

Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal

Pilar García Alfonso, Andrés J. Muñoz Martín y Silvia García Adrián
Servicio de Oncología Médica. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

El tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico ha cambiado drásticamente en los últimos años. Hasta la década de los noventa la única opción terapéutica era el 5-FU en sus diferentes esquemas de administración, como son la modulación con leucovorín o la infusión continua.

Los nuevos fármacos como el CPT-11, oxaliplatino, raltitrexed y fluoropirimidinas orales poseen una marcada actividad y han permitido mejorar los resultados del CCR.

Las combinaciones de 5-FU/leucovorín con irinotecán o con oxaliplatino en primera línea han incrementado la supervivencia y la tasa de respuestas, lo que ha permitido el desarrollo de la neoadyuvancia en pacientes con metástasis hepáticas y contribuido a aumentar la tasa de resecciones curativas.

Las fluoropirimidinas orales (UFT y capecitabina) poseen una actividad comparable al 5-FU en bolo en primera línea y puede que lleguen a sustituirlo en las combinaciones aportando menor toxicidad y la comodidad de la vía oral.

Los nuevos agentes que actúan sobre dianas moleculares muestran una actividad prometedora y llegarán a formar parte de los esquemas terapéuticos futuros del CCR metastásico.

Palabras clave: *Cáncer colorrectal. Metástasis. Quimioterapia. Paliativo. Neoadyuvante.*

PALLIATIVE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

The treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) has changed dramatically in the last few years. Until the 1990s, the only therapeutic option was fluorouracil (5-FU) in its various forms of administrations such as combined with leucovorin or in continuous infusion.

New drugs such as CPT-11, oxaliplatin, raltitrexed, and oral fluoropyrimidines have marked activity and have improved outcome in CRC.

The combination of 5-FU/leucovorin with irinotecan or oxaliplatin as the first line treatment of the disease has increased survival and response rate. This has allowed neoadjuvant therapy in patients with hepatic metastases, thus increasing the rate of curative resection.

The activity of oral fluoropyrimidines (UFT and capecitabine) is similar to that of 5-FU bolus as first-line therapy and these drugs may replace 5FU combinations, reducing toxicity and increasing tolerance to the oral route.

The new agents that act on molecular targets show promising activity and will form part of future therapeutic regimens for metastatic CRC.

Key words: *Colorectal cancer. Metastases. Chemotherapy. Palliative. Neoadjuvant.*

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales y ocasiona cada año 100.000 muertes en Europa y 70.000 en EEUU. La cirugía ha conseguido curar a un 50% de los

pacientes con CCR; sin embargo, existe otro 50% de pacientes que desarrollará enfermedad metastásica y que requerirá otro abordaje terapéutico con quimioterapia sistémica. Hasta hace pocos años la única opción terapéutica para estos pacientes era la quimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) en diferentes esquemas de administración modulado o no con leucovorín. El desarrollo reciente de nuevos fármacos, como son las nuevas fluoropirimidinas orales (UFT y capecitabina), raltitrexed, irinotecán y oxaliplatino, ha cambiado drásticamente la situación (tabla 1). La quimioterapia paliativa ha demostrado sin duda su capacidad para mejorar la supervivencia sin detrimento de la calidad de vida y de retrasar la aparición de enfermedad sintomática. La supervivencia

Correspondencia: Dra. P. García Alfonso.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: felipe.calvo@madrid.org

TABLA 1. Cronología de las opciones terapéuticas en el cáncer colorrectal avanzado

Década	Opción terapéutica
1960	5-FU
1980	5-FU modulado
1990	5-FU en infusión
	Nuevos agentes citotóxicos: raltitrexed, irinotecán, oxaliplatino, fluoropirimidinas orales
2000	Agentes que actúan sobre nuevas dianas
	Marcadores moleculares

