

Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal

Sociedade Brasileira de Coloproctologia

Sociedade Brasileira de Cancerologia

Colégio Brasileiro de Cirurgias

Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva

Sociedade Brasileira de Citopatologia

Sociedade Brasileira de Patologia

Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Elaboração Final: 14 de Agosto de 2001

Autoria: Cordeiro F, Yamaguchi NH, Habr-Gama A, Cutait R,
Reinan RJ, Abramoff R, Perdicaris M, Moraes A
Colaboração: Quilici FA, Sugahara R, Valério F

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 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 EVIDÊNCIAS:

Reunião consensual e multidisciplinar para elaboração do texto com inclusão das citações bibliográficas a partir da colaboração das especialidades, Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Citopatologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Sociedade Brasileira de Clínica Médica e a Comissão Técnica do Projeto Diretrizes AMB/CFM. A partir de um texto básico, recomendações revisadas quanto ao seu grau de evidência científica, que permitiram a edição do texto final.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

- 1- detecção de lesões suspeitas de câncer colorretal em pacientes assintomáticos.
- 2- diagnóstico em pacientes sintomáticos, estadiamento e seleção de tratamento.
- 3- identificar situações para as quais o tratamento multidisciplinar é indicado.

PROCEDIMENTOS:

- 1- diagnóstico.
- 2- estadiamento pré, intra e pós-operatório.
- 3- tratamento cirúrgico com intenção curativa e com intenção paliativa.
- 4- tratamento por localização com aspectos técnicos gerais em cólon e reto.
- 5- tratamento multidisciplinar: neoadjuvante (radioterapia e/ou quimioterapia) e adjuvante.

EVOLUÇÃO E DESFECHO:

1. redução da mortalidade por câncer colorretal (para procedimento de rastreamento).
2. recorrências loco-regionais e à distância pós-tratamento (para tratamento do câncer).
3. sobrevida (para tratamento do câncer).

RECOMENDAÇÕES GERAIS

QUANTO AO DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

DIAGNÓSTICO

Um dos fatores mais importantes para diminuição da morbimortalidade do câncer colorretal (CCR) é o tempo de evolução da lesão, por esse motivo, na suspeita de CCR pela História Clínica e pelo Exame Físico, é mandatória a realização de um exame proctológico (toque retal)¹⁻³(D).

A identificação correta do local da lesão colorretal e a possibilidade de realização de um exame completo, faz com que a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) seja sempre indicada na suspeita de câncer retal¹⁻⁵(D).

Com a vantagem de melhor poder identificar pequenas lesões e de fornecer um achado histopatológico, a colonoscopia é o exame preferencial para o diagnóstico do câncer colônico^{6,7}(B)^{1-4,8,9}(D).

Quando, durante a colonoscopia, forem encontrados pólipos fora da área de ressecção da lesão principal, estes podem ser retirados neste momento¹⁰(B)^{4,11}(D). Na presença de lesão infiltrativa, deve-se realizar, quando possível, a biópsia da mesma(D).

O exame radiológico contrastado do cólon (enema opaco) deverá ficar reservado para quando não houver acesso à colonoscopia ou quando existir alguma contra-indicação para esse exame¹⁰(B)^{2,3}(D).

ESTADIAMENTO

Pré-operatório

O objetivo de um estadiamento na enfermidade neoplásica é o de identificar não somente a extensão loco-regional da lesão primária, mas também a sua extensão a distância.

A mensuração do antígeno carcino-embrionário (CEA) tem grande importância, porém apenas prognóstica^{5,9}(D)¹²(B).

A investigação de eventuais metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita por meio de exame ultra-sonográfico (US) e/ou por tomografia computadorizada (TC), à critério clínico⁵(D)¹³(B).

Já a investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de exame radiológico simples de tórax. A tomografia computadorizada (TC) pode ser solicitada à critério clínico⁵(D)¹³(B).

