

Artigo de Revisão

Tratamento potencialmente curativo no Cancro Colorectal Metastizado, a Propósito de um Caso Clínico

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante – 2010/2011

Autor: Catarina Teixeira Coutinho de Oliveira

catarina.tc.oliveira@gmail.com

Orientador: Dr. Franklim Marques

Porto, Junho de 2011

RESUMO

Introdução: O cancro do cólon e recto juntos são o terceiro tipo mais comum de cancro a nível mundial. Os últimos anos têm sido pródigos em avanços na redução da mortalidade, devido ao diagnóstico mais precoce e tratamentos mais eficazes. O plano de tratamento depende se a doença está apenas localizada, em que a opção é cirúrgica seguida ou não de terapêutica adjuvante de acordo com o estadio, ou metastizada à distância. A metastização do Cancro Colorectal é mais comum como recorrência após o tratamento de doença loco-regional (metastização metácrona), sendo o fígado o órgão mais atingido. O cancro do recto coloca desafios especiais devido à dificuldade de cirurgia local alargada, com necessidade de ressecção do mesorecto complementada ou não de radioterapia.

Objectivos: Revisão do tratamento potencialmente curativo no Cancro Colorectal Metastizado a propósito de um caso clínico de Adenocarcinoma do Recto com metastização hepática síncrona.

Desenvolvimento: A abordagem do Carcinoma Colorectal Metastizado deverá ser multidisciplinar, individualizada e englobar terapêuticas sistémicas e cirúrgicas, que resultam na melhoria da média de sobrevivência e no aumento de grupos de doentes que podem ser abordados com intenção curativa.

Conclusão: As metástases de adenocarcinoma colorectal podem entrar em remissão imagiológica completa com os actuais esquemas de quimioterapia associados ou não à terapêutica biológica. Nos casos de remissão imagiológica completa em que se opta por não cirurgia, é necessária uma vigilância clínica e imagiológica muito apertada e intervenção rápida no caso de recidiva.

Palavras-chave: Cancro colorectal, metastização, quimioterapia, neoadjuvante, adjuvante, fígado, cirurgia, cura

ABSTRACT

Introduction: Colorectal Cancer is the third most common cancer worldwide. Recent years have been lavish in progress in reducing mortality due to earlier diagnosis and more effective treatments. The treatment plan depends on whether the disease is only found locally, at which the option is surgery with or without subsequent adjuvant therapy according to the stage, or with metastatic involvement. The metastasis of the Colorectal Cancer are more common as recurrence after treatment of locoregional disease (metachronous metastasis), being the liver the most affected organ. The rectal cancer represents special challenges because of the difficulty of local surgery enlarged, requiring resection of mesorectum complemented or not by radiotherapy.

Objectives: Review of the potentially curative treatment in metastatic Colorectal Cancer in relation to a case of adenocarcinoma of the rectum with liver synchronous metastasis.

Development: The management of metastatic colorectal carcinoma should be multidisciplinary, individualized and include surgical and systemic therapies, which result in the improvement of median overall survival and increased patient groups that can be approached with curative intent.

Conclusion: The metastatic colorectal adenocarcinoma may go into complete imaging remission with current chemotherapy regimens associated or not with biological therapy. In cases of complete imaging remission where the option was not surgery, a very tight clinical and radiological surveillance is necessary and a rapid intervention in case of relapse.

Key Words: Colorectal cancer, metastasis, chemotherapy, neoadjuvant, adjuvant, liver, surgery, curative intent

INTRODUÇÃO

O Cancro Colorectal (CCR) é o terceiro mais frequente e mortal em todo o Mundo¹. Responsável por cerca de 1 235 000 novos casos/ano e 609 000 mortes/ano, apenas precedido como causa de morte, pelo pulmão e estômago². Em Portugal, é o cancro mais frequente com 6 952 novos casos e é responsável por cerca de 3 691 mortes/ano². Estima-se que em 2015 surjam 7657 novos casos de CCR.

As taxas de incidência mais elevadas observam-se na Austrália/Nova Zelândia e Europa Ocidental. Os países em desenvolvimento apresentam taxas mais baixas, particularmente na África e Ásia². Estas disparidades geográficas podem ser atribuídas a diferenças na exposição ambiental e factores da dieta, além da susceptibilidade genética.

Na última década tem-se registado uma diminuição na mortalidade, atribuída ao rastreio, diagnóstico precoce e aos avanços terapêuticos³.

A maioria dos cancros colorectais é considerada esporádica, apesar de um componente familiar presente em 15-30% dos casos⁴. Para além da história familiar existem outros factores de risco de desenvolvimento deste tipo de tumor nomeadamente, idade avançada, doença

intestinal inflamatória, dieta rica em gorduras e sedentarismo⁵. Vários factores têm sido identificados como protectores para o desenvolvimento do CCR, entre os quais, dieta rica em frutas e vegetais, actividade física regular, uso regular de aspirina ou anti-inflamatórios não-esteróides e terapia hormonal de substituição em mulheres pós-menopausa⁶.

Muitos cancros colorectais podem ser prevenidos pela implementação de planos de rastreio universais.

A maioria dos CCR iniciam-se como adenomas que sofrem mutações adicionais para se transformarem em carcinomas invasivos, sendo que 90% destes são adenocarcinomas⁷. Durante esta fase de adenoma, a sua detecção e remoção por via endoscópica reduz drasticamente o risco de transformação.