TABLA 2. Regímenes de 5-FU en bolo y en infusión

Régimen	Dosis y esquemas de administración de 5-FU y LV
Clínica Mayo	5-FU (425 mg/m ²) i.v. en bolo + LV (20 mg/m ² /día) × 5 días cada 4 semanas
De Gramont (Francia, Inglaterra)	LV (200 mg/m ²) 2 h + 5-FU (400 mg/m ²) i.v. bolo + 5-FU en infusión de 22 h (600 mg/m ²) durante 2 días consecutivos cada 2 semanas
AIO (Alemania)	5-FU (2.600 mg/m ²) IC de 24 h + LV (500 mg/m ²), semanalmente × 6
TTD (España)	5-FU 3.500 mg/m ² /semana, IC de 48 h

global de los pacientes sin quimioterapia es de 5-6 meses y, con esquemas de 5-FU, de 11 meses^{1,2}. Los nuevos esquemas de combinación han permitido duplicar la supervivencia global de la enfermedad metastásica e incrementan la tasa de respuestas, lo que ha llevado al desarrollo de la quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de incrementar la cirugía radical de las metástasis hepáticas (fig. 1). Otras técnicas locales, como la radiofrecuencia, la crioterapia y la quimioterapia intraarterial, están contribuyendo a mejorar la supervivencia de los pacientes con metástasis confinadas al hígado.

Otros abordajes terapéuticos son los nuevos agentes que actúan sobre dianas moleculares, los cuales están

demostrando una actividad prometedora y formarán parte a corto plazo del arsenal terapéutico.

Durante décadas ha existido una actitud de escepticismo hacia la utilidad de la quimioterapia paliativa. Sin embargo, en los últimos años ha quedado clara su indicación, ya que es capaz de duplicar la supervivencia de estos pacientes, mejorar la calidad de vida y contribuir a la curación de los pacientes con metástasis hepáticas al facilitar su resección.

Quimioterapia sistémica

Esquemas con 5-FU

Históricamente la quimioterapia sistémica en el CCR con 5-FU se ha acompañado de una baja tasa de respuestas, que no superaban el 20%, con un pobre impacto en la supervivencia. Antes de la introducción de las combinaciones de quimioterapia las estrategias de quimioterapia sistémica en el CCR han sido la modulación del 5-FU, especialmente con leucovorín, y la infusión continua. El leucovorín aumenta el efecto del 5-FU al potenciar la unión de la timidilato sintetasa con el metabolito activo del 5-FU (FdUMP). La infusión continua del 5-FU potencia su eficacia al prolongar la exposición de este fármaco de corta vida media que actúa específicamente en la fase S celular. Dos metaanálisis han confirmado la superioridad de estas estrategias terapéuticas sobre el 5-FU en bolo. La modulación del 5-FU con leucovorín demostró una tasa de respuestas significativamente superior al 5-FU en bolo (23 frente al 11%), sin que se encontraran diferencias significativas en la supervivencia, que fueron de 11,5 y 11 meses, respectivamente³ (tabla 2). El beneficio de la infusión continua de 5-FU respecto al bolo se confirma en un metaanálisis que encuentra un incremento significativo para la infusión no sólo en respuestas (22 frente al 14%), sino también en supervivencia (12,1 frente a 11,3 meses)⁴. Además se encontró un ligero beneficio en el perfil de toxicidad con mayor inci-

