

CONSENSO BRASILEIRO DE TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR DE METÁSTASE HEPÁTICA DE ORIGEM COLORRETAL

MÓDULO 3: CONTROVÉRSIAS E METÁSTASES IRRESSECÁVEIS

*Brazilian consensus for multimodal treatment of colorectal liver metastases.
Module 3: Controversies and unresectable metastases*

Orlando Jorge Martins **TORRES**^{1,2,6}, Márcio Carmona **MARQUES**^{2,6}, Fabio Nasser **SANTOS**¹, Igor Correia de **FARIAS**^{2,6}, Anelisa Kruschewsky **COUTINHO**³, Cássio Virgílio Cavalcante de **OLIVEIRA**^{1,4,5}, Antonio Nocchi **KALIL**^{1,2,4,6}, Celso Abdon Lopes de **MELLO**³, Jaime Arthur Pirola **KRUGER**^{1,4,5,6}, Gustavo dos Santos **FERNANDES**³, Claudemiro **QUIREZE JR**^{1,4,5,6}, André M. **MURAD**³, Milton José de **BARROS E SILVA**³, Charles Edouard **ZURSTRASSEN**^{*}, Helano Carioca **FREITAS**³, Marcelo Rocha **CRUZ**³, Rui **WESCHENFELDER**³, Marcelo Moura **LINHARES**^{1,4,5,6}, Leonaldson dos Santos **CASTRO**^{1,2,6}, Charles **VOLLMER**⁶, Elijah **DIXON**⁶, Héber Salvador de Castro **RIBEIRO**^{1,2,6}, Felipe José Fernandez **COIMBRA**^{1,2,5,6}

Trabalho realizado pelas seguintes sociedades: ¹Capítulo Brasileiro da International Hepato-Pancreato-Biliary Association – CB-IHPBA; ²Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica – SBCO; ³Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC; ⁴Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD; ⁵Colégio Brasileiro de Cirurgias – CBC, e ⁶Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association – AHPBA, ^{*}Representante da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista.

DESCRITORES - Neoplasias colorretais. Metástase neoplásica. Quimioterapia.

Correspondência:
Orlando Jorge Martins Torres
E-mail: o.torres@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 25/01/2016
Aceito para publicação: 26/04/2016

HEADINGS - Colorectal neoplasms. Neoplasm metastasis. Drug therapy.

RESUMO – Neste último módulo do consenso, abordou-se alguns temas controversos. O primeiro tópico discutido foi o manejo da doença após progressão na primeira linha de quimioterapia, com foco em se ainda haveria indicação cirúrgica neste cenário. A seguir, o painel debruçou-se sobre as situações de ressecção da doença hepática na presença de doença extra-hepática, assim como, qual a melhor sequência de tratamento. O tratamento de conversão para doença inicialmente irressecável também foi abordado neste módulo, incluindo as importantes definições de quando se pode esperar que a doença se torne ressecável e quais esquemas terapêuticos seriam mais efetivos à luz dos conhecimentos atuais sobre a biologia tumoral e taxas de resposta objetiva. Por último, o tratamento da doença não passível de ressecção foi discutida, focando-se nos melhores esquemas a serem empregados e seu sequenciamento, bem como o papel da quimioembolização no manejo destes pacientes.

ABSTRACT – In the last module of this consensus, controversial topics were discussed. Management of the disease after progression during first line chemotherapy was the first discussion. Next, the benefits of liver resection in the presence of extra-hepatic disease were debated, as soon as, the best sequence of treatment. Conversion chemotherapy in the presence of unresectable liver disease was also discussed in this module. Lastly, the approach to the unresectable disease was also discussed, focusing in the best chemotherapy regimens and hole of chemo-embolization.