A maioria dos doentes com CCR sintomático pode apresentar-se com hematoquézias, melenas, dor abdominal, anemia ferropénica e/ou alterações do trânsito intestinal, bem como, sintomas constitucionais. Os primeiros sinais de CCR podem também ser determinados pela metastização à distância⁸.

A avaliação inicial de um doente com Cancro Colorectal fornece informação sobre o estadio clínico da doença e orienta o tratamento primário e

subsequente. Esta avaliação inclui história clínica e exame físico completo, colonoscopia total para estudo da lesão primária e exclusão de lesões síncronas, níveis séricos do antígeno carcinoembrionário e tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica (TAC) para pesquisa de metástases à distância, invasão local ou ganglionar. No caso do carcinoma do recto, a ecografia endorectal e/ou ressonância magnética (RMN) são importantes para avaliação da profundidade da invasão e dos gânglios, para planeamento terapêutico⁹. A Tomografia de Emissão de Positrões (PET-CT) pode ter importância como auxílio imagiológico em situações específicas, principalmente quando os outros exames deixam dúvidas e no caso de doença metastizada com potencial de cura cirúrgica¹⁰. A medição dos níveis séricos de marcadores tumorais associados ao CCR, particularmente o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o antígeno carboidrato (CA) 19.9, também é relevante apesar da baixa sensibilidade e especificidade, mas podem ser úteis na avaliação da resposta à terapêutica e no diagnóstico precoce de recidiva, no caso de inicialmente elevados¹¹.

Os CCR são estadiados patologicamente após cirurgia, usando o

sistema de estadiamento TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). As informações relativas ao grau de diferenciação do cancro, margens proximal, distal e circunferencial, invasão linfovascular e doença residual são fundamentais para a decisão do tratamento subsequente¹².

Apesar da existência de inúmeros estudos que avaliam o significado prognóstico de variáveis histológicas, moleculares e clínicas, o estadio patológico ao diagnóstico mantém-se como o principal indicador de prognóstico a longo-prazo. As características mais importantes são a presença de metástases à distância, extensão local do tumor, metastização ganglionar loco-regional e doença residual¹².

Cerca de 15 a 25% dos CCR apresentam-se metastizados à distância na altura do diagnóstico e destas 80-90% são inicialmente consideradas irressecáveis¹³. Cerca de 50 a 60% dos doentes com Cancro Colorectal inicialmente localizados desenvolvem metástases¹³.

Este processo pode ter por base uma disseminação linfática, hematogénea, por contiguidade ou ainda por via peritoneal.

As metástases podem apresentar-se como síncronas do fígado, pulmão,

peritoneais ou outros locais ou metástases, mais frequentes e mais comuns no fígado.

As metástases parecem desenvolver-se em três etapas: as células abandonam o local primário e disseminam (iniciação), invadem o novo parênquima (progressão) e finalmente colonizam um órgão à distância (virulência)¹⁴. Inúmeros eventos genéticos e epigenéticos determinam este processo, entre os quais, inactivação do gene APC ou activação B-catenina, seguida da activação do KRAS, activação do P13K, inactivação TP53¹⁵. A metastização acelerada de alguns CCR parece sugerir que as mutações necessárias podem surgir em algumas células no início do desenvolvimento do tumor, enquanto noutros necessitarão de anos para o seu desenvolvimento¹⁵.

A abordagem de doentes com carcinoma colorectal metastizado (CCRm) tem evoluído nos anos recentes. Os tempos de sobrevida médios têm aumentado e uma minoria significativa de doentes seleccionados encontram-se actualmente curados¹⁵.

A média de sobrevivência de doentes com Cancro Colorectal metastizado tem melhorado de 6 meses para mais de 2 anos, algo que pode ser explicado pela introdução de novos

fármacos bem como, pelo desenvolvimento de uma abordagem multidisciplinar desde o início da doença³. Os doentes com CCR metastizado tratados cirurgicamente com ressecção completa têm uma probabilidade de sobrevivência aos 5 anos de cerca de 40%¹⁶.

CASO CLÍNICO

Homem de 51 anos, previamente saudável, sem antecedentes pessoais e familiares de relevo. Adenocarcinoma do Recto diagnosticado em 7 de Fevereiro de 2009 por colonoscopia total realizada para investigação de quadro de aceleração do trânsito intestinal e rectorragias. A colonoscopia revelou lesão ulcerada entre os 10 e 16 cm da margem anal e múltiplos pólipos diminutos no recto médio e distal. A biópsia da lesão ulcerada revelou adenocarcinoma e os pólipos eram hiperplásicos.

A TAC toraco-abdomino-pélvica de estadiamento mostrou nódulo suspeito no lobo direito hepático com 29 mm. A RMN mostrou que esta lesão era compatível com metástase hepática única.

Em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar a 19 de Fevereiro de 2009 foi decidido fazer Tomografia de Emissão de Positrões (PET-CT) que

confirmou metástase hepática única. A Ecoendoscopia rectal permitiu estadiar o tumor como uT3 N1.