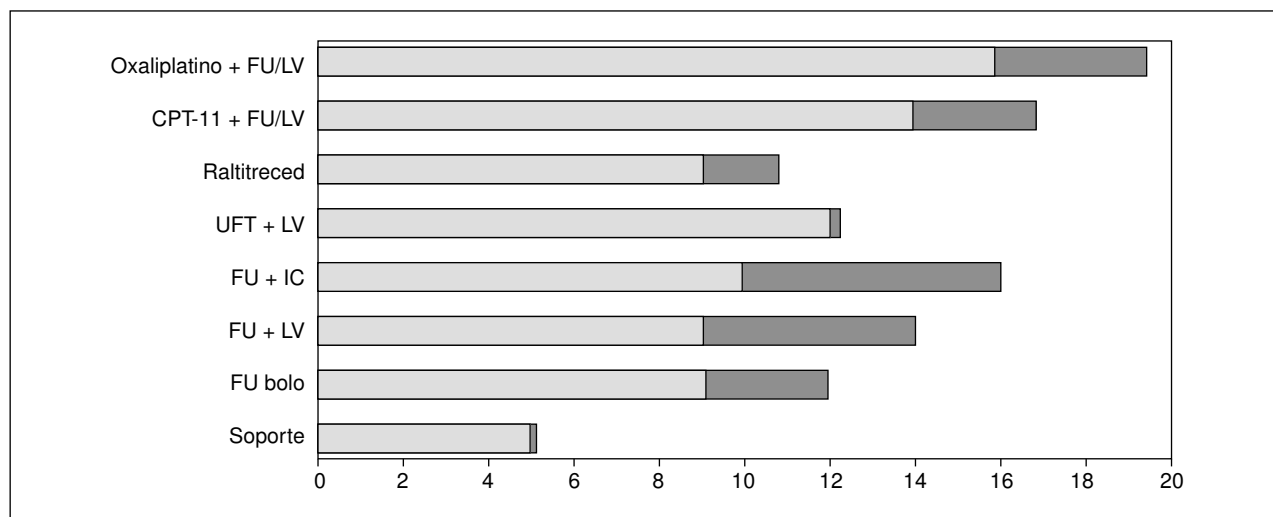


Fig. 1. Estudios fase III de primera línea de quimioterapia en CCR avanzado.

TABLA 3. Combinaciones de quimioterapia en el cáncer colorrectal metastásico: tratamiento de primera línea

Autores	Régimen	RO (%)	TTP (meses)	SV (meses)	p
Douillard et al ⁷	5-FU/LV/Irinotecán	41*	6,7*	17,4*	
	5-FU/LV	23*	4,4	14,1	< 0,05*
Saltz et al ⁶	5-FU/LV/Irinotecán	39	7,0*	14,8*	
	5-FU/LV (Clínica Mayo)	21	4,3	12,8	< 0,05*
	Irinotecán	18	4,2	12,0	
De Gramont et al ⁹	5-FU/LV/Oxaliplatino	51*	9*	16,2	
	5-FU/LV	22	6,2	14,7	< 0,05*
Giachetti et al ⁸	5-FU/LV/Oxaliplatino	53*	8,7*	19,4	
	5-FU/LV (cronomodulado)	16	6,1	19,9	< 0,05*
Grothey et al ¹⁰	5-FU/LV/Oxaliplatino	51*	8*		< 0,05*
	5-FU/LV (Clínica Mayo)	21	5,6		

RO: respuestas objetivas; TTP: tiempo a la progresión; SV: supervivencia. *Valores significativos.

dencia de toxicidad grado 3-4 en pacientes que recibieron 5-FU en bolo. Aproximadamente un 15% de los pacientes que habían progresado con el 5-FU en bolo respondió con la infusión continua.

Estos hallazgos se han confirmado con los resultados de un estudio de la EORTC, en el que 497 pacientes con CCR metastásico fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento: a) 5-FU/leucovorín (Clínica Mayo); b) 5-FU en infusión continua semanal por 6, y c) 5-FU en infusión continua más leucovorín semanal. La modulación del 5-FU en infusión demostró mayor actividad en la tasa de respuestas sin impacto significativo respecto a la Clínica Mayo y al 5-FU en infusión semanal (20,5 frente al 11,5 y al 9,3%) y un impacto significativo en la supervivencia libre de enfermedad (6,6 frente a 4,1 y 4,4 meses). No hubo diferencias en la supervivencia global para los tres grupos (13,2 frente a 12 y 12,5 meses). La modulación con leucovorín de la infusión presentó mayor toxicidad en lo referente a diarrea, toxicidad cardíaca y en síndrome mano-pie⁵.

En Europa el tratamiento de elección es la infusión continua del 5-FU con la utilización de diferentes esquemas según las preferencias de cada país (TTD, AIO, de Gramont) y en EE.UU. se prefiere la modulación del 5-FU con leucovorín en el esquema Mayo o el régimen Roswell Park semanal. Estos tratamientos han sido la base para el desarrollo de los esquemas de combinación (tabla 3).

El beneficio de la modulación y de la infusión continua del 5-FU respecto al bolo también se ha confirmado en pacientes con metástasis hepáticas como única localización metastásica. Un reciente metaanálisis ha evaluado la repercusión sobre la supervivencia de la quimioterapia en pacientes con metástasis confinadas al hígado analizando a 1.458 pacientes de 22 ensayos y 4 metaanálisis en los que se comparaba el 5-FU en bolo frente a grupos experimentales de 5-FU (modulación con leucovorín, modulación con metotrexato, infusión continua y el 5-FU intraarterial). Los resultados encuentran una supervivencia significativamente mayor para el grupo experimental de 12,7 meses frente a 11,3 meses para el 5-FU en bolo¹¹.

