudo fase III BICC-C, porém devido às toxicidades importantes, não é rotineiramente recomendado[43](A).

Recomendação

Recomenda-se o uso de esquemas baseado em fluoropirimidinas associadas ao irinotecano ou oxaliplatina.

13. Quais são as toxicidades destes esquemas terapêuticos?

Para o esquema 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, em decorrência de sua metabolização hepática[44](B).

A oxaliplatina é dose limitante e tem efeito cumulativo, causa predominantemente neuropatia. Isto ocorre com dose cumulativa maior que 680 mg/m^2 [45](A).

Recomendação

A indicação de cada esquema terapêutico, considerando a sua toxicidade, deve ser individualizada, baseando-se nos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes.

14. Qual é a duração do tratamento paliativo?

Com os novos tratamentos para câncer de colorretal estadio IV, os pacientes apresentam sobrevida superior a 2 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 pacientes interrompem o tratamento devido a toxicidades, apesar da resposta tumoral.

Mais de 50% pacientes descontinuavam o tratamento FOLFOX por outras razões que não a progressão da doença[46](A).

Dois estudos fase II abordaram algumas estratégias, como OPTIMOX 1 que comparou FOLFOX contínuo *versus* manutenção com 5FU+LV[47](A), e OPTIMOX 2, que comparou manutenção da quimioterapia usando regime sem oxaliplatina *versus* intervalos sem quimioterapia[48](A).

O primeiro estudo 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 demonstrou que a manutenção da quimioterapia em relação à ausência da mesma resulta em uma tendência a prolongar a sobrevida livre de progressão (36 vs. 29 semanas, p=0,08) e sobrevida global (6 vs. 19 meses, p=0,0549), sem demonstrar benefício na redução da toxicidade[48](A).

O estudo fase III NO16966, que descontinuou do bevacizumabe e oxaliplatina, sem manutenção da quimioterapia, foi associado a redução da sobrevida livre de progressão (9,4 para 8 meses, p=0,0023)[49](A).

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

Recomendação

O emprego da quimioterapia intermitente não reduz a toxicidade importante das drogas e determinada perda de sobrevida global e livre de doença.

15. Qual é o papel dos anticorpos monoclonais na terapia para o câncer de reto metastático?

Bevacizumabe

O bevacizumabe 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 estudo a avaliar o seu papel no câncer de cólon 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 grupo: Quimioterapia (5-fluorouracil 500 mg/m^2 + leucovorim 500 mg/m2 – esquema Roswell Park) associado ou não ao uso do bevacizumabe nas doses de 5 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 2 semanas. Nos grupos tratados com o bevacizumabe, houve aumento na taxa de resposta [17% - IC 95%, 7% a 34% x 40% (p=0,02), x 24% (p=0,43), respectivamente)], aumento no tempo mediano de progressão de doença [5,2 (95% - IC 3,5 a 5,6 meses) x 9,0 meses (95% - IC, 5,8 a 10,9 meses, respecti-

vamente)] x 7,2 meses (95% IC 3,8 a 9,2 meses) e aumento na mediana de sobrevida [13,8 95% - IC 9,1 a 23,0 meses) x 21,5 (95% - IC 17,3 a indeterminado) x 16,1 meses (95% - IC 11,0 a 20,7 meses), respectivamente] assim como aumento em efeitos adversos como trombose (com um caso fatal de tromboembolismo), hipertensão, proteinúria e epistaxe. Uma crítica a este estudo é a não uitilização da oxaliplatina ou irinotecano nos esquemas de quimioterapia de primeira linha para o câncer colorretal[50](A).

Posteriormente, um estudo fase III com 813 pacientes com câncer colorretal metastático avaliou o tratamento quimioterápico com o esquema IFL (irinotecano, fluorouracil e leucovorim) associado ao bevacizumabe (5 mg/kg a cada 2 semanas) ou placebo. Houve um ganho na mediana de sobrevida (20,3 x 15,6 meses, p< 0,001), na mediana de sobrevida livre de progressão (10,6 x 6,2 meses, p< 0,001), aumento na taxa de resposta (44,8 x 34,8%, p= 0,004) e na duração da resposta (10,4 x 7,1 meses, p=0,001) 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 (6 casos com 1 óbito). A taxa de pacientes que recebeu quimioterapia de segunda linha com oxaliplatina foi similar nos 2 grupos[51](A).

Em estudo avaliando 313 pacientes aleatorizados 1:1:1 e um braço tratado com fluorouracil, leucovorin e bevacizumabe, foi avaliada a 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 + bevacizumabe[51](A).

