

Manejo actual del cáncer de colon y recto metastásico

Dr. José Miguel Reyes V.
Instituto Oncológico.
Clínica Las Condes.

Resumen

Exponemos una visión concisa sobre una enfermedad de creciente importancia, tanto por su incidencia como por los intensos cambios terapéuticos de los últimos años. Se revisan los avances en tratamiento quimioterápico, como en las nuevas herramientas de tratamientos biológicamente dirigidos. Damos cuenta de un cambio de enfoque, desde el tratamiento antitumoral paliativo hacia la posibilidad de curación en casos seleccionados. Para esto es necesario el abordaje multidisciplinario en centros especializados. Este salto terapéutico constituye un nuevo paradigma de tratamiento.

INTRODUCCIÓN:

En el mundo, cada año se diagnostican 1.025.152 nuevos casos de cáncer de colon-recto (1,2). El cáncer de colon y recto es una enfermedad de países desarrollados. Así, las cifras de incidencia en EE.UU. y Europa son más bastante altas que países en desarrollo.

Es interesante que en Estados Unidos, y también en menor medida en Europa, se ha hecho una tremenda campaña para detectar tempranamente la enfermedad. De hecho, la task force para el diagnóstico

temprano de tumores de EE.UU. ha hecho una serie de recomendaciones que parten con el uso de exámenes que detecten sangre en deposiciones como método de detección masiva en personas sin antecedentes personales ni familiares de cáncer de colon o recto.

Aún así, en Europa más o menos el 25% de los pacientes se presenta con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, pero aún más preocupante es que de los pacientes que son detectados con enfermedad loco-regional (estadios II y III) un porcentaje cercano al 50% presentarán con posterioridad diseminación de la enfermedad. Una vez que la enfermedad se disemina, las posibilidades de curar bajan drásticamente.

Lo anterior hace que cada año mueran alrededor de 100.000 personas por cáncer de colo-rectal metastásico de los 200.000 que anualmente son diagnosticados con esta enfermedad.

En Chile desgraciadamente no contamos con cifras de incidencia de cáncer de colon-recto, pero sabiendo que no somos un país en el que el diagnóstico precoz haya prendido en forma muy importante, es de esperar que el diagnóstico de cáncer de

colon-recto se haga más tardíamente de lo que se hace en EE.UU. o en Europa, por lo que hay que suponer que, independientemente del número de pacientes que se presenten con esta enfermedad, ellos lo harán con estadios más tardíos, disminuyendo así el porcentaje de curación global.

De manera tal que la primera medida que debe implementarse en el manejo del cáncer de colon y recto es una educación a la población, para que incorpore el chequeo de esta enfermedad como una medida de suma importancia para el ahorro de problemas futuros. Al mismo tiempo, la otra medida primordial para disminuir la mortalidad por cáncer de colon-recto en nuestra población es la costumbre que debemos de tener los médicos de solicitar colonoscopia a las personas con antecedentes familiares o personales de cáncer de colon-recto y sangre en deposiciones, a las personas sobre 50 años sin antecedentes de esta enfermedad, como un examen rutinario para mantener la salud de nuestra población.

INTENCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON - RECTO METASTÁSICO:

Desde su inicio, la terapia del cáncer de colon metastásico ha sido considerada como meramente paliativa debido a dos principales razones:

1-La falta de medicamentos que produzcan una mejor respuesta que el 5-FU, que es el medicamento que ha dominado la terapia de este tipo de tumores. Efectivamente, el uso de 5-FU produce respuestas que van entre un 8% y 85%, pero esa variabilidad se explica por la época de los estudios, la definición de respuesta y además por la selección de pacientes en cada estudio.

Una vez usada la primera línea de quimioterapia, no se contaba con segundas líneas, ya que el uso de las nitrosoureas y/o mitomicina C se asociaba a respuestas semejantes a las del 5-FU pero con una mayor tasa de complicaciones medulares y renales.

2-La falta de un desarrollo adecuado de las técnicas quirúrgicas que permitieran la resección de metástasis hepáticas con una morbimortalidad aceptable, situación que ha variado grandemente en nuestros días.

De manera tal que desde hace muchísimos años, tanto oncólogos como pacientes hemos estado acostumbrados a ver el tratamiento del cáncer de colon-recto como una terapia meramente paliativa.