Como a extensão da ressecção colônica está associada à outras eventuais lesões, o exame colonoscópico também faz parte da pesquisa de eventuais lesões sincrônicas^{4,5}(D).

Apesar da possibilidade da utilização do toque retal, a infiltração e extensão do tumor de reto deve ser avaliada quando possível pela ultra-sonografia endorretal (USER), que tem acurácia comparável à tomografia computadorizada do (TC) do períneo^{14,15}(B).

Intra-operatório

A ampla inspeção da cavidade abdominal, por via aberta ou laparoscópica, com biópsias das eventuais lesões suspeitas é sem dúvida uma medida recomendável para direcionamento do tratamento adjuvante(D).

A ultra-sonografia intra-cavitária, quando disponível, está indicada para avaliar a presença de eventuais metástases hepáticas não diagnosticadas por outros métodos diagnósticos e que sejam encaminhadas para cirurgia, ablação ou tratamento por outros métodos complementares¹⁶(C).

Pós-operatório

A avaliação da agressividade tumoral e de sua invasibilidade é dada, sem dúvida, pelo exame anatomopatológico. Faz-se mister um estadiamento completo e internacionalmente utilizado. Sugere-se a classificação TNM e de Dukes e/ou Astler-Coller³(D).

TRATAMENTO CIRÚRGICO

INTENÇÃO DE TRATAMENTO CURATIVO

Um tratamento cirúrgico deve ser considerado com intenção curativa quando promover a remoção completa do tumor primário, órgãos e estruturas localmente comprometidas e de metástases identificadas, observados os preceitos técnicos oncológicos⁸(D).

INTENÇÃO DE TRATAMENTO PALIATIVO

O tratamento cirúrgico deve ser considerado com intenção paliativa quando tiver por finalidade aliviar ou reduzir os sintomas em pacientes que não tenham condições de cura por ressecção (metástases irressecáveis a distância ou localmente disseminadas e invasão de estruturas vitais)^{3,8}(D).

ASPECTOS TÉCNICOS GERAIS

Devemos considerar como margem distal livre de infiltração neoplásica, quando houver na peça cirúrgica, um limite de ressecção superior a 1,5 a 2,0cm^{3,17}(D).

As ressecções metastáticas, hepáticas, pulmonares e outras, devem ser realizadas quando com intenção curativa ou sintomatológica, e sempre na dependência das condições do paciente e da reserva funcional do órgão comprometido^{11,18,19}(D)²⁰(B).

Os melhores resultados quanto às possibilidades de cura estão relacionados ao nível da ligadura vascular, que preferencialmente devem ser alta na artéria mesentérica inferior, proximal à emergência da aorta^{3,21,22}(B)^{2,11}(D).

No tocante à realização concomitante da ooforectomia, pode ser indicada apenas em pacientes menopausadas²³(A).

TNM ³		
Tumor Primário (T)	Linfonodos Regionais (N)	Metástases a Distância (M)
(TX) Tumor primário inacessível	(NX) Linfonodos regionais inacessíveis	(MX) Presença de metástases a distância não pode ser observada
(TO) Sem evidência do tumor primário	(NO) Sem evidência de linfonodos regionais	(MO) Sem metástases a distância
(Tis) Carcinoma in situ intraepitelial ou invasão da lâmina própria		
(T1) Tumor invadindo submucosa	(N1) Metástases em um até três linfonodos pericólicos ou perirretais	(M1) Metástases a distância
(T2) Tumor invadindo a muscular própria	(N2) Metástases em quatro ou mais linfonodos pericólicos ou perirretais	
(T3) Tumor invadindo através da muscular própria até subserosa ou nos tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais.	(N3) Metástases em qualquer linfonodo ao longo da cadeia vascular principal e/ou metástase no linfonodo apical desta cadeia	
(T4) Tumor invadindo diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfurando vísceras peritoneais		

Quanto à ressecção completa em monobloco, recomenda-se que na suspeita de comprometimento de órgãos e/ou estruturas vizinhas à lesão, esta seja sempre realizada(D).