Realizou-se análise conjunta de 2 estudos fase II com o 3º braço do estudo anteriormente citado (5FU+LV+B), totalizando 241 pacientes tratados com 5FU+LV ou IFL x 249 pacientes 5FU+LV+B. Observa-se 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 bevacizumabe[52](A).

Estudo avaliou a segurança da administração da oxaliplatina em combinação com 3 diferentes regimes de administração das fluoropirimidinas (FOLFOX6, bFOL, CapeOX), com ou sem o bevacizumabe, em quimioterapia de primeira linha, para câncer colorretal metastático. Quando se comparou os grupos que utilizaram o bevacizumabe com o grupo que não utilizou, observou-se ganho na taxa de resposta global [41% (IC 95% - 27 a 56; 20% (IC 95% - 10 a 34); 27% (IC 95% - 15 a 42)] para cada esquema de oxaliplatina, respectivamente, *versus* 52% (IC 95% - 40 a 64); 39% (IC 95% - 27 a 51); 47% (IC 95% - 34 a 58), para cada esquema de oxaliplatina com bevacizumabe, respectivamente, tempo para progressão de doença e sobrevida global (19,2 (IC 95% - 14,2 a 24,9); 17,9 (IC 95% - 11,5 a 24,6) e 17,2 (IC 95% - 12,5 a 22,3) meses para os esquemas sem bevacizumabe *versus* 26,1 (IC 95% - 18,0 a NE); 20,4 (IC 95% - 18,4 a 25,3) 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 foi de 18,2 (sem o bevacizumabe) *versus* 23,7 (com bevacizumabe) meses. No entanto, como este estudo não havia sido desenhado para comparar as coortes que usaram ou não o bevacizumabe, não foi realizada uma análise estatística para a sobrevida[53](A).

Em estudo aleatorizado com 1.401 pacientes para o tratamento de câncer colorretal metastático de primeira linha, em uma avaliação 2 x 2, comparou-se 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)[54](A).

Um outro estudo avaliou a quimioterapia de segunda linha com oxaliplatina; 829 pacientes com câncer de cólon metastático previamente tratados com irinotecano + fluoropirimidina foram aleatorizados em 3 braços: FOLFOX4 + bevacizumabe (10 mg/kg) *versus* FOLFOX4 *versus* bevacizumabe isolados. A sobrevida mediana foi de 12,9 x 10,8 x 10,2 meses, respectivamente, $p = 0,0011$. 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 uma maior taxa de eventos adversos G3-4 no grupo FOLFOX4 + bevacizumabe, quando comparado com quimioterapia isolada (75% x 61%). Dentre esses eventos destacaram-se: sangramento gastrointestinal e hipertensão. Nos braços tratados com bevacizumabe ocorreram duas mortes por hemorragia no SNC (uma em cada braço) e seis perfurações intestinais, sendo duas fatais. Uma crítica que pode ser observada neste estudo foi a diferença na duração mediana do tratamento, fato que pode ter influenciado o seu resultado: FOLFOX4 + bevacizumabe 10 ciclos, FOLFOX4 7 ciclos e bevacizumabe isolado 4 ciclos[55](A).

Toxicidade

Em relação à toxicidade relacionada ao bevacizumabe destacaram-se: aumento da hipertensão grau 3, aumento da proteinúria, além de eventos com maior potencial de gravidade, como o aumento nos casos de perfuração gastrointestinal e de eventos trombóticos arteriais (que incluem infarto agudo do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório)[56](C).

Cetuximabe

O cetuximabe é uma imunoglobulina G1 quimérica monoclonal que reconhece e liga-se 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 3 meses após ou durante a quimioterapia baseada em irinotecano. Foi comparada 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* cutâneo[57](A).

Quimioterapia de primeira linha

Em um estudo, 1.198 pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático foram aleatorizados para receber quimioterapia de primeira linha com FOLFIRI, com ou sem o cetuximabe. Houve um ganho na sobrevida livre de progressão (*end point* primário) 8,9 x 8,0 meses para o grupo tratado com cetuximabe (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[58](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*) 59,3 x 43,2% (p = 0,03) quando tratado com o cetuximabe. Este aumento na taxa de resposta levou a aumento da taxa de ressecção de metástases (ainda não definido se trouxe algum impacto na cura ou 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 (p = 0,07). Não houve diferença estatisticamente significante na sobrevida global (p = 0,44)[58](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 infusionais[58](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*, tanto na taxa de resposta nos (61 x 37%, p = 0,011) como na redução do risco de progressão da doença (43%, p = 0,0163). Não se observou, no entanto, ganho de sobrevida global[59](A).