Afortunadamente para nuestros pacientes, ese panorama ha comenzado a cambiar desde mediados de los 90, cuando dos nuevos medicamentos quimioterápicos, ambos muy eficaces en el manejo del paciente con cáncer de colon refractario a 5-FU son aprobados para su uso en segunda línea: oxaliplatino e irinotecan. Con posterioridad, a mediados de 2000, lo han hecho dos medicamentos de tipo molecular como son bevacizumab y cetuximab, ambos recientemente aprobados para uso en primera y segunda línea de tratamiento. La intención de la presente revisión es mostrar que con la alta tasa de respuestas que se alcanzan con los nuevos esquemas de quimioterapia en cáncer de colon y recto metastásico, y con los avances en la cirugía de resección de las metástasis, debe haber un cambio en el paradigma del tratamiento del cáncer de colon-recto metastásico. Desde una visión meramente paliativa, a la de una terapia neoadyuvante de la cual un grupo de pacientes puede beneficiarse con una curación de la enfermedad o de una sobrevivencia prolongada con una buena calidad de sobrevida.

DESARROLLO DE LA QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER COLON-RECTO METASTÁSICO:

Los primeros tiempos: Desde el año 1957, fecha de su formulación, el 5-FU ha sido el tratamiento por excelencia del cáncer de colon-recto metastásico. Como se ha dicho más arriba, las cifras de respuesta han sido extraordinariamente variables con rango de diferencia de casi un 80%, dada fundamentalmente por los factores ya analizados, pero en general las respuestas se ubicaban más bien hacia el 10% y

con una eficacia en términos de duración de la respuesta y de mediana de sobrevida bastante limitada (3).

En 1989 un trascendental paso se logra en el conocimiento de la mejor forma de administrar 5-FU, cuando Lokich publica la comparación entre la convencional forma en bolo de administrar el 5-FU y la infusión continua prolongada, demostrando que si bien la infusión prolongada se asocia a un incremento no significativo en la sobrevida media, la toxicidad asociada a su uso es menor (4). Los reportes de resección hepática en este período son anecdóticos. No obstante lo anterior, con el desarrollo de la infusión de altas dosis de 5-FU en conjunto con leucovorina a dosis de 2600mg/m² y 500mg/m², permitió a Wein y colaboradores presentar una importante cifra de resecciones hepáticas (5). La sobrevida media de los pacientes tratados con 5-FU está en alrededor de los 10 meses y esa sobrevida no cambia en los pacientes que fueron sometidos a infusión continua prolongada de 5-FU aún cuando existe una pequeña ganancia (4).

A mediados de los 90, por primera vez son aprobados medicamentos que presentan actividad en pacientes que son resistentes al uso de 5-FU, lo que hace que se inicie el cambio de la historia del tratamiento del cáncer de colon-recto.

En efecto, un estudio fase I inicial de irinotecan, medicamento desarrollado en Japón en 1984, mostró efectividad en algunos pacientes con cáncer de colon y colon-recto metastásico refractario a terapia convencional. Lo que llevó a un ensayo de este medicamento en pacientes refractarios a 5-FU (6). Los resultados de un estudio fase II en pacientes sin terapia previa, mostraron una respuesta objetiva mayor de 32% (7). En 1996, la Food and Drug Administration aprobó el uso de irinotecan en pacientes refractarios a 5-FU luego de que un análisis de un grupo de 304 pacientes con esas características mostró un 13% de respuesta, pero su aprobación final se produjo luego de que dos estudios, uno comparando irinotecan contra el mejor cuidado paliativo y otro comparando

irinotecan con infusión de 5-FU demostraron ventajas en la sobrevida para la rama con irinotecan (8,9). Lógicamente, el paso siguiente fue la utilización en primera línea en un esquema de combinación comparando 5-FU-leucovorina en bolo vs. igual régimen más irinotecan (IFL) vs. irinotecan solo. Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla N°1, tal como aparecieron en la publicación del 2000 (10). Los resultados anteriores fueron confirmados por el grupo de Douillard y colaboradores quienes compararon 5-FU en infusión más leucovorina vs. igual esquema más irinotecan (FOLFIRI) (11).