INTRODUÇÃO

Finalizando a sequência de publicações do Primeiro Consenso Brasileiro de Metástases Colorretais, neste tópico foram discutidos os temas mais controversos em relação ao tratamento multimodal. A primeira parte da discussão interessou a abordagem de progressão de metástases ressecáveis, à quimioterapia de primeira linha e à conduta frente aos pacientes com presença de doença extra-hepática. Em seguida, foi discutido o tratamento sistêmico quando conversão à situação clínica de ressecabilidade é almejada, bem como as estratégias para a abordagem cirúrgica destes casos com vistas a se evitar a ocorrência de insuficiência hepática no pós-operatório. E finalmente fez-se a análise do tratamento sistêmico paliativo, com foco em linhas de tratamento iniciais e subsequentes e possibilidade de tratamentos locoregionais nesta fase da doença.

MÉTODO

Nestes tópicos seguiu-se a mesma metodologia definida para o consenso, incluindo a revisão de literatura e a discussão prévia dos tópicos por Comissões de Especialistas que apresentaram suas conclusões na fase presencial do evento, seguido de debate e votação pelos presentes. O Consenso foi considerado atingido quando mais de 75% de concordância era obtido na votação.

RESULTADOS

TÓPICO 8: Conduta na progressão após primeira linha de quimioterapia na doença ressecável

O papel da quimioterapia no tratamento dos pacientes com metástases hepáticas colorretal ressecável tem ganhado importância após os ganhos em sobrevida livre de progressão (SLP) observado em estudo randomizado¹. No entanto, o momento mais adequado, seja neo ou adjuvante, permanece tema controverso na literatura². No cenário neoadjuvante, a avaliação de resposta in vivo permite melhor seleção dos candidatos à operação, uma vez que a sensibilidade do tumor à quimioterapia tem se mostrado importante fator prognóstico^{3,4,5,6,7,8,9,10,11}.

O risco de progressão, tornando o paciente ineligível à operação, entretanto, é visto como eventual desvantagem do tratamento neoadjuvante. Este risco, no entanto, tem se mostrado inferior a 10% com o uso de regimes mais modernos³. De uma forma geral, estes pacientes compõem população bastante heterogênea no tocante aos sítios de progressão e outros fatores clínicos e prognósticos, permitindo abordagens terapêuticas diversas que vão desde a quimioterapia paliativa exclusiva aos tratamentos mais complexos com abordagem multidisciplinar envolvendo cirurgia, imagem e radiologia intervencionista.

A combinação destes fatores tem resultado em literatura escassa sobre abordagem desses pacientes, composta principalmente por séries retrospectivas uni-institucionais e poucos bancos de dados prospectivos. Estas publicações envolvem número reduzido de pacientes que, a despeito da progressão a quimioterapia, foram submetidos à ressecção para doença hepática^{3,11,12,13,14}. Além disso, representam população heterogênea, selecionada através de critérios de inclusão/exclusão variados no tocante ao número e regime de quimioterapia utilizado, presença de doença extra-hepática ou de outros fatores prognósticos. O impacto desta diversidade pode ter influenciado os diferentes resultados em sobrevida encontrado nas séries publicadas. Adam *et al*, Kornprat *et al*, e Haas *et al* observaram sobrevida em cinco anos (SG5a) inferiores a 10%, e portanto semelhante ao esperado em séries de pacientes tratados com quimioterapia exclusiva^{11,12,15}. Entretanto, Neumann *et al*, Gallagher *et al* e Vignani *et al* encontraram SG5a de 36%, 61% e 35%, respectivamente^{3,13,14}. Estes resultados sugerem a existência de população com potencial benefício na operação, sendo, entretanto, de grande importância a seleção adequada destes pacientes no contexto de abordagem em reunião multidisciplinar. Fatores relacionados à apresentação clínica no momento da progressão, comorbidades, extensão da operação, riscos iminentes frente a progressão e demais fatores prognósticos devem ser considerados no abordagem terapêutica. Neste sentido, inexistem na literatura dados robustos que auxiliem nesta decisão. Dados do Liver Met Survey, envolvendo 175 pacientes submetidos à hepatectomia após progressão de doença, ressaltam a importância do tamanho da lesão (≥ 50 mm), número de lesões (> 3) e CEA ≥ 200 como fatores prognósticos adversos nesta população³. Embora não constitua fator preditivo de benefício a operação, o reconhecimento de fatores prognósticos, por exemplo, devem ser considerados no manejo destes pacientes.