Em nova Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar foi decidido tratamento com radioterapia do tumor primário na dose total de 50,4 Gy e concomitante quimioterapia com Oxaliplatina mais Capecitabina. Terminou a 21 de Abril de 2009. Ressecção anterior do recto com ilioestomia de protecção em 2 de Junho de 2009. Durante o acto operatório não se palparam lesões no fígado ou sinais de carcinomatose peritoneal e a ecografia intra-operatória mostrou pequena lesão no segmento IV que punha o diagnóstico diferencial entre metástase ou cicatriz. Optado por diferir a decisão em relação ao fígado. O exame histológico revelou resposta completa a nível do recto e gânglios. Estadiado como ypT0 N0 M1.

Com vista à cirurgia da metástase hepática, repetiu PET-CT no dia 20 de Junho de 2009 que revelou hiperfixação em gânglio latero-aórtico sem evidência de focos hepáticos. Como a lesão hepática inicial estava localizada junto ao ramo direito da veia porta e não era detectável na TAC nem na PET-CT após quimioterapia mais radioterapia, em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar foi decidido vigiar.

Encerrou colostomia a 30 de Julho de 2009.

A 14 de Agosto de 2009 inicia quimioterapia pós-operatória com protocolo CapeOx x 2 ciclos (Capecitabina e Oxaliplatina), tendo mudado para CapIri (Capecitabina e Irinotecano) por neuropatia sensitiva à Oxaliplatina. Terminou quimioterapia no dia 17 de Dezembro de 2009, tendo feito ao todo 8 ciclos de quimioterapia pós-operatória.

Em Setembro de 2009 desenvolveu quadro de oclusão intestinal por bridas do delgado. No dia 17 de Setembro de 2009 operado a laparotomia exploradora com viscerolise e enterectomia segmentar. A inspecção e palpação da cavidade abdominal, fígado e cadeias ganglionares, nomeadamente para-aórticas e ilíacas, eram normais.

Mantém vigilância no Serviço de Oncologia Médica e Cirurgia, sem evidência de recidiva, com 2 anos de seguimento após cirurgia do primário.

TRATAMENTO DO CCRm

O Cancro Colorectal Metastizado pode dividir-se em três grupos: os inicialmente ressecáveis em que a primeira opção é a cirurgia seguida ou não de quimioterapia adjuvante; as metástases no limiar de ressecabilidade em que a melhor escolha é a

quimioterapia neoadjuvante de forma a maximizar as taxas de resposta e a facilitar uma ressecção R0 e os indiscutivelmente irresssecáveis em que a terapêutica é sistémica paliativa.

As taxas de sobrevivência aos 5 anos nos doentes com CCRm melhoram com a combinação de cirurgia e quimioterapia¹⁷. A abordagem multidisciplinar do CCRm incorporando terapêutica sistémica e local, resulta na melhoria da média de sobrevivência e no aumento do grupo de doentes que podem ser abordados com intenção curativa.

O prognóstico do CCRm mantém-se reservado apesar dos inúmeros avanços ao longo dos anos, nomeadamente com as novas terapêuticas dirigidas ao alvo.

As opções da terapêutica sistémica têm progredido significativamente, desde 1957 com o aparecimento do 5-fluorouracilo (5-FU) até ao armamento de múltiplos agentes citotóxicos e biológicos, actualmente disponíveis. Com a multiplicidade de opções, advém complexidade na escolha da terapêutica óptima, *timing*, sequência e dos intervalos sem terapêutica. A toxicidade inerente aos vários esquemas e as dúvidas no benefício na sobrevivência total acarretam dificuldades na generalização da quimioterapia

combinada como terapêutica padrão para todos os doentes com CCRm¹⁸.

Desde o aparecimento das fluoropirimidinas que estas tornaram-se a pedra basilar do tratamento do CCRm¹⁵. Mais tarde, surgiram as associações do 5-FU com leucovorina (LV), que melhoraram a sobrevivência global aos 5 meses¹⁹. Os estudos com capecitabina ou UFT (tegafur-uracilo) revelaram uma eficácia similar à associação 5-FU/LV^{20,21}.

As fluoropirimidinas continuam a ser a base das terapias combinadas que incluem, o irinotecano e a oxaliplatina (FOLFIRI e FOLFOX, respectivamente). Com a introdução dos esquemas terapêuticos FOLFOX e FOLFIRI, a média de sobrevivência ultrapassou os 20 meses²².

Actualmente, os esquemas mais utilizados no tratamento do CCRm passam pelo FOLFOX, FOLFIRI ou CapeOx, em associação ou não com os agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab ou panitumumab) ou combinações triplas em doentes com bom estado geral (FOLFOXIRI).

O FOLFOX é uma combinação da oxaliplatina com o 5-fluorouracilo e leucovorina, apresentando superioridade ao esquema 5-FU/LV²³. Deverá interromper-se a oxaliplatina após 3-4 meses de tratamento, se o doente

desenvolver neuropatia sensitiva periférica à oxaliplatina, continuando o resto do esquema²⁴, de modo a reduzir os efeitos de neurotoxicidade e a manter os efeitos benéficos anti-tumorais. A sua reintrodução poderá ser ponderada mais tarde, mostrando apresentar benefício na sobrevivência global²⁵.