Tratamento de segunda linha

Em estudo fase III, 1.298 pacientes portadores de câncer colorretal, que experimentaram falência do tratamento após a primeira linha com FOLFOX 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 hipomangesemia) para a associação. Não houve um ganho de sobrevida global (10,7 x 10,0 meses, p = 0,71)[60](A).

Associação de anticorpos

Estudo avaliou o tratamento de primeira linha com capecitabina, oxaliplatina e beva-

cizumabe, com ou sem a associação do cetuximabe. No entanto, observou-se piora na sobrevida livre de progressão e na qualidade de vida no grupo que associou os dois anticorpos[61](C).

PANITUMUMABE

Em pacientes com câncer colorretal refratários à quimioterapia, o uso do panitumumabe foi superior à terapia de suporte clínico, sendo observado benefício na mediana de sobrevida livre de progressão (8 semanas x 7,2 semanas, $p < 0,0001$), na taxa de resposta (10% x 0, $p < 0,0001$), porém sem benefício na sobrevida global[62](A).

Recomendação

Bevacizumabe, recomenda-se o uso com IFL ou oxaliplatina para câncer retal metastático, entretanto 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 e o custo relacionados a esta droga não podem ser negligenciados, não raro estando a mesma associada a eventos adversos fatais.

Quanto à adição do cetuximabe no tratamento, recomenda-se seu uso, porém com 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 um aumento na toxicidade.

Os dados relacionados ao panitumumabe ainda são imaturos.

16. HÁ CURA PARA PACIENTES COM METÁSTASE HEPÁTICA ISOLADA?

A única forma curativa para pacientes com estadio IV para fígado é a ressecção da metástase hepática. Quando ela é realizada, a sobrevida em 4 anos se eleva, em média, 40%[63,64](B).

Recomendação

Pacientes com metástase hepática isolada devem ser considerados para procedimento cirúrgico.

17. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES DE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM METÁSTASE HEPÁTICA?

Nos pacientes com possibilidade de ressecção imediata do tumor de cólon metastático para o fígado, ou seja, menos de 4 metástases, há possibilidade de ressecção com margens negativas e de manter reserva hepática, não havendo indicação de quimioterapia neoadjuvante[65](A)[66](D). Nos casos de irressecabilidade das metátases, os pacientes devem ser submetidos a quimioterapia neoadjuvante, também chamada quimioterapia de conversão, que tem como objetivo tornar as lesões ressecáveis[67](D).

A monitorização das lesões deve ser intensiva e sugerimos não estender o tratamento quimioterápico devido à possibilidade de toxicidade hepática causada pela quimioterapia.

Recomendação

Pacientes com metástases hepáticas irressecáveis devem ser submetidos a quimioterapia de conversão, com objetivo de ressecabilidade *a posteriori*, no intuito curativo.

18. Quais são os esquemas terapêuticos utilizados?

O melhor regime neoadjuvante não está bem estabelecido. Os recomendados são os que apresentam alta taxa de resposta, como FOLFOX ou FOLFIRI. Em um estudo prospectivo que avaliou 1.104 pacientes com metástases irressecáveis no fígado submetidos a quimioterapia com 5FU e oxaliplativa ou irinotecano, a sobrevida em 5 e 10 anos foi de 33-23% (p=0,01)[68](B). Com a adição de bevacizumabe ou cetuximabe, aumentou-se o potencial de pacientes elegíveis para ressecção, de 14% a 20% - próximo de 50% de aumento na taxa de ressecabilidade[69](B). Com a adição de bevacizumabe ou cetuximabe, aumentou-se o potencial de pacientes elegíveis para ressecção, sem entretanto, alterar a sobrevida no grupo estudado[69,70](C).

Recomendação

Recomenda-se os esquemas FOLFOX ou FOLIRI nos pacientes estadio IV com metástases hepáticas isoladas, na tentativa de conversão para ressecabilidade. Os anticorpos monoclonais também podem ser usados neste cenário, porém sem adição na sobrevida global.

19. Por quanto tempo é realizada a quimioterapia neoadjuvante antes da cirurgia?

A cirurgia deve ser feita após constatada resposta radiológica que tornou a metástase hepática ressecável. As imagens devem ser realizadas a cada 6 semanas após a 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 ressecção[69,71](B)[69,70](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 à ressecção cirúrgica[72,73](B). Caso seja factível, a extensão da ressecção deve incluir segmentos do fígado com resposta completa à imagem.

Recomendação

A cirurgia para ressecção de metástases hepáticas deve ser realizada assim que constatada resposta radiológica com metástase ressecável.

20. Após a ressecção hepática é recomendado tratamento adjuvante?

Poucos estudos avaliaram o benefício da quimioterapia adjuvante. O estudo na *United States Cooperative Intergroup* mostrou modesto beneficio de sobrevida com terapia combinada intra-arterial hepática e quimioterapia sistêmica com 5 FU. Porém, não se usou oxaliplatina ou irinotecano, que são hoje drogas indicadas neste cenário[74](A).