TRATAMENTO POR LOCALIZAÇÃO

A extensão da ressecção colônica deve ser definida pela localização do tumor e por sua respectiva distribuição linfonodal²⁴(D).

A extensão da ressecção do reto deve ser definida pela localização do tumor e pela possibilidade de invasão loco-regional. Já o tratamento cirúrgico deverá ser, sempre que possível, realizado na tentativa da preservação esfinteriana(D).

Sempre que houver invasão esfinteriana pela lesão tumoral ou margem distal insuficiente, faz-se obrigatório uma cirurgia de amputação abdomino-perineal (D).

Estadiamento clínico

AJCC/ UICC	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástases a Distância	Dukes GRNFM	Astler-Coller
STAGE					
Estadio 0	Tis	N0	M0		
Estadio I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
	T3	N0	M0	B	B2
Estadio II	T4	N0	M0	B	B3
	Qualquer T	N1	M0	C	C1
Estadio III	Qualquer T	N2	M0	C	C2
	Qualquer T	N3	M0	C	C3
	Qualquer T	Qualquer N	M1	C	D

ASPECTOS TÉCNICOS ESPECIAIS

A técnica operatória de excisão total do mesorreto está sempre recomendada nas lesões localizadas no terço médio e inferior do reto^{3,14,17,25,26}(B).

Naqueles pacientes, quando técnica e oncológicamente factível, deve-se sempre tentar a preservação nervosa³(D), enquanto que a dissecação linfonodal lateral não é recomendável na rotina^{3,17}(D).

LAPAROSCOPIA

Este acesso cirúrgico deve ser restrito à cirurgia quando com intenção paliativa ou a serviços e centros que tenham e façam parte de protocolos controlados²⁶⁻³⁰(B).

TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

TRATAMENTO PRÉVIO (NEOADJUVANTE)

Radioterapia isoladamente ou acompanhada por quimioterapia: vantagens nos estadios II e III^{11,31-36}(A).

TRATAMENTO ADJUVANTE:

Pacientes com estadio III apresentam indi-

cação de tratamento adjuvante com quimioterapia à base de 5 Fluorouracil^{32-34,37-42}(A).

Os seguintes esquemas são recomendados:

- 5-FU/Leucovorin durante 6 meses (NCCTG)⁴³(A);
- 5-FU/Leucovorin em altas doses semanais durante 6 meses (NSABP)⁴⁴(A);
- 5-FU/Levamisole durante 1 ano⁴⁰(D).

Pacientes com estadio II, o tratamento adjuvante ainda é controverso, porém estudos do NSABP⁴⁴(A) indicam uma redução do risco de recidiva com uma vantagem de 2% em sobrevida livre em 5 anos para os pacientes tratados com terapia adjuvante com 5-FU, quando comparados com grupos controle sem tratamento^{35,36,45}(A).

TRATAMENTO PALIATIVO:

O tratamento para pacientes com estadio IV é baseado em quimioterapia com objetivo paliativo. É considerado padrão o uso do 5-FU

combinado ou não com leucovorin, demonstrando-se aumentos variáveis de sobre-vida⁴⁶⁻⁵²(A).

Regimes de infusão contínua de 5-FU também resultam em aumento da taxa de resposta com benefício modesto na sobrevida mediana, quando comparados com o regime de 5-FU em bolus^{53,54}(A).

Utilizam-se também regimes com fluoropirimidinas orais (UFT, CAPECITABINA) que simulam farmacologicamente a infusão contínua do 5-FU com ganho em qualidade de vida⁵⁵⁻⁵⁸ (B).

Irinotecan (CPT-11) é um inibidor da topoisomerase I e é considerado hoje como terapia padrão em associação ao 5-FU/leu-

covorin para pacientes com doença estadiada IV⁵⁹(A), e para aqueles que não respondam ou apresentem progressão pós-tratamento com fluoropirimidinas (irinotecan isoladamente)⁶⁰⁻⁶²(B)⁶³(D)⁶⁴⁻⁶⁶(A).