De acuerdo a análisis por intención de tratamiento, estos autores reportaron un porcentaje de respuesta de 34.8% para el grupo con irinotecan vs. 21.9% para el grupo sin irinotecan con un $p=0.005$. La mediana de duración de la respuesta fue de 9.3 meses en el grupo con irinotecan vs. 8.8 meses en el grupo sin irinotecan ($p=0.08$). El tiempo a la progresión en el grupo con irinotecan fue de 6.7 meses en el grupo con irinotecan vs. 4.4 meses en el grupo sin irinotecan ($p<0.001$). La sobrevida global fue de 17.4 meses en el grupo con irinotecan vs. 14.1 meses en el grupo sin irinotecan ($p=0.031$).

Con los dos estudios anteriores, el uso combinado de 5-FU-leucovorina-irinotecan ya sea en la versión IFL (americana) o FOLFIRI (europea) quedó establecida como uno de los regímenes que reemplazan al 5-FU leucovorina en el manejo del paciente con cáncer de colon metastásico.

Por otra parte, y como ya lo hemos enunciado con anterioridad, no sólo irinotecan había demostrado su efectividad en el manejo del cáncer de colon-recto, sino que además lo había hecho oxaliplatino. Efectivamente, este compuesto fue estudiado en dos estudios fase I por Mathe (12) y Extra (13), determinándose en ambos estudios el buen efecto de este medicamento en pacientes con cáncer de colon-recto metastásico. Luego de ello, sólo algunos pocos estudios como agente único en pacientes con cáncer de colon-recto metastásico fueron reportados con tasas de respuesta de hasta un 24% y una mediana de sobrevida de 13.2 meses (14). Sin embargo, han sido reportados numerosos estudios fase II con la combinación de oxaliplatino y 5-FU-leucovorina. De entre ellos el estudio de Gramont en 46 pacientes previamente tratados mostró una tasa de respuesta de 46% con una mediana de sobrevida de 17 meses (15). Por otra parte, Levi y colaboradores reportaron, en 90 pacientes previamente no tratados, una tasa de respuesta de 67%, con una mediana de sobrevida de 19 meses, utilizando también un régimen de combinación (16).

El estudio que indicó la posibilidad del uso del esquema FOLFOX (combinación de oxaliplatino más 5-FU-leucovorina, del cual hay varias versiones) en primera línea del tratamiento de los pacientes con cáncer colon-recto metastásico, provino de Gramont y colaboradores, quienes en 2000 publicaron sus resultados en 420 pacien-

tes randomizados a recibir 5-FU en bolo más infusión, más leucovorina, o bien la misma combinación más oxaliplatino. La respuesta tumoral objetiva fue 50.0% para la rama con oxaliplatino vs. 21.9% en la rama con 5-FU-leucovorina ($p=0.0001$). La sobrevida libre de progresión fue de 8.2 y 6.0 meses respectivamente con un $p=0.003$. Sin embargo, la sobrevida global no fue estadísticamente significativa entre ambos brazos, con un p de 0.12 16.2 meses vs. 14.7 meses para la rama con oxaliplatino y sin oxaliplatino respectivamente, tal vez influido por la posibilidad de terapias de segunda línea y por lo tanto de entrecruzamiento que el estudio permitía.

La comprobación final de la efectividad de FOLFOX la dio el estudio fase III publicado por Goldberg y colaboradores, que mostraron la superioridad de este esquema en relación a IFL y un esquema de combinación de irinotecan y oxaliplatino (17). Ello hizo que oxaliplatino fuese aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de cáncer de colon metastásico.

La pregunta que surge entonces es cual de los dos esquemas que se han mostrado efectivos en el manejo de cáncer de colon-recto metastásico debe ser utilizado primero: ¿Folfiri o Folfox? Cada uno de ellos tiene sus detractores como también los que lo apoyan.

Para solucionar en forma científica esta interrogante, hay que citar al menos dos estudios publicados que comparan uno a uno ambos esquemas y que han sido recientemente publicados.