Nuevos fármacos en quimioterapia paliativa

Este panorama limitado se ha modificado con la introducción de nuevos fármacos (raltitrexed, UFT, capecitabi-

TABLA 4. Comparación entre las fluoropirimidinas orales y el 5-FU/LV en el cáncer colorrectal avanzado: estudios en fase III

Estudios	Tratamiento	RO (%)	TTP (meses)	SV (meses)
UFT/LV				
Pazdur et al ¹⁴	UFT/LV	12	3,5*	12,4
	5-FU/LV	15	3,8	13,4
Carmichael et al ¹⁵	UFT/LV	11	3,4	12,3
	5-FU/LV	9	3,3	10,3
Capecitabina				
Van Cutsem et al ¹³	Capecitabina	19	5,2	13,2
	5-FU/LV	15	4,7	12,5
Hoff et al ¹²	Capecitabina	26*	4,3	12,5
	5-FU/LV	12	4,7	13,3

*Valores significativos (p < 0,05). RO: respuestas objetivas; TTP: tiempo a la progresión; SV: supervivencia.

na, CPT-11 y oxaliplatino) y sus combinaciones. En concreto, las combinaciones de 5-FU/leucovorín con CPT-11 o con oxaliplatino se han convertido en el tratamiento de elección de primera línea (tabla 4).

El CPT-11 o irinotecán es un análogo de la camptotecina que actúa mediante la inhibición de la topoisomerasa I. Dos estudios en fase III han confirmado la eficacia de las combinaciones con CPT-11 en primera línea. Saltz et al⁶ compararon el 5-FU/leucovorín de la Clínica Mayo con el irinotecán en monoterapia y con la combinación irinotecán más 5-FU/leucovorín (LV) en bolo semanal según esquema del Roswell Park. Demostraron un beneficio significativo para la combinación respecto al esquema Mayo tanto en tasa de respuestas (50 frente al 28%; p < 0,001) y tiempo hasta la progresión (7 frente a 4,3 meses; p = 0,004) como en supervivencia (14,8 frente a 12,6 meses; p = 0,04). El irinotecán en monoterapia fue igual de eficaz pero más tóxico que el esquema de la Clínica Mayo.

Douillard et al⁷ encontraron similares resultados comparando el esquema de infusión FU/LV (de Gramont o el alemán AIO) con o sin el irinotecán. La tasa de respuestas fue significativamente superior para la combinación (49 frente al 31%; p < 0,001), así como el tiempo hasta la progresión (6,7 frente a 4,4 meses; p < 0,001) y la mediana de supervivencia (17,4 frente a 14,1 meses; p = 0,031). Basándose en estos estudios positivos la Food and Drug Administration aprobó el régimen Saltz como tratamiento estándar de primera lí-