O FOLFIRI adiciona ao 5-FU/LV o iritotecano, conferindo melhor sobrevivência livre de progressão²⁶ e maior sobrevivência total quando associado ao bevacizumab²⁷. A associação dos esquemas FOLFOX, FOLFIRI ou análogos com agentes dirigidos aos receptores do factor de crescimento epidérmico (cetuximab ou panatinumab) deverá ser equacionada apenas nos tumores que tenham o gene KRAS não mutado (tipo selvagem)²⁸.

A associação dos três fármacos (fluoropirimidinas, irinotecano e oxaliplatina) parece maximizar as taxas de sobrevivência, embora à custa de maior toxicidade²⁹. Tendo em conta a eficácia e o perfil de efeitos secundários dos dois esquemas, geralmente opta-se por iniciar o tratamento do CRCm com esquemas baseados na oxaliplatina, estando os esquemas baseados no irinotecano reservados para terapia de segunda linha.

O desenvolvimento de agentes biológicos, inibidores da angiogénese

(bevacizumab) e dos receptores do factor de crescimento epidérmico (cetuximab e panitumumab) tem melhorado os resultados terapêuticos nos doentes com CRCm³⁰ e parecem apresentar benefício nas estratégias de conversão de metástases de CRCm inicialmente irrecutíveis em recutíveis³¹.

Em 2003, surgiu o primeiro estudo em fase II que mostrou a eficácia do bevacizumab no CRCm³². Esta eficácia foi confirmada pelo estudo de Hurwitz *et al*³³ que mostrou uma associação positiva do bevacizumab em termos de taxa de resposta, progressão livre de doença e sobrevivência geral.

A associação do bevacizumab aos esquemas FOLFOX e XELOX (capecitabina com oxaliplatina), revelaram melhorias mais modestas³⁴ e levou a questionar a utilidade do bevacizumab. No entanto, a adição deste fármaco ao FOLFOX de 2ª linha, em doentes que não fizeram bevacizumab como primeira linha, foi testado num estudo de fase III (E3200) com resultados positivos³⁵.

O tratamento paliativo de primeira linha do CRCm com esquemas baseados em bevacizumab é agora justificável em doentes seleccionados. Permanecem algumas dúvidas quanto à eficácia em doentes que progridem após

resposta inicial à terapêutica neoadjuvante baseada em bevacizumab, à segurança em doentes com contra-indicações relativas e ao custo-eficácia, já que muitos estudos revelam benefícios modestos.

O cetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao domínio extracelular do receptor do factor de crescimento epidermóide, enquanto o panitumumab²³ é um anticorpo totalmente humanizado com actividade similar. Quando em presença de doentes refractários às fluoro-pirimidinas, irinotecano e oxaliplatina, a monoterapia com cetuximab ou panitumumab, em doentes com KRAS não mutado, produz taxas de resposta na ordem dos 12%^{23,36}. Efeitos similares são observados quando o cetuximab é adicionado a esquemas baseados no irinotecano ou oxaliplatina como tratamento de primeira-linha, onde se observam aumentos da taxa de resposta e da sobrevivência livre de doença³⁷⁻³⁹.

A utilização do cetuximab e panitumumab em combinação com a quimioterapia melhora significativamente a taxa de resposta de doentes com CCRm sem mutações do gene KRAS, nos tratamentos de primeira e segunda linhas³¹.

O uso concomitante dos dois agentes biológicos (inibidores da

angiogénese e inibidores dos receptores do factores de crescimento epitelial) não é recomendado⁴⁰⁻⁴².

A duração total, incluindo quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, não deverá ultrapassar os 6 meses⁴³.

Não existe actualmente nenhum detrimento na sobrevivência no tratamento com uma duração definida (6 meses) seguida por uma interrupção, comparativamente ao tratamento contínuo até à progressão da doença. O tratamento contínuo pode estar associado a mais efeitos secundários⁴⁴.

A eficácia da quimioterapia neoadjuvante não se encontra apenas limitada às metástases; o tumor primário também responde à terapêutica. Assim a ressecção cirúrgica do tumor primário não está indicada antes da quimioterapia neoadjuvante do CCRm excepto, se este é sintomático (obstrução, hemorragia)⁴⁵.

Com a terapêutica sistémica, alguns casos de CCRm entram em remissão completa mas, a cura a longo-prazo, apenas com quimioterapia, é rara¹⁵. A ressecção completa de metástases hepáticas é acompanhada de taxas de sobrevivência a 5 anos na ordem dos 30 a 50%⁴⁶, enquanto nas ressecções incompletas é análoga ao das metástases irressecáveis¹⁵. A ressecção hepática completa é o tratamento de escolha para

as metástases hepáticas ressecáveis no CCRm.

Doentes com tumor primário localizado e metástases hepáticas ressecáveis, deverão ser operados com intenção curativa (R0) ao primário e às metástases, numa única cirurgia ou de forma sequencial dependendo da complexidade da cirurgia, comorbilidades, experiência do cirurgião ou achados cirúrgicos, com ou sem quimioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante⁴⁷. Se utilizada quimioterapia neoadjuvante a altura óptima para realização de ressecção hepática é após a realização de menos do que seis ciclos de terapia sistémica³¹.