Raltitrexed é um inibidor específico da timidilato sintetase que demonstrou atividade semelhante ao regime 5-FU/leucovorin em bolus com respostas comparáveis⁶⁷⁻⁶⁹(A).

Oxaliplatina, sozinho ou em combinação com 5FU/leucovorin, tem demonstrado atividade promissora em pacientes com câncer colorretal metastático previamente tratados ou virgens de tratamento e em pacientes com doença refratária ao 5-FU⁷⁰⁻⁷²(A).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woolf SH. Screening for colorectal cancer, U.S. Preventive Services Task Force, 1996. Classificação das Recomendações. In: Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 89-103.
2. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guideline and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594-642.
3. Simmang CL, Senatore P, Lowry A, et al. Practice parameters for detection of colorectal neoplasms. The Standards Committee, the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1123-9.
4. Tizler R. Colorectal cancer screening. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2000. p. 24.
5. Benson AB 3rd, Desch CE, Flynn PJ. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guideline. *J Clin Oncol* 2000; 15:3586-8.
6. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans affairs cooperative study group 380. *N Engl J Med* 2000; 343:162-8.
7. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, et al. The yield of flexible sigmoidoscopy and double-contrast barium enema in the diagnosis of neoplasms in the large bowel in patients with a positive Hemoccult test. *Endoscopy* 1995; 27:159-63.
8. Raab R, Meyer HJ. Surgery for rectal cancer. In: Management of colorectal cancer. Martin Dunitz: London; 1999. p. 55-65.

9. Bast RC Jr. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:793-5.
10. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977-81.
11. Gadacz TR, Travesso LW. Management of colonic polyps and adenomas. Manchester: Society for Surgery of the Alimentary Tract; 2000. p. 4.
12. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299:448-51.
13. Johnson D. Retrospective diagnostic study of computerized tomography vs pathology and colonoscopy in the detection of colorectal neoplasia. Disponível em URL: <http://cancernet.nci.nih.gov>.
14. Bolognese A, Cardi M, Muttillio JA, et al. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74:21-3.
15. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77:883-7.
16. Igawa S, Sakai K, Kinoshita H, et al. Intraoperative sonography: clinical usefulness in liver surgery. *Radiology* 1985; 156:473-8.
17. Wexner SD, Rotholtz N. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1606-27.
18. Penna C, Nordlinger B. Surgery of metastatic disease. In: Management of colorectal cancer. London: Martin Dunitz; 1999. p. 103-14.
19. Fishman M. Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice. Pittsburg: Oncology Nursing Society (NOS); 1999. p.146.
20. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-46.
21. Slanetz CA Jr, Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:1205-18.
22. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, et al. Indication for using high ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery. Examination of nodal metastases by the clearing method. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:984-7.
23. Young-Fadok TM, Wolff BG, Nivatvongs S, et al. Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminar results of a randomized, prospective trial. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:277-83.
24. Curti G, Maurer CA, Buchler MW. Colorectal carcinoma: is lymphadenectomy useful ? *Dig Surg* 1998; 15:193-208.

25. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, et al. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:S59-S68.
26. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F, et al. Câncer do reto baixo: radioterapia pré-operatória, excisão total perirretal e acesso videolaparoscópico. *Rev Col Bras Cir* 1999; 27:33-8.
27. Schiedeck TH, Schwandner O, Baca I, et al. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1-8.
28. Chen HH, Wexner SD, Iroatulam AJ, et al. Laparoscopic colectomy compares favorably with colectomy by laparotomy for reduction of postoperative ileus. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:61-5.
29. Wu JS, Fazio VW. Centennial articles in colon and rectal surgery: *Colon Cancer*. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1473-86.
30. Köckerling F, Scheidbach H, Schneider C, et al. Laparoscopic Abdominoperineal Resection: early postoperative results of a prospective study involving 116 patients. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1503-11.
31. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low Rectal Cancer: Impact of Radiation and Chemotherapy on Surgical Treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1087-96.
32. Beart RW Jr, Moertel CG, Wieand HS, et al. Adjuvant therapy for resectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion. A study of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group. *Arch Surg* 1990; 125:897-901.
33. Fielding LP, Hittinger R, Grace RH, et al. Randomised controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992; 340:502-6.
34. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:1559-65.
35. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17:1356-63.
36. Pazdur R. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Phase III randomized study of oral uracil/regafur (UFT) with leucovorin vs fluorouracil with leucovorin following resection for Stage II/III Adenocarcinoma of the Colon (Summary Last Modified 05/1999). NSABP-C-06, clinical trial, closed, 03/31/1999.
37. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122:321-6.
38. NIH Consensus Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-50.