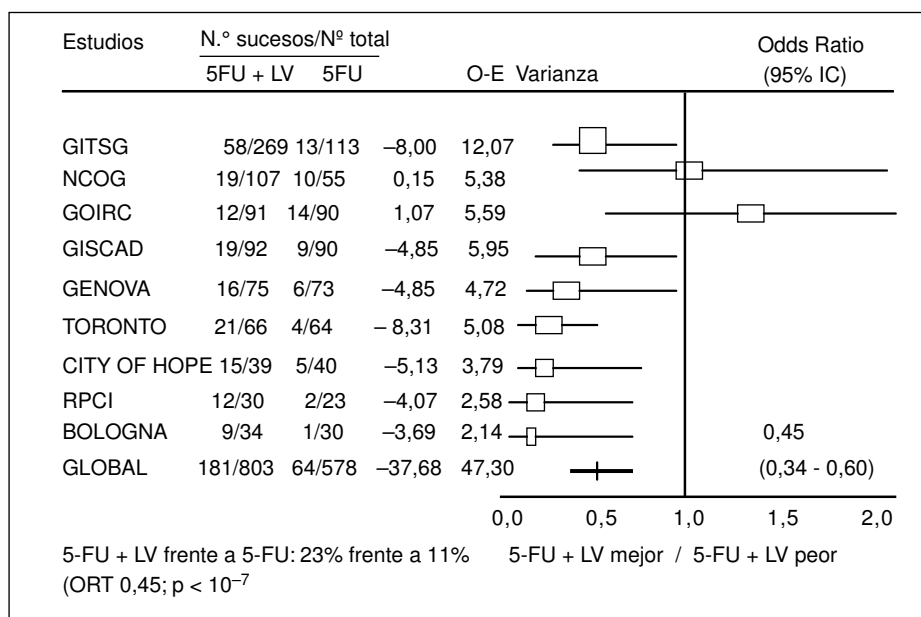


Fig. 2. Metaanálisis sobre el 5-FU más leucovorín (LV) en el cáncer colorrectal avanzado.

nea del CCR en marzo 2000. Recientemente se ha observado en estudios americanos una mayor incidencia de muertes tóxicas relacionadas con el tratamiento con el régimen CPT-11 más 5-FU/LV en bolo que las inicialmente comunicadas^{16,17}. Sin embargo, no se ha producido este exceso de toxicidad con las combinaciones de CPT-11 cuando se utiliza el 5-FU en infusión continua.

El oxaliplatino es un análogo del platino de tercera generación que induce la rotura del ADN produciendo la muerte celular apoptótica. Las combinaciones de 5-FU/LV con oxaliplatino también han confirmado su elevada eficacia, debida al sinergismo de estos fármacos. Varios estudios en fase III han evaluado la adición del oxaliplatino al 5-FU/LV en esquemas de infusión continua en primera línea de CCR. Giacchetti et al⁸ compararon un esquema de 5-FU/LV cronomodulado con o sin oxaliplatino. La adición del oxaliplatino se acompañó de un incremento significativo en tasa de respuestas (59 frente al 16%; $p < 0,0001$) y en tiempo hasta la progresión (8,7 frente a 6,1; $p = 0,048$). No hubo beneficio en la supervivencia global aunque ambos grupos tuvieron una prolongada mediana de supervivencia, de 19,9 frente a 19,4 meses.

Otro estudio en fase III comparó la adición del oxaliplatino al esquema 5-FU/LV (FOLFOX 4)⁹. La adición de oxaliplatino incrementó la actividad consiguiendo un beneficio significativo en tasa de respuestas (50,7 frente al 22,3%; $p = 0,0001$) y en supervivencia libre de progresión (9 frente a 6,2 meses; $p < 0,0001$). Sin embargo, este incremento en eficacia no se trasladó a la supervivencia global (16,2 frente a 14,7 meses).

Un tercer estudio aleatorizado ha comparado un esquema de combinación semanal de oxaliplatino con 5-FU/LV frente al esquema 5-FU/LV de la Clínica Mayo. Los resultados comunicados por Grothey et al¹⁰ demostraron un beneficio en tasa de respuestas y tiempo hasta la progresión para la combinación con oxaliplatino.

La superioridad de las combinaciones respecto al 5-FU/LV está objetivamente demostrada, pero queda por aclarar cuál es la secuencia idónea de las combinaciones. Tournigand et al¹⁸ han comunicado los resultados preliminares de un estudio en fase III que evalúa la secuencia FOLFOX seguida de FOLFIRI frente a la contraria. Ambas combinaciones demostraron una elevada tasa de respuestas en primera línea (FOLFOX: 56%; FOLFIRI: 57,5%). Sin embargo, 20 pacientes (18,3%) en el grupo FOLFOX y sólo 8 (7,5%) en el grupo FOLFIRI pudieron recibir una resección completa quirúrgica después de la quimioterapia de primera línea ($p = 0,025$). El potencial de las combinaciones con oxaliplatino como tratamiento neoadyuvante será valorado en otro apartado. El objetivo primario del estudio fue el tiempo hasta la progresión y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, y tampoco en mediana de supervivencia, que en ambos grupos alcanzó los 20 meses. Por tanto, la realización de combinaciones sucesivas es una indicación aceptada, ya que se obtiene una prolongada supervivencia con esta estrategia.

Los resultados de los estudios descritos han llevado a muchos clínicos a considerar las combinaciones de quimioterapia con oxaliplatino o con CPT-11 como el tratamiento estándar de primera línea. La toxicidad de estos esquemas es manejable, aunque es recomendable la utilización del 5-FU en infusión continua en estas combinaciones. La segunda línea de quimioterapia con CPT-11 o con oxaliplatino es eficaz en pacientes refractarios a 5-FU. Actualmente, dado que la primera línea es una combinación, se recomienda la secuencia de combinaciones, con la que se obtiene supervivencias superiores a los 20 meses.