O benefício da quimioterapia 2ª linha, por outro lado, encontra-se baseada em dados robustos com diversos estudos de fase III. Estes estudos observaram sobrevidas medianas de aproximadamente 10 meses e poucos pacientes vivo em cinco anos^{16,17,18}. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com certa limitação para a população em questão, uma vez que

eles envolvem pacientes não selecionados, sendo representados em sua maioria por não candidatos à operação. Algumas séries, entretanto, sugerem ainda que pacientes submetidos à 2ª linha podem ainda se beneficiar uma abordagem cirúrgica. Em dados retrospectivos do M.D. Anderson Cancer Center envolvendo 60 pacientes, Brouquet *et al* observou sobrevida livre de recorrência (SLR) de 11% e SG5a de 22%¹⁹. Dessa forma, considera-se que pacientes com doença hepática ressecável após progresso na quimioterapia, tanto em 1ª quanto em 2ª linha, devam ter sua abordagem terapêutica discutida em reunião multidisciplinar.

RECOMENDAÇÕES

- Todos os casos de progressão de doença ressecável à quimioterapia de primeira linha devem ser discutidos em reunião multidisciplinar na presença de cirurgião com expertise em cirurgia hepatobiliar, oncologista clínico, radiologista intervencionista e radiologista.
Concordância: 97%
- A ressecção de metástases hepáticas é ainda considerada neste cenário, após discussão multidisciplinar, em pacientes selecionados que não apresentem outros fatores de mau prognóstico e condições clínicas e cirúrgicas favoráveis. A despeito do pior prognóstico, pacientes com progressão após quimioterapia, podem ainda se beneficiar de hepatectomia atingindo sobrevidas superiores àquelas observadas com quimioterapia isolada.
Concordância: 87%
- Recomendamos quimioterapia de segunda linha para paciente com outros fatores de risco ou condições clínicas e/ou cirúrgicas desfavoráveis.
Concordância: 100%
- Discussões em ambiente multidisciplinar são ainda recomendadas para avaliação de abordagem cirúrgica de acordo com evolução após o tratamento de 2ª linha.
Concordância: 93%

TÓPICO 9: Conduta na presença de doença extra-hepática

No intuito de formular uma diretriz para o tratamento dos pacientes portadores de neoplasia colorretal com metástase hepática e extra-hepática, o painel de especialistas realizou ampla revisão de literatura (vide descrição no editorial referente a este consenso), associada à análise crítica dos membros do consenso, visando responder importantes questões de ordem prática no manejo da neoplasia colorretal metastática, a saber:

Qual o melhor método de definição de doença extra-hepática?

Qual o impacto dos diversos sítios na sobrevida?

Há papel para ressecção hepática em pacientes com doença extra-hepática ressecável?

Qual a sequência de tratamento cirúrgico em relação ao sítio extra-hepático e as metástases hepáticas?

Conforme análise da literatura, o painel de experts identificou a tomografia computadorizada (TC) como método preferencial para diagnóstico da doença extra-hepática^{20,21,22,24}. Ela é o método de escolha para estadiamento e seguimento de pacientes com neoplasia colorretal, sendo método de imagem bastante difundido em nosso meio, familiar aos oncologistas, radiologistas e cirurgiões, com bom custo benefício. Dessa maneira, recomendamos o uso da TC como método inicial no diagnóstico das metástases extra-hepáticas.