Los trabajos de Colucci (18) y colaboradores y de Tournigand (19) y colaboradores coinciden en señalar que no hay diferencia entre ambos esquemas al ser utilizados en primera línea para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon-recto metastásico, en lo que se refiere a porcentaje de respuesta y tiempo a la progresión. Es decir, tomados desde un punto solamente paliativo ambos esquemas son igualmente eficaces, cuando son empleados en primera línea. Sin embar-

TABLA 1

| | IFL (n=231) | 5FU-L (n=226) | Valor de p | Irinotecan sólo (n=226) |
|----------|-------------|---------------|------------|-------------------------|
| MPFS (m) | 7.0 | 4.3 | 0.004 | 4.2 |
| ORR (%) | 50 | 28 | <0.001 | 29 |
| CORR (%) | 39 | 21 | <0.001 | 18 |
| MDR (m) | 9.2 | 8.7 | 0.37 | 9.0 |
| MOS (m) | 14.8 | 12.6 | 0.04 | 12.0 |

MPFS: Median progression free survival; ORR: overall response rate; CORR: confirmed overall response rate; MDR: median duration of response; MOS: median overall survival.

REF.10: Saltz LB, Cox JV, Blande C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.

go, dos principales diferencias surgen al analizar los resultados de respuesta y duración de la respuesta en segunda línea de esos esquemas. Efectivamente, en el estudio de Tournigand que es el que analiza este aspecto, los pacientes que inician su terapia con FOLFOX para cambiar a FOLFIRI a la progresión, obtienen un porcentaje de respuesta de sólo un 4% y un tiempo progresión de 2.5 meses, comparado con un 15% de respuesta y un tiempo a la progresión de 4.2 meses que obtienen los pacientes que son tratados en primera línea con FOLFIRI y luego con FOLFOX, ambas cifras que son estadísticamente significativas. Lo anterior quiere decir que los pacientes que van a ser tratados desde un punto meramente paliativo deben iniciar su terapia con FOLFIRI para continuarla posteriormente con FOLFOX.

Cuando en cambio se analiza la cifra de reseabilidad, de acuerdo a los datos entregados por Tournigand y colaboradores, el 22% de los pacientes que inician terapia con FOLFOX logran ser reseados, 13% R0. Los pacientes que inician con FOLFIRI un 9% de ellos logran ser reseados con un 7% siendo R0. De tal manera que si se analizan los datos desde el punto de vista de la resección hepática que se logra en pacientes que inicialmente no lo eran, parece que FOFLFOX seguido de FOLFIRI es un mejor esquema a emplear. Esas cifras no son diferentes cuando se emplea un solo esquema de terapia, como es lo que sucede en el estudio italiano en que el porcentaje de reseabilidad es de 5.1% con FOLFIRI y de un 4.4% con FOLFOX.

En esta verdadera avalancha de nuevos medicamentos para el cuidado del paciente con cáncer de colon, nuevas buenas noticias han llegado con el advenimiento de las llamadas terapias moleculares o terapias blancas. Especialmente dos de ellos son los que han recibido mayor atención: bevacizumab y cetuximab, aprobados para el uso en el tratamiento de primera y segunda línea respectivamente de pacientes con

cáncer de colon-recto metastásico.

No está dentro del objeto de esta revisión el profundizar en los mecanismos de acción de cada uno de estos medicamentos, pero trataremos de dar uno o dos conceptos sobre cada uno de ellos.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés), que bloquea la acción de esta sustancia producida tanto por células endoteliales como tumorales (20). Además de su efecto anti-angiogénico directo, bevacizumab pudiera mejorar la concentración intratumoral de agentes antineoplásicos a través de disminuir la presión del intersticio tumoral (21).

La evidencia más importante para el uso de bevacizumab en el cuidado de los pacientes portadores de cáncer de colon-recto metastásico fue dado por el estudio que combinó el uso de IFL más este medicamento de tipo molecular.

Efectivamente, en un estudio que comparó el uso de IFL (411 pacientes) vs IFL+bevacizumab (402 pacientes), el uso de la rama experimental mostró mejoría significativa desde el punto de vista estadístico de cada uno de los parámetros estudiados: mediana de sobrevida, sobrevida libre de progresión, porcentaje de respuesta y mediana de duración de la respuesta. En lo que es el criterio más fuerte, la mediana de sobrevida aumento de 15.6 meses en los pacientes tratados con IFL a 20.3 meses que mostraron los pacientes tratados con la rama experimental ($p<0.001$) (22). Estos resultados hicieron que este medicamento fuese aprobado por FDA para el tratamiento de primera línea del cáncer colon-recto metastásico.