39. Wolmark N, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Phase III randomized comparison of 5-FU/CF vs 5-FU/LEV vs 5-FU/CF/LEV as adjuvant therapy following potentially curative resection of Dukes' B and C carcinoma of the colon (Summary Last Modified 06/89). NSABP-C-04, clinical trial, closed, 12/31/1990.
40. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1136-42.
41. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990; 8:1466-75.
42. Piedbois P, Buyse M, Gray R, et al. Portal vein infusion is an effective adjuvant treatment for patients with colorectal cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1995; 14:A-444, 192.
43. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:246-50.
44. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17:3553-9.
45. Poplin EA, Southwest Oncology Group: Phase III randomized study of bolus fluorouracil and leucovorin calcium with levamisole vs continuous infusion fluorouracil with levamisole as adjuvant therapy in patients with high risk colon cancer (Summary Last Modified 04/2000). SWOG-9415, clinical trial, closed, 12/15/1999.
46. Valone FH, Friedman MA, Wittlinger PS, et al. Treatment of patients with advanced colorectal carcinomas with fluorouracil alone, high-dose leucovorin plus fluorouracil, or sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin: a randomized trial of the Northern California Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989; 7:1427-36.
47. Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989; 7:1419-26.
48. Erlichman C, Fine S, Wong A, et al. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:469-75.
49. Doroshow JH, Multhaus P, Leong L, et al. Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8:491-501.
50. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991; 19:1967-72.

51. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:14-20.
52. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study group for palliative treatment of metastatic colorectal cancer study protocol 1. *J Clin Oncol* 1996; 14:2274-9.
53. Hansen RM, Ryan L, Anderson T, et al. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:668-74.
54. Aranda E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 1998; 9:727-31.
55. Pazdur R. Phase II study of UFT plus leucovorin in colorectal cancer. *Oncology* 1997; 54: 19-23.
56. Gonzalez Baron M, Feliu J, Giron C, et al. UFT modulated with leucovorin in advanced colorectal cancer: oncopaz experience. *Oncology* 1997; 54:24-9.
57. Hoff PM, Royce M, Medgyesy D, et al. Oral fluoropyrimidines. *Semin Oncol* 1999; 26:640-6.
58. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13:1303-11.
59. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-14.
60. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:1128-35.
61. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:709-15.
62. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:2910-9.
63. Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 647-62.
64. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. A phase III multicenter randomized study of CPT-11 versus supportive care (SC) alone in patients (Pts) with 5FU-resistant metastatic colorectal cancer (MCR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:A1, 1a.
65. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a

- multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-7.
66. Saltz LB, Douillard J, Pirota N, et al. Combined analysis of two phase III randomized trials comparing irinotecan (C), fluorouracil (F), leucovorin (L) vs F alone as first-line therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:A938, 242a.
67. Cunningham D. Mature results from three large controlled studies with raltitrexed ('Tomudex'). *Br J Cancer* 1998; 77:15-21.
68. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex colorectal cancer study group. *J Clin Oncol* 1998; 16:2943-52.
69. Von Hoff DD. Promising new agents for treatment of patients with colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:47-52.
70. 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; 33:214-9.
71. Bleiberg H, de Gramont A. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:32-9.
72. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-47.