Historicamente, as metástases hepáticas eram consideradas irressecáveis quando tinham grande tamanho, má localização, múltiplas ou evidência de metastização extra-hepática⁴³. Os critérios de ressecabilidade foram mudando com o tempo e o aumento da experiência. Actualmente, é aceitável que cirurgias experientes possam levar a cabo diferentes tipos de cirurgia, incluindo ressecções múltiplas, desde que a reserva hepática seja suficiente (> 30%) e que a cirurgia não seja demasiado arriscada tendo em conta a localização (proximidade aos vasos do fígado remanescente). É fundamental que a

doença extra-hepática seja também ressecável e a avaliação da biologia tumoral⁴³.

Factores de mau prognóstico para doentes com metástases hepáticas incluem metástases múltiplas, >5 cm de diâmetro, apresentação síncrona, gânglios linfáticos invadidos e níveis elevados de marcadores tumorais. Assim, considera-se que mesmo que as metástases sejam tecnicamente ressecáveis, caso estejamos perante algum destes factores de mau prognóstico, os doentes deverão fazer quimioterapia neo-adjuvante⁴³.

Uma maioria dos doentes têm recidiva após a ressecção hepática. Os padrões de recorrência tendem a ser intra-hepáticas em 2/3 dos casos, extra-hepática em 50% e cerca de 25% apresentam ambas as situações⁴⁸.

A quimioterapia peri-operatória pode ser usada nos doentes com metástases hepáticas ressecáveis para facilitar cirurgias menos radicais e tratar micrometástases. Há estudos que revelam que doentes cuja doença progride mas, ainda são candidatos à cirurgia, apresentam o mesmo prognóstico dos que são operados antes da quimioterapia⁴⁶.

A abordagem das metástases pulmonares é análoga à das hepáticas. A ressecção pulmonar deverá ser

equacionada em doentes com tumor controlado noutros locais, nomeadamente o tumor primário, reserva cardiopulmonar adequada, que possam tolerar a cirurgia e em que será expectável a obtenção de margens R0. A presença de invasão dos gânglios do mediastino é contra-indicação para a ressecção pulmonar³¹.

A evolução destes doentes é mais favorável quando as metástases são isoladas ou em baixo número, localizadas apenas no pulmão e quando o seu aparecimento ocorre após um longo intervalo livre de doença³¹.

Nos doentes com doença considerada inicialmente irressecável e propostos para terapia sistémica, devem ser avaliados dois meses após início da quimioterapia e a cada dois meses de aí em diante, para não ser perdida a janela cirúrgica⁴⁹.

A ablação por radiofrequência de metástases hepáticas irressecáveis ou recorrentes pode ser uma técnica complementar à cirurgia e quimioterapia em doentes específicos com metástases hepáticas (número ≤ 3 e tamanho ≤ 3 cm) ou em doentes com comorbilidades ou baixa reserva hepática⁵⁰. O seu uso não deve ser indiscriminado e em doentes com doença potencialmente ressecável, a cirurgia é a melhor opção. A

radioterapia pode também ser uma opção em metástases hepáticas irressecáveis com diâmetro máximo <8 cm, afastadas do intestino delgado ou estômago e que permitem a manutenção de uma reserva hepática não irradiada ≥ 700 mL³¹. Não existem no entanto, estudos randomizados que suportem esta técnica e o seu benefício clínico não é claro.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

O Cancro Colorectal é um importante problema de saúde pública sendo responsável por cerca de 7000 novos casos anuais em Portugal e com tendência a aumentar². A incidência do cancro do recto na Europa é de cerca de 35% de todos os cancros colorectais². Nos últimos anos têm-se feito progressos acentuados na redução da mortalidade, por meio do diagnóstico mais precoce através de planos de rastreio, sensibilização da população para sintomas precoces e avanços terapêuticos na área da cirurgia, quimioterapia e mais recentemente terapêuticas dirigida¹.

Aproximadamente 25% dos doentes com Cancro Colorectal apresenta-se com metástases síncronas ao diagnóstico e destas 80%-90% são inicialmente irressecáveis^{13,51-53}. Quase 50% dos doentes com CCR

desenvolveram metástases, contribuindo para a alta taxa de mortalidade destes tumores^{13,54-59}. Há algumas evidências que indicam que o Cancro Colorectal com metástases síncronas está associada a doença mais disseminada e pior prognóstico que a doença colorectal metastática que se desenvolve metacronamente⁶⁰. A metastização do CCR tem sido alvo de inúmeros estudos com o intuito de determinar qual a melhor abordagem terapêutica, sendo o fígado o órgão mais atingido.

A suspeita clínica ou bioquímica de doença metastática deve ser sempre confirmada por estudos de imagem (geralmente TAC ou em alternativa RM ou Ecografia). A Tomografia por Emissão de Positrões com Fluorodeoxiglicose (FDG-PET) pode ser útil na determinação das características malignas das lesões, especialmente quando combinada com TAC. A PET-CT é especialmente útil para caracterizar a extensão da doença metastática quando as metástases são potencialmente operáveis. A histologia do tumor primário ou metástases é sempre necessária antes de iniciar a quimioterapia¹³. Nas metástases metácrônicas, a confirmação histopatológica ou citológica da metástase deve ser obtida se a apresentação clínica ou radiológica é atípica ou muito tardia

após o diagnóstico inicial do tumor primário. Metástases operáveis não necessitam de confirmação histológica ou citológica antes da ressecção, devido à baixa possibilidade de disseminação. A estratégia de tratamento do CCR metastizado deve ser discutida por uma equipa multidisciplinar.