Cetuximab, por su parte, es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (que está sobrerregulado hasta en un 80% de los cánceres de colon y recto metastásicos (23)), ya que tiene más afinidad por el receptor que los ligandos naturales que son el factor de crecimiento epidérmico y el factor de transformación alfa. Al unirse a este receptor se produce una

interferencia en la vía de señales intracelulares que llevan a modificar los eventos favorecedores del desarrollo de la neoplasia. Además, los datos preclínicos sugieren una potenciación de la acción de irinotecan con cetuximab.

El estudio clínico que confirmó la actividad de la combinación de cetuximab más FOLFIRI fue el estudio BOND que reclutó pacientes refractarios a irinotecan y los randomizó a recibir cetuximab sólo vs. cetuximab más irinotecan. La sobrevida libre de progresión fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron la combinación, no así la sobrevida global, lo que puede estar explicado al menos en parte por el hecho que el estudio permitió el entrecruzamiento de los pacientes que no respondían en la rama de cetuximab solo al brazo de combinación (24). El estudio BOND permitió que cetuximab fuese aprobado por FDA para el tratamiento de segunda línea de cáncer de colon y recto metastásico

OTROS ESTUDIOS COMBINANDO QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS MOLECULARES:

En mayo de 2005 fue presentado en ASCO el estudio E3200 en el que pacientes con cáncer de colo-recto metastásico que fracasaron a una primera línea, fueron tratados con un esquema de combinación de FOLFOX 4 más doble dosis de bevacizumab, vs. bevacizumab solo o FOLFOX 4 solo (25). La combinación fue estadísticamente más activa en cuanto a mediana de sobrevida, porcentaje de respuesta y tiempo a la progresión, constituyendo junto a irinotecan-cetuximab posibilidades de tratamiento para pacientes que fracasen a primera línea de terapia.

En primera línea se han publicado o presentado otros interesantes estudios fase II. Uno de ellos es el del grupo alemán que tratan a los pacientes con un esquema semanal de 5-FU, leucovorina, irinotecan y cetuximab. Los datos de eficacia muestran un porcentaje de respuesta de 67%, tiempo a la progresión de 9.9 me-

ses, sobrevida media de 33 meses y una posibilidad de resección de enfermedad de 21%, lo que probablemente explique parte de esta excelente sobrevida media alcanzada por estos pacientes (26). Resultados muy semejantes fueron presentados por Taberero en ESMO 2004 mostrando que en 42 pacientes hubo un 81% de respuesta y 9/42 pacientes pudieron ser resecados (27).

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA RESPUESTA TUMORAL EN FUNCIÓN DE LA RESECCIÓN?

Hay que partir nuevamente recordando que en la actualidad la mayoría de los oncólogos mantiene una posición de mera paliación en el paciente con cáncer de colo-recto metastásico.

Sin embargo, desde hace más o menos cinco años se viene planteando en forma ya más sistemática de atribuirle el carácter de neoadyuvancia a la quimioterapia en pacientes con cáncer de colon metastásico, especialmente en aquel grupo de pacientes que tienen metástasis exclusivamente hepáticas. De hecho en una reciente revisión de trabajos en los que retrospectivamente o prospectivamente se analizan la sobrevida de pacientes que inicialmente no eran resecables, y se sometieron a quimioterapia, esta sobrevida tiene una relación lineal con el grado de respuesta tumoral alcanzada (28).

Si la resecabilidad de la metástasis hepática está en directa relación con la sobrevida, la siguiente lógica pregunta a responder es cómo es la sobrevida en pacientes resecados versus los no resecados. Para responder a esa pregunta es primero necesario establecer que no existen y es muy difícil que vayan a existir trabajos prospectivos randomizados que comparen resección versus no resección en pacientes tributarios de cirugía luego de quimioterapia. De tal manera que los datos que daremos a continuación corresponden a estudios de una misma institución en los que se operaron pacientes luego de quimioterapia, o bien de la comparación de pacientes que siendo resecables, sólo algunos recibieron

cirugía. Al respecto, tal vez el trabajo más pionero es el de Bismuto et al que fueron los primeros en analizar específicamente el papel de la quimioterapia de cáncer de colon metastásico con un concepto de neoadyuvancia a la cirugía. En 53 pacientes que lograron hacerse quirúrgicos luego de quimioterapia cronomodulada con 5-FU, leucovorina y oxaliplatino, se obtuvo una sobrevivencia de 44% a cinco años (29). Posteriormente esos resultados han sido actualizados por Adam en 1104 pacientes inicialmente no resecables obteniéndose una resección de 12,5% y una sobrevida a cinco años de esa población de 22% y de 17% a 10 años, luego de quimioterapia neoadyuvantea (30).