Na ausência de estudos, recomenda-se o uso de quimioterapia adjuvante por 6 meses, contendo preferencialmente a oxaliplatina[7](A).

Recomendação

Utilização isolada de 5-Fluoraucil, com discreto ganho de sobrevida.

Referências

1 Rengan R, Paty P, Wong WD, Guillem J, Weiser M, Temple L, et al. Distal cT2N0 Rectal Cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? J Clin Oncol 2005;23:4905-12.

2. Russel AH, Harris J, Rosemberg PJ, Sause WT, Fisher BJ, Hoffmann JP. Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long-term results of radiation therapy oncology group protocol 89-02. J Radiat Oncol Phys 2000;46:313-22.

3. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment With Preoperative Chemoradiotherapy Is Warranted. J Clin Oncol 2008;26:368-73.

4. The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. Br J Surg 1984;71:21-5.

5. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ann Surg 1988;208:606-14.

6. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweig J, Romestaing P, Coquard R, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cânсer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:2404-9.

7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-40.

8. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Rich phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. J Clin Oncol 2006;24:3542-7.

9. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. J Clin Oncol 2005;23:5620-7.

10 Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol 2009;27:5124-30.

11. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006; 24:4620-5.

12. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Påhlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative - radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:3687-94.

13. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF, McGrath PC, Kenady DE, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:883-8.

14. Glynne-JonesR, Dunst J, Selvag D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimes for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? Ann Oncol 2006;17:361-71.

15. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Das P, et al. Phase II study of capecitabine (xeloda) and concomitant boost radiotherapy in pacients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:762-71.

16. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350:2343-51.

17. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352:2696-704.

18. Freyer G, Bossard N, Romestaing P, Mornex F, Chapet O, Trillet-Lenoir V, et al. Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, L-folinic acid, and concomitant radiotherapy in rectal cancer: The lyon R 97-03 phase I trial. J Clin Oncol 2001;19:2433-8.

19. Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S, Lonardi S, Sartor L, Fabris G, et al. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. Ann Oncol 2005;16:1140-6.

20. Robert H. LurieNew approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. The Oncologist 2006;11:973-80.

21. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging–defined poor-risk rectal cancer. J Clin Oncol 2006;24:668-74.

22. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal câncer. J Clin Oncol 2007;25:110-7.

23. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: radiation therapy oncology group trial 0012. J Clin Oncol 2006;24:650-5.

24. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994:331:502-7.

25. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. N Engl J Med 2006;355:1114-23.26.Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg 2004;240:711-7.27.Scheer MG, Sloots CE, van der Wilt GJ, Ruers TJ. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. Ann Oncol 2008;19: 1829-35.

28. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. Arch Surg 2008;143:352-8.

29. Nordic gastrointestinal tumor adjuvant therapy group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1992;10:904-11.

30. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. BMJ 1993;306:752-5.

31. 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.

32.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.

33. 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.

34. Tournigand C, André 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.

35. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, 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.

36. 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;343:905-7.

37. 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.

38. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.

39. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, et al. 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.

40. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí 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.

41. 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(18 suppl):4029.

42. 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(18 suppl):4031.

43. 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(18 suppl):165s.

44. 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.

45. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, McGovren JP, 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. 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.

47. 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.

48. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch 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.

49. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun 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(18 suppl)166s.

50. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumabe plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60-5.

51. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumabe plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.

52. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumabe to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:3706-12.

53. 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 bevacizumabe as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol 2008;26:3523-9.

54. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumabe 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.

55. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumabe 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.

56. 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 bevacizumabe. J Natl Cancer Inst 2007;99:1232-9.

57. 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.

58. 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.

59. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F, 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.

60. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer 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.

61. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumabe, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:563-72.

62. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-64.

63. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. Cancer 2007;15;109:718-26.

64. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005;241:715-22.

65. 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.

66. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist 2008;13:51-64.

67. Petrelli NJ. Plenary program discussion. 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois, June 4, 2007.

68. 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.

69. Adam R, Aloia T, Lévi 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.

70. Gruenberger B, Tamandl D, Puhalla H, Scheithauer W, Zielinski C, Gruenberger B, et al. Bevacizumabe plus XELOX as neoadjuvant chemotherapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25(18 suppl):179s.

71. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini 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;13:58-65.

72. 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;26:5344-51.

73. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?. J Clin Oncol 2008;26:1635-41.

74. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, 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). Ann Oncol 2009;20:1964-70.