Raltitrexed y fluoropirimidinas orales

Estos fármacos poseen una eficacia similar al 5-FU y aportan menor toxicidad y mayor comodidad en su admi-

nistración.

El raltitrexed es un inhibidor directo y específico de la timidilato sintetasa que obtiene una actividad superponible al 5-FU/LV¹⁹⁻²¹. Más recientemente se ha comparado con regímenes de 5-FU en infusión (el régimen de Gramont y la infusión continua mantenida)²². La tasa de respuestas y la supervivencia fueron similares en los tres grupos; sin embargo, el tiempo hasta la progresión y la calidad de vida fueron inferiores en el grupo del raltitrexed. Por tanto, el uso del raltitrexed en monoterapia está aconsejado para pacientes con riesgo vascular y para ancianos. Sin embargo, la combinación del raltitrexed con CPT-11 y especialmente con oxaliplatino ha demostrado una elevada tasa de respuestas en primera línea (42 y 62%, respectivamente) con un perfil de toxicidad favorable²³.

Las fluoropirimidinas orales (FPO) han demostrado ser tan eficaces como el 5-FU y aportan la comodidad de la vía oral y menor toxicidad (fig. 2). Las más usadas son el UFT (tegafur y uracilo) y capecitabina (fluoropirimidina carbamato), que es un profármaco del 5-FU. Los estudios en fase III han encontrado la misma eficacia que el 5-FU/LV¹²⁻¹⁵, y uno de ellos ha hallado una mayor tasa de respuestas para la capecitabina¹².

Los estudios en fase II de combinación de las FPO con oxaliplatino o con CPT-11 encuentran una elevada actividad, si bien es necesaria la realización de estudios en fase III para establecer con seguridad que las FPO pueden sustituir al 5-FU en los esquemas de combinación.

Quimioterapia sistémica neoadyuvante de las metástasis hepáticas

Debido a la elevada actividad de la quimioterapia en combinación, con tasas de respuesta del 50%, se empiezan a desarrollar estudios que evalúan la quimioterapia sistémica como tratamiento neoadyuvante.

Usando un régimen de oxaliplatino y 5-FU/LV cronomodulado Bismuth y Adams²⁴ pudieron infraestadificar a un 16% de pacientes con metástasis hepáticas previamente irresecables. Con esta estrategia se consiguió una prolongada supervivencia después de la cirugía, que fue del 54% a los tres años y del 40% a los 5 años.

En un estudio de este mismo grupo Giacchetti et al²⁵ comunican los resultados de 151 pacientes con metástasis hepáticas irresecables confinadas al hígado. Después de tres ciclos de quimioterapia cronomodulada con 5-FU/LV y oxaliplatino se obtuvo respuesta objetiva en 90 pacientes (59%), y 77 pacientes fueron considerados candidatos a cirugía hepática con intención curativa. La extirpación macroscópica de las metástasis hepáticas se consiguió en 58 pacientes y sólo 48 tuvieron confirmación histológica de la resección completa (32% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante). La supervivencia a los 7 años para los 70 pacientes que recibieron cirugía fue del 30%, que es la supervivencia que habitualmente consiguen con la cirugía primaria de las metástasis hepáticas.

Recientemente Adam et al²⁶ han publicado los resultados de este mismo grupo evaluando la supervivencia a los 5 años de los pacientes con metástasis hepáticas previamente inoperables que se han podido resecar con