O estadiamento deve incluir pelo menos um exame clínico, hemograma completo, testes de função renal e hepática, CEA, TAC toraco-abdomino-pélvico (alternativa RM) e colonoscopia total. A condição geral e estado performance do doente são fortes factores de prognóstico e preditivos. Exames adicionais como clinicamente necessários são recomendados antes da cirurgia com intenção curativa. A PET-CT pode dar informações adicionais nas lesões equívocas antes da ressecção de doença metastática ou pode identificar novas lesões no caso de planeamento de cirurgia de metástases. No cancro do recto a ecoendoscopia nos tumores mais precoces (cT1-T2) ou RMN rectal para todos os tumores, incluindo os mais precoces, é recomendada para seleccionar os doentes para tratamento pré-operatório e extensão da cirurgia^{61,62}. O exame histopatológico deve incluir margens proximais, distais e circunferenciais e gânglios regionais (pelo menos 12 gânglios são

recomendado ser examinados) e invasão vascular ou perineural^{12,63-64}.

A maioria dos doentes com CCR que tem doença metastática não é inicialmente candidata a cirurgia. Doentes com metástases síncronas e um primário intacto e não obstruído, a ressecção paliativa do primário é raramente indicada, e a quimioterapia sistémica é o tratamento inicial preferido⁶⁷. É, contudo importante, seleccionar os doentes cujas metástases não são inicialmente operáveis mas, que se podem tornar operáveis, após boa resposta à quimioterapia de combinação^{52,68,69}.

Doentes que apresentam cancro primário do cólon sintomático (ex. oclusão, hemorragia) e sincronamente doença metastática, a ressecção do tumor primário deve ser considerada antes de iniciar a quimioterapia. Doentes com cancro do recto metastizado sem sintomas do tumor primário (quadro oclusivo), a radioterapia (combinada com quimioterapia) do tumor primário deve ser considerada, para obter controlo óptimo do tumor primário⁷⁰⁻⁷⁴.

A ressecção cirúrgica deve ser equacionada para metástases solitárias ou limitadas, visto oferecer a melhor probabilidade de sobrevivência a longo prazo de 30%-35% (mais de 50% em

algumas séries). Infelizmente, 60% a 75% destes doentes sofrem recidiva após ressecção completa⁷⁵.

Em doentes com metástases hepáticas, a quimioterapia de combinação peri-operatória com regime tipo FOLFOX ou tipo FOLFIRI melhora a sobrevida livre de progressão por cerca de 7%-8%. A quimioterapia peri-operatória é dada por 2-3 meses antes da cirurgia seguida novamente de quimioterapia no pós-operatório até um total de 6 meses. Não há ainda evidência que juntar agentes biológicos aos dupletos de quimioterapia melhore o prognóstico na doença operável comparada com a quimioterapia isolada combinada com a ressecção das metástases⁷⁶⁻⁷⁹. A resposta patológica parece ser indicador de prognóstico.

A diminuição do número de metástases isoladas não deve ser considerada pois a maioria de metástases em remissão radiológica completa, ainda contém células tumorais microscópicas viáveis. Em doentes em que as metástases desapareceram nos meios de imagem *standard*, a doença microscópica está muitas vezes presente^{69,80} e uma discussão multidisciplinar da estratégia óptima deve ser usada. Quimioterapia de combinação *standard* compreendendo 5-FU/LV em combinação com

irinotecano, tipicamente FOLFIRI⁸¹ ou oxaliplatina (FOLFOX)^{51,82-84} tem sido referido facilitar a ressecção de 7%-40% dos doentes com metástases inicialmente irressecáveis, dependendo da selecção inicial dos doentes.

A cirurgia das metástases hepáticas deve ser realizada logo que estas se tornem ressecáveis, visto a administração prolongada de quimioterapia poder levar a maior morbidade pós-operatória.

Os critérios para ressecabilidade de metástases hepáticas não estão estandardizados e têm evoluído nos últimos anos e estão claramente relacionados com a experiência do cirurgião e da equipa multidisciplinar⁸⁵⁻⁸⁷.

Na selecção das opções de tratamento dos doentes com CCRm, a determinação dos fins do tratamento e estratégias são cruciais. A possibilidade de ressecção de todas as metástases deve ser considerada. Por isto, e também pela maior actividade, regimes de combinação multiagentes são propostos para muitos doentes.

Nos cancros do recto localmente avançados (T3 ou superior e/ou gânglios positivos) quimiorradioterapia pré-operatória, 50,4 Gy, 1,8 Gy/fracção⁸⁸⁻⁹⁰ com concomitante quimioterapia baseada no 5-FU^{91,92} ou

capecitabina deve ser usada, seguida por cirurgia passada 6-8 semanas⁷³. A combinação de 5-FU ou outro antifolato com outros agentes como a oxaliplatina⁹³⁻⁹⁵ ou irinotecano ou agentes biológicos dirigidos, tem sido extensamente explorado em estudos fase I-II, com reclamados resultados mais favoráveis (maior redução de estadio, maiores taxas de resposta patológica completa), mas também, com maior toxicidade aguda. Vários ensaios randomizados comparativos estão em curso.