O uso do PET-CT tem papel complementar na avaliação dos pacientes com metástases hepáticas e em outros sítios. Frequentemente detecta outros sítios além daqueles suspeitos pela TC (em até 48% dos casos), resultando em incremento do estadiamento clínico-radiológico. Na grave circunstância do paciente com metástases em múltiplos sítios, o achado de novas lesões frequentemente implica em mudança nas estratégias terapêuticas (20-50% dos casos) e previne operações desnecessárias^{20,21,22}. Apesar de ter acesso limitado em inúmeros centros em nosso país, entendemos que a realização do PET-CT seja benéfica na seleção de pacientes para hepatectomia, portadores de metástases em fígado e outros sítios. Mais além, o PET-CT é recomendável no estadiamento inicial, antes de qualquer tratamento sistêmico, quando da identificação de lesões hepáticas e extra-hepáticas no estadiamento com a TC de base. Esta conduta evitaria os efeitos

negativos da quimioterapia sobre a sensibilidade do PET-CT e servirá de guia para futuros tratamentos locais para as metástases. Pelo acima exposto, entendemos que o PET-CT deve ser realizado no cenário do paciente com metástases no fígado e extra-hepáticas sempre que disponível no centro que trata o paciente.

O uso de métodos diagnósticos invasivos – biópsias – não foi avaliado em nenhum trabalho na literatura. Após discussão multidisciplinar durante a realização do consenso, entendeu-se que a avaliação por biópsia deve ser indicada nos casos em que os métodos não invasivos (TC e PET-CT) não forem capazes de definir a presença de metástase/recidiva e, sobretudo, se o resultado da biópsia implicar em mudança terapêutica.

A ocorrência de metástases em outros órgãos concomitantes às lesões no fígado, implica em drástica redução na expectativa de sobrevida destes pacientes e os coloca frequentemente em situação de tratamento paliativo. Ainda assim, há situações em que o tratamento operatório implica em ganho de sobrevida. Neste fato reside a importância da avaliação multidisciplinar desde o princípio do tratamento, visando identificar os potenciais candidatos ao tratamento operatório^{25,26,27}. A Tabela 1 demonstra o impacto dos diversos sítios metastáticos nos pacientes portadores de lesões secundárias no fígado.

TABELA 1 - Pacientes submetidos ao tratamento operatório de metástases hepáticas e extra-hepáticas e incidência de lesões extra-hepáticas e sobrevida após tratamento

Sítio	Incidência (em relação ao total de pacientes com doença extra-hepática operados)	Sobrevida média
Pulmão	27 a 51%	39 a 98 meses
Peritônio	12 a 15%	18 a 32 meses
Linfonodos (hilo hepático, tronco celíaco, aortocava)	6,7 a 32%	13 a 48 meses
Outros (ovário, adrenal, osso)	2 a 16%	16 a 82 meses
Múltiplos sítios	8 a 10,5%	15 a 18 meses

Nesta reunião de consenso considerou-se indicado tratamento operatório em pacientes selecionados com base em dois critérios^{25,26,27,28,29}. O primeiro é o comportamento biológico tumoral favorável frente ao tratamento quimioterápico. Os regimes de quimioterapia serão analisados em outra seção deste consenso, mas cabe dizer que os portadores de múltiplas metástases de câncer colorretal são portadores de doença sistêmica, e portanto necessitam controle sistêmico da neoplasia. O tratamento quimioterápico permite análise temporal da evolução da doença, bem como avalia sua sensibilidade aos medicamentos prescritos.

A segunda característica que norteia o tratamento operatório é de responsabilidade direta do cirurgião: capacidade de ressecção completa em todos os sítios acometidos. Importante salientar que o tratamento operatório resulta em melhora de sobrevida quando as metástases acometem o fígado e mais um sítio; nos casos de neoplasia com implantes secundários em múltiplos sítios (fígado e dois ou mais outros órgãos) a sobrevida é reduzida geralmente não há espaço para resgate cirúrgico²⁵.

O tratamento deve ocorrer no momento em que houver resposta ao tratamento sistêmico e as lesões forem ressecáveis. Quando há intenção de tratamento operatório, não há indicação de prolongar indefinidamente o tratamento quimioterápico, ou seja, uma vez observada a resposta biológica favorável e havendo possibilidade de ressecção completa em todos os sítios, a ressecção deve ser realizada.

Quanto à sequência de tratamento operatório, deve-se começar pela operação de maior complexidade e que trará maior possibilidade de impedir a ressecção completa das lesões alvo. Geralmente o fígado é a sede do maior número de tumores e, nos casos de múltiplas metástases, requer associação de intervenções complexas (hepatectomias estagiadas, oclusão portal, radioablação).

Neste cenário, geralmente o fígado será abordado primeiro, seguido dos demais sítios (pulmão, peritônio, etc). Menos frequentemente a abordagem do paciente com doença extra-hepática ocorrerá em sentido inverso, por exemplo, em casos de recidiva locorregional complexa ou múltiplas lesões pulmonares em paciente com doença hepática uninodular. Nestes casos excepcionais o fígado pode ser abordado após a lesão extra-hepática.

É comum considerar a ressecção cirúrgica simultânea em pacientes que apresentam lesões ressecáveis no fígado e outros órgãos. A indicação deve ser seletiva, ponderando o comportamento biológico acima descrito, a possibilidade de ressecção completa em todos os sítios e o porte cirúrgico das operações agregadas.

De acordo com dados da literatura, indica-se hepatectomia e concomitante a ressecção de doença extra-hepática nas seguintes situações^{25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51}.

1. Linfonodos acometidos no hilo hepático: nos com recidiva linfonodal hilar hepática e que apresentam resposta favorável ao tratamento sistêmico, a linfadenectomia do hilo hepático resulta em sobrevida de 25% em cinco anos. O tratamento paliativo exclusivo oferece sobrevida pior (nula). Recidiva linfonodal em cadeias linfáticas distantes, como tronco celíaco e aortocaval não se beneficiam de ressecção.
2. Carcinomatose peritoneal: também de indicação seletiva, deve levar em consideração o número de lesões hepáticas bem como o índice de carcinomatose peritoneal. Os pacientes que se beneficiam do tratamento concomitante são aqueles com doença hepática limitada (<3 nódulos) e doença peritoneal restrita (carcinomatose peritoneal < 12). A associação com a quimioterapia intra-peritoneal hipertérmica encontra respaldo em casos selecionados e em centros com expertise.
3. Recidiva local (p. ex. recidiva anastomótica, linfadenectomia insuficiente do tumor primário): segue a mesma recomendação das ressecções colorretais e hepáticas sincrônicas. Neste cenário, quando houver recidiva local, ela deve ser abordada no primeiro tempo da ressecção, uma vez que já foram relatados índices de irressecabilidade de até 50%.
4. Pulmão: apesar de relatos de caso na literatura, em geral o elevado porte operatório impede que a ressecção sincrônica ocorra de forma segura.
5. Sítios infrequentes (adrenal, ovário): analisar conduta caso a caso em ambiente de discussão multidisciplinar. Os dados de literatura são muito escassos para oferecer suporte científico às decisões terapêuticas.

RECOMENDAÇÕES

- O melhor método de detecção de doença extra-hepática é a tomografia computadorizada com contraste EV. O consenso recomenda a realização de PET-CT neste cenário sempre que disponível.
Concordância: 88%
- A ressecção deve ser indicada nos casos de comportamento biológico favorável, traduzido pela resposta à quimioterapia, sendo considerada nas seguintes localizações: pulmão, peritônio, linfonodos do hilo hepático, ovário e recidiva local.
Concordância: 85%
- Não se deve realizar hepatectomia se não for possível atingir ressecção completa em todos os sítios.
Concordância: 82%
- Sequência terapêutica: Abordar primeiro sítio de maior complexidade terapêutica, em geral o fígado (que limitaria ressecção completa).
Concordância: 88%
- Abordagem simultânea em casos selecionados é possível: fígado e peritônio (limitar número de nódulos e carcinose peritoneal); recidiva local e fígado; ovário e fígado, devendo-se guiar pelo senso que procedimentos complexos não devem ser associados.
Concordância: 84%

TÓPICO 10: Terapia de conversão na doença irressecável

A maioria dos pacientes com câncer colorretal que desenvolvem metástases hepáticas não são passíveis de ressecção ao diagnóstico da doença metastática (cerca 80-90% dos casos). Nesse cenário, os pacientes devem ser avaliados quanto à possibilidade de terapia de

conversão ou, caso não seja possível, encaminhados para estratégias de tratamento no cenário paliativo. Pode-se classificar os fatores que se associam com a capacidade de conversão em clínicos, biológicos e anatômicos⁵².

Na avaliação clínica deve-se considerar a idade biológica, comorbidades, status nutricional, performance status, capacidade para tolerar o tratamento (sistêmico e cirúrgico) e suporte social⁵³. Deve-se levar em consideração ainda nessa análise a apresentação do caso: se a doença está restrita ao fígado ou associada a outros sítios de doença extra-hepática passíveis de benefício oncológico com tratamento cirúrgico. Avaliar a biologia ou comportamento da doença através do resultado da resposta ao tratamento sistêmico e controle da doença metastática e, no quesito anatômico, verificar a possibilidade de obtenção de ressecção R0 em caso de resposta ao tratamento, seguindo os preceitos de ressecabilidade já descritos. Os objetivos finais são doença sistêmica controlada e ressecção R0^{52,54}.

Essa abordagem multidisciplinar tem por meta avaliar de forma adequada cada paciente, de modo que possamos definir a melhor estratégia e esquema de tratamento. Idealmente, devem participar dessa decisão cirurgiões com experiência em cirurgia hepática complexa, radiologistas e oncologistas clínicos⁵².

Com relação à escolha do protocolo de quimioterapia sistêmica, as evidências apontam para correlação entre taxa de resposta e ressecção de metástases hepáticas e essa correlação é maior quando calculado a partir de estudos com pacientes com meta hepática exclusiva, quando comparados com estudos de população metastática de maneira geral. Apesar do desfecho taxa de resposta ser utilizado como guia na escolha do esquema terapêutico, sabe-se que ainda não é o desfecho ideal por não se correlacionar de forma fidedigna com desfechos mais sólidos, como por exemplo sobrevida livre de doença pós-ressecção. A definição do esquema terapêutico passa ainda pela análise mutacional do RAS e por questões relacionadas ao paciente, como capacidade de tolerar o esquema proposto ou alguma comorbidade que limite o uso de algum dos agentes quimioterápicos⁵⁴.

Levando em consideração os dados de taxa de resposta e tolerância ao tratamento, as opções de tratamento sistêmico foram: 1) Pacientes com RAS selvagem: FOLFOX com Panitumumabe ou Cetuximabe, FOLFIRI com Panitumumabe ou Cetuximabe, FOLFOXIRI com ou sem Bevacizumabe, FOLFOX, XELOX ou FOLFIRI com ou sem Bevacizumabe^{55,56,57,58,59,60}; 2) Pacientes com RAS mutado: FOLFOXIRI com ou sem Bevacizumabe, FOLFOX ou XELOX com ou sem Bevacizumabe, FOLFIRI com ou sem Bevacizumabe^{16,59,60}. Nos pacientes com RAS selvagem não há comparação entre FOLFOXIRI com ou sem anticorpo monoclonal versus FOLFIRI ou FOLFOX com anti-EGFR. Entretanto, baseado no perfil de toxicidade, existe predileção pelo uso do esquema quimioterápico menos intenso associado ao anti-EGFR. Nos pacientes com mutação no RAS, caso apresente condições clínicas para tolerar tratamento mais intenso, a preferência inicial seria por FOLFOXIRI com ou sem Bevacizumabe. Preferir FOLFIRI como quimioterapia de conversão em caso de tratamento adjuvante prévio com FOLFOX encerrado a menos de 12 meses e/ou se neuropatia significativa associada.

Algumas observações a respeito do tratamento de conversão: não temos dados que suportem o uso de anticorpos monoclonais de rotina após a ressecção; ausência de evidência de benefício de irinotecano no cenário pós-operatório com ausência de doença residual; papel da mudança do tratamento sistêmico, em caso de ausência de resposta patológica na peça cirúrgica pós-ressecção, ainda não está estabelecido^{61,62,63,64}.