quimioterapia neoadyuvante. La serie incluye a 701 pacientes con metástasis hepáticas irresecables debido a su gran tamaño, a localización irresecable, multinodularidad o por enfermedad extrahepática. La resección hepática se realizó en aquellos pacientes en los que la enfermedad se hizo resecable. Después de tres ciclos con 5-FU/LV/oxaliplatino cronomodulado 95 pacientes (13,5%) se convirtieron en potencialmente resecables. No se produjo mortalidad operatoria y la tasa de complicaciones fue del 23%. Han completado un seguimiento de 5 años 87 pacientes. La supervivencia a los 5 años es del 35% desde la resección y del 39% desde el comienzo de la quimioterapia. Con este seguimiento 19 pacientes (22%) no tienen evidencia de enfermedad. La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 60% para las metástasis de gran tamaño, del 49% para localizaciones irresecables, del 34% para enfermedad multinodular y del 18% para metástasis hepáticas con enfermedad extrahepática. En esta última categoría, sin embargo, la supervivencia a los 5 años fue del 35% cuando se analizó a todos los pacientes con enfermedad extrahepática, y no sólo a los pacientes en los que la enfermedad extrahepática fue la causa fundamental de no resecabilidad. La conclusión de los autores es que la quimioterapia neoadyuvante es capaz de convertir a pacientes con metástasis hepáticas irresecables en resecables y conseguir una supervivencia superponible a la obtenida con la cirugía primaria.

Independientemente de la realización de estos estudios de neoadyuvancia, todos los pacientes con enfermedad hepática irresecable confinada al hígado deben ser reevaluados para cirugía secundaria con intención curativa cuando la quimioterapia ha obtenido respuesta.

Estos resultados indican que los pacientes con metástasis hepáticas resecables también pueden beneficiarse de la quimioterapia neoadyuvante y mejorar la supervivencia a largo plazo. Esta hipótesis está siendo evaluada actualmente en un estudio aleatorizado realizado por el Intergroup European Organization for the Research and Treatment of Cancer Trial, en el que se comparan un tratamiento de tres meses con FOLFOX 4 y subsiguiente cirugía frente a cirugía primaria y tres meses de la misma quimioterapia.

Nuevas terapias moleculares

Se están desarrollando numerosos agentes que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas y que pueden llegar a desempeñar un importante papel en el futuro tratamiento del CCR. Entre ellos se encuentran los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), como son el anticuerpo monoclonal C225 (cetuximab) o el inhibidor del EGF receptor tiroxincinasa ZD1839. Otros nuevos agentes de interés son los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

Bibliografía

1. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus sup-

- portive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752-5.
2. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
 3. Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
 4. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1988;16:301-8.
 5. Schmoll HJ, Kohne CH, Lorenz M, et al. Weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil with or without folinic acid vs bolus 5-FU/FA (NCCTG/ Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): a randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:241a.
 6. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000;343:905-14.
 7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:10041-7.
 8. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, 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.
 9. De Gramont A, Figier A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
 10. Grothey A, Deschler B, Kroeneng H, et al. Bolus 5-fluorouracil/folinic acid (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5FU infusion/FA + oxaliplatin in advanced colorectal cancer. Results of a phase III study. *Am Soc Clin Oncol* 2001;20.
 11. Thirion P, Wolmark N, Haddad E, Buyse M, Piedbois P. Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal metastases confined to the liver: a re-analysis of 1458 non-operable patients randomized in 22 trials and 4 meta-analysis. *Ann Oncol* 1999;10:1317-20.
 12. Hoff P, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
 13. Van Cutsem E, Twlves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-406.
 14. Pazdur R, Douillard J-Y, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of fluorouracil of UFT in combination with leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:263a.
 15. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of ORZEL (oral uracil/tegafur UFT plus leucovorin versus parenteral 5-fluorouracil plus LV in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:264a.
 16. Sargent D, Niedzwiecki D, O'Connell M, Schilsky RL. Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:144-5.
 17. Rothenberg M, Meropol, Poplin E, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001;19:3801-7.
 18. Tournigand CH, Louvet CH, Quinaux E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: final results of a phase III study. *Am Soc Clin Oncol* 2001;20.
 19. Cunningham D, Zalcborg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C, et al. Final results of a randomised trial comparing tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996;7:961-5.
 20. Cocconi D, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2943-52.
 21. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed, tomudex versus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: results of a randomized, multicenter, North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:228a.
 22. Maughan T, James R, Kerr D, et al. Preliminary results of a multicentre randomised trial comparing 3 chemotherapy regimens (de Gramont, Lokich, and raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:262a.
 23. Van Cutsem E, Cunningham D, Maroun J, Cervantes A, Glimelius B. Raltitrexed: current clinical status and future directions. *Ann Oncol* 2002;13:513-22.
 24. Bismuth H, Adam R. Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:40-6.
 25. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, 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;10:663-9.