Se os doentes com cancro do recto primariamente disseminado (metástases síncronas) devem receber primeiro tratamento locorregional e em seguida tratamento sistémico ou o inverso, pode ser evidente em certos casos, mas nos restantes é pouco conhecido. A idade, co-morbilidades, preferência do doente, extensão do primário e das metástases devem ser consideradas. Particularmente, se o número de metástases é limitado (oligometastático) e se situadas em locais que podem ser ressecadas, é importante considerar a sequência e o que constitui a maior ameaça para o doente.

No presente caso de adenocarcinoma do recto localmente avançado (uT3 N1) com metástase hepática única em localização central,

junto do ramo direito da veia porta, de difícil abordagem cirúrgica, foi decidido iniciar o tratamento com radioterapia e quimioterapia. Optou-se por esquema de quimioterapia mais agressivo com oxaliplatina e capecitabina para aumentar a probabilidade de actuar também na metástase hepática e possíveis micrometástases, e assim aumentar a possibilidade de ressecção cirúrgica da metástase hepática com margens livres de doença, embora com maior risco de toxicidade. Enquanto aguardava pela altura óptima da cirurgia do primário fez novo ciclo de quimioterapia com Oxaliplatina e Capecitabina. Operado ao tumor primário às 6 semanas após terminar a radioterapia. Apresentava remissão patológica completa do tumor primário (ypT0 N0). No pós-operatório foi re-estadiado com meios de imagem incluindo a TAC abdomino-pélvica e PET-CT que não mostravam evidência de lesões metastáticas incluindo, o desaparecimento completo da lesão hepática. Em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar foi decidido vigiar e não realizar a ressecção hepática por desaparecimento completo da mesma, não captação na PET-CT e dada a sua localização central de difícil acesso cirúrgico. Fez quimioterapia pós-operatória com

protocolo CapeOx (Capecitabina e Oxaliplatina), tendo alterado para CapIri por neuropatia à oxaliplatina, até perfazer no total 6 meses de tratamento. Tem-se mantido em vigilância clínica e por imagem apertada para detecção precoce de recidiva com vista a cirurgia com intenção curativa.

Presentemente com seguimento de 2 anos após cirurgia ao tumor primário não tem evidência de recidiva.

As metástases de Adenocarcinoma Colorectal podem entrar em remissão imagiológica completa com os actuais esquemas de quimioterapia associados ou não à terapêutica biológica. Uma percentagem alta ainda tem células residuais quando o local das metástases é ressecado. Por enquanto, ainda não existem meios clínicos que nos permitam saber quais os doentes que entraram em remissão patológica completa e que podem ser poupados à cirurgia. Nos casos de remissão imagiológica completa em que se opta por não cirurgia, é necessária uma vigilância clínica e imagiológica muito apertada e intervir rapidamente no caso de recidiva.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Franklim Marques, orientador deste trabalho, pela sua dedicação na transmissão de

conhecimentos, pela disponibilidade e pela ajuda na concretização deste projecto.

À minha família, pelo apoio transmitido.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>
3. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, *et al.* Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Ann Oncol.* 2010;21 (Supplement 6):vi1-vi10.
4. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10): 2992.
5. Hawk ET, Levin B. Colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2005; 23(2): 378.
6. Jänne, PA, Mayer, RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000; 342:1960.
7. Gryfe R, Swallow C, Bapat B, Redston M, Gallinger S, Couture J. Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer.* 1997; 21(5):233-300.
8. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(10):3039.
9. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, *et al.* Accuracy of endorectal ultrasonography in pre-operative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(1):10.
10. Whiteford MH, Whiteford, HM, Yee LF, *et al.* Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:759.
11. Locker GY, Hamilton S, Harris J, *et al.* ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:5313.

12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, *et al.* eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer.2010.
13. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, *et al.* Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer. 2006; 42: 2212–2221.
14. Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. Nat Rev Cancer. 2009; 9: 274–284.
15. Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic Colorectal Cancer: From Improved Survival to Potential Cure. Oncology. 2010; 78:237-248.
16. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, *et al.* European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol. 2009; 20:985–992.
17. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougler P *et al.* Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. Eur J Cancer. 2007;43:2037-2045.
18. Seymour M. Standing up for the sequential strategy. EJC 2008; Supplements 6 (13): 12-18.
19. 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;306:752–755.
20. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol. 2001; 19: 4097–4106.
21. Cassidy J, Rothenberg M, Saltz L, *et al.* Efficacy of capecitabine vs. 5-FU in colorectal and gastric cancer: meta-analysis of survival in 6 clinical trials. Presented at Am. Soc. Clin. Oncol.2008: Gastrointest. Symp., Orlando, FL. Abstr. 340.
22. 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(2): 229-237.
23. Segal NH, Saltz LB. Evolving Treatment of Advanced Colon Cancer. *Annu Rev Med.* 2009;60:207–19.
24. Chibaudel B, Maindaultt-Goebel F, Lledo G, Mineur L, *et al.* Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:5727-5733.
25. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, *et al.* Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3224–29.
26. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, *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.
27. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:689–90.
28. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4700-4713.
29. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol.* 2004;22: 1209–14.
30. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(22): 3677-3683.
31. Vickers M, Samson B, Cripps C, *et al.* Eastern Canadian Colorectal Cancer Consensus Conference: setting the limits of resectable disease. *Current Oncology.* 17 2010;3:70-75.

32. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, *et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:60–65.
33. 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.
34. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013–19.
35. Giantonio BJ, Meropol NJ, Catalano PJ, *et al.* Magnitude of progression-free survival (PFS) improvement and treatment (Tx) duration in metastatic colorectal cancer (mCRC) for bevacizumab (BV) in combination with oxaliplatin-containing regimens: an analysis of two phase III studies. *J Clin Oncol.* 2007;(Meet. Abstr.) 25:4073.
36. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004;22: 1201–8.
37. Van Cutsem E, Lang I, Nowacki M, *et al.* Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU / FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. In: ASCO Annual Meeting 2007, Chicago; *J Clin Oncol.* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I; 25: 4000.
38. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al.* Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. In: ASCO Annual Meeting 2007, Chicago; *J Clin Oncol.* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I; 25: 4035.
39. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, *et al.* Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5225–32.
40. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, *et al.* A randomized phase IIIB trial of

- chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:672-680.
41. Tol J, Koopman M, Cats A, *et al.* Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2009;360: 563-572.
42. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, *et al.* Randomized Phase II Trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol.* 2007;25: 4557–61.
43. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009;20(6): 985–92.
44. Chau I, Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? *British Journal of Cancer.* 2009;100:1704 – 1719.
45. Damjanov N, Weiss J, Haller DG. Resection of the Primary Colorectal Cancer Is Not Necessary in Nonobstructed Patients with Metastatic Disease. *The Oncologist.* 2009;14:963–969.
46. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, *et al.* Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1844–1851.
47. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, *et al.* Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastasis: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14: 3481-3491.
48. Stein A, Rüssel J, Peinert S, Arnold D. The Role of Peri-operative Treatment in Resectable Liver Metastases of Colorectal Cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;2(6):389-398.
49. Bartlett DL, Berlin J, Lawers GY, *et al.* Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13: 1284-1292.
50. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical

- benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009;45: 1748–1756.
51. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, *et al*. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9243-9249.
52. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology*. 2006;20:1161-1176.
53. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, *et al*. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:766-770.
54. Tsikitis VL, Malireddy K, Gree EA, *et al*. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3671–3676.
55. Desch C, Benson A, Somerfield M, *et al*. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8512–8519.
56. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3816–3823.
57. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 CD002200.
58. Yoo PS, Lopez, Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2006;6:202-207.
59. Cohen AM, Fortner JC, *et al*. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15:938-946.
60. Tsai MS, Su YH, Ho MC, *et al*. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:786-794.
61. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, *et al*. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - a meta-analysis. *Radiology*. 2004; 232: 773–783.

62. Smith N, Brown G. Preoperative staging in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008; 47:20–31.
63. Washington MK, Berlin J, Branton P, *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1539-1551.
64. Compton CC, Fielding LP, Burgard LJ, *et al.* Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:979-994.
65. Nagtegaal ID, Marijnen Ca, Kranenbarg EK, *et al.* Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:350-357.
66. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26:303-312.
67. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, *et al.* Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol.* 2009;27:3379-3384.
68. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:2038-2048.
69. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, *et al.* Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy; should we be concerned? *J Gastrointest Surg.* 2010;14:1691-1700.
70. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, *et al.* Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECAC2). *Radiother Oncol.* 2009; 92: 148–163.
71. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, *et al.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373: 811–820.
72. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, *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: 4620–4625.
73. Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1114–1123.
74. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, *et al.* A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3687–3694.
75. Van Cutsen E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010;21(Supplement5): v93–v97.
76. Folprecht G, Guenberger T, Bechstein WO, *et al.* Tumour response and secondary respectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11;38-47.
77. Tan BZ, Zubal B, Hawkins W, *et al.* Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract no. 497.
78. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, *et al.* Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol.* 2005;91:173-180.
79. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, *et al.* Addition of bevacizumab to irinotecan and oxaliplatin based preoperative chemotherapy regimes does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2008;206:9096-9106.
80. Benoist S, Brouquet A, Penna C, *et al.* Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939-3945.
81. Pozzo C, Basso M, Cassano A, *et al.* Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004;15:933-939.
82. Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-657.

83. Delaumoit T, Alberts ER, Sargent DJ, *et al.* Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from intergroup N9741. *Ann Oncol.* 2005;16:425-429.
84. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016.
85. Altendorf-Hofmann A, Sheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:65-192.
86. Pawlik TM, Schulick RD, Chti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008;13:51-64.
87. Vauthey J.N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable - does it work? *Semin Oncol.* 2005;32:118-122.
88. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol.* 2006;33:S64-69.
89. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med.* 2004;351:1731-1740.
90. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, *et al.* Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:52-57.
91. Bosset JF, Calais G, Mineur L, *et al.* Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005;23:5620-5627.
92. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, *et al.* Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organization for research and Treatment of Cancer radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:4379-4386.
93. Gunnlaugsson A, Anderson H, Fernebro E, *et al.* Multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in combination with

- radiotherapy for unresectable colorectal cancer: The CORGI-L study. *Eur J Cancer*. 2009;54:807-813.
94. Chua Y, Barbachano Y, Cummingham, *et al*. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:241-48.
95. Koeberle D, Burkhard R, Moos R, *et al*. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *B J Cancer*. 2008;98:1204-1209.

O autor,

Catarina Teixeira Coutinho de Oliveira