Durante o tratamento a avaliação de resposta deve ser realizada de forma multidisciplinar a cada 2-3 meses com exames laboratoriais (incluindo provas hematológicas, função hepática, marcadores tumorais CEA e CA19.9) e re-estadiamento por imagem (tomografia computadorizada multidetectores trifásica e/ou ressonância nuclear magnética, se possível com difusão e contraste fígado específico), sempre com comparação aos exames anteriores⁶⁵. Na avaliação de resposta, utilizam-se os critérios de RECIST 1.1^{65,66}. O uso do PET-CT não encontra suporte para uso rotineiro na avaliação de resposta, resguardando seu uso para situações especiais.

O momento para programar a ressecção deve ser decidido em conjunto e de forma geral indica-se operação assim que a equipe cirúrgica julgar as lesões ressecáveis, respeitando-se os critérios

estabelecidos de ressecabilidade e fígado remanescente. Postergá-la quando as lesões já se encontram passíveis de ressecção pode gerar problemas como maior morbidade pós-operatória e missing metástases. As operações frequentemente necessárias são: hepatectomia em dois tempos, com ou sem embolização portal ou ligadura de veia porta. Pode-se ainda realizar a radiofrequência em associação à cirurgia em fígados com múltiplas lesões em que o fígado residual futuro não seria suficiente, em lesões de até 3 cm, distando pelo menos 1 cm da via biliar. Em geral programa-se a operação de 4-6 semanas do último ciclo de quimioterapia e de 6-8 semanas da última aplicação do bevacizumabe, caso ele tenha sido empregado^{54,67,68,69}.

Na avaliação cirúrgica desses pacientes candidatos à ressecção após terapia de conversão, um ponto crucial a ser definido é a estimativa de função do fígado remanescente futuro. Este dado depende obviamente da massa residual hepática, mas também de outros fatores tais como antecedentes pessoais de síndrome plurimetabólica e hepatopatia bem como do número de ciclos de quimioterapia a que o paciente fora exposto antes da operação⁷⁰. Embora alguns autores tenham relacionado esquemas terapêuticos com lesões específicas ao parênquima hepático não tumoral e a morbidades características, o que se consolida nos estudos mais recentes é que tais achados se correlacionam mais fortemente ao número de ciclos que ao esquema terapêutico propriamente dito, sendo que mais que 6-8 ciclos de tratamento podem elevar significativamente o risco de insuficiência hepática pós-operatória^{71,72}. Nestes casos o consenso advoga liberalidade no emprego de técnicas para aumentar o volume de fígado remanescente futuro, trabalhando com percentual mínimo de 30% do volume hepático total, conforme discutido em sessão específica⁷³. Além disso, durante a operação, técnica cirúrgica meticulosa, que vise a preservação do máximo de parênquima possível e evite a necessidade de transfusões sanguíneas é aconselhada, visto que estes dados estão associados também com maior ocorrência de complicações pós-operatórias, dentre elas a falência hepática. Outros dados de alerta neste cenário são os achados de esteatose intensa nos exames de imagem, esplenomegalia e outros estigmas de hipertensão portal e a hipertrofia inadequada do parênquima hepático após embolização portal nos casos em que ela se fizer necessária, reforçando a necessidade da expertise do time multiprofissional no cuidado destes pacientes.

RECOMENDAÇÕES

- Devem ser candidatos à terapia de conversão os pacientes com doença irrissecável restrita ao fígado (ou com doença extra-hepática ressecável, com potencial benefício oncológico) e perspectiva de operação R0 em caso de resposta. Devem tolerar tratamento sistêmico e o risco cirúrgico proposto.
Concordância: 91%
- Os esquemas quimioterápicos devem ser escolhidos pela maior taxa de resposta (TR) apresentada devido à correlação entre TR e ressecção:
 - KRAS e NRAS selvagem: FOLFOX ou FOLFIRI com Panitumumabe ou Cetuximabe ou FOLFOXIRI com ou sem Bevacizumabe ou FOLFOX, XELOX, FOLFIRI com ou sem bevacizumabe;
 - KRAS ou NRAS mutado: FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