Otro estudio ya "clásico" en esta materia es el de Giacchetti y colaboradores (31) quienes usaron una población de pacientes con metástasis hepáticas exclusivas. La sobrevida de los pacientes con resección tipo R0 es de 50% a cinco años.

Más aún la mediana de sobrevida de los pacientes resecados fue de 48 meses independiente del tipo de resección lograda. La sobrevida de los pacientes no resecados fue de 15.5 meses. Resultados similares son los alcanzados en el grupo de pacientes resecados versus los no resecados del estudio del Intergrupo N9741, que comparó IFL versus FOLFOX 4 e IROX. La sobrevida media de los pacientes resecados no ha sido alcanzada, mientras que la sobrevida media de los pacientes no resecados es de 21 meses (32).

Aunque sea obvio mencionarlo, hay que señalar que sin embargo, no sólo basta tener una buena quimioterapia para lograr estos resultados. También es necesario un equipo experimentado en el área de la cirugía hepática, ya que esta cirugía, si bien parece ser de bajo riesgo de mortalidad, no está exenta de una alta tasa de morbilidad que debe ser manejada adecuadamente por el grupo quirúrgico y sus colaboradores en el cuidado de este tipo de pacientes.

Para resumir, creo que es necesario reiterar que desde mediados de la década de los '90, la quimioterapia para el tratamiento del paciente portador de cáncer de colon-

recto metastásico ha dado un salto espectacular. Ello ha permitido replantearse el objetivo del tratamiento de este grupo de pacientes, pasando desde la sólo paliación a una terapia que puede tener resultados de tipo curativo. Para la consecución de este objetivo es fundamental la existencia de centros de cáncer digestivo y especialmente de colon, en los que participe toda la parte diagnóstica, con un rol muy destacado para la imagenología, excelentes oncólogos médicos, excelentes cirujanos de colon-recto e hígado, pero que fundamentalmente trabajen de una manera muy ahiatada.

De más está decir que el mejor tratamiento del cáncer de colon y recto es un diagnóstico temprano que permita evitar la enfermedad metastásica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Ferlay J, Bray F, Pisan P, et al: GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase N°5, version 2.0. Lyon, France, IARC Press, 2004. <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>.
- 2> Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al: Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 54:8-29, 2004.
- 3> Carter SK. Large bowel cancer - the current status of treatment. J Natl Cancer Inst 1976;56:3-10.
- 4> Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluoruracil with a conventional bolus Schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. J Clin Oncol 1989;7:425-32.
- 5> Wein A, Riedel C, Kockerling F et al. Impact of surgery on palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluoruracil and folinic acid. Ann Oncol 2001; 12:1721-27.
- 6> Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1993;11:909-913.
- 7> Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al.

Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol* 1996;14:709-715.

8> Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418.

9> Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-1412.

10> Saltz LB, Cox JV, Blande C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.

11> Douillard JY, Cunningham D, Roth A, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355:1441-47.

12> Mathe G, Kidani Y, Triana K, et al. A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (1-OHP). *Biomed Pharmacother* 1986; 40:372-376.

13> Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:299-303.

14> Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients *J Clin Oncol* 1998; 16 :2739-2744.

15> De Gramont A, Vignoud J, Tournigand C et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:214-219.

16> Levi F, Dogliotti L, Perpoint B, et al. A multicenter phase II trial of intensified chronotherapy with oxaliplatin (L-OHP), 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:266a (abstr 945).

17> Goldberg RM, Sargent DJ, Morton

RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23-30.

18> Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, 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;23:1-10.

19> Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.

20> Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-99.

21> Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987-989.

22> Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

23> Salomón DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183-232.

24> Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.

25> Giantonio BJ. *Proceeding ASCO* 2005.

26> Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Annals of Oncology* doi:10.1093/annonc/mdj084.

27> Tabernero et al *ESMO* 2004.

28> Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumor response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16:1311-19.

29> Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-522.

30> Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy *Ann Surg* 2004;240: 644-658.

31> Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-669.

32> Delaunoy TP, Krook J, Sargent DJ, et al. Chemotherapy - allowed resection of metastatic colorectal cancer: A cooperative group experience. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* 2004, p138 (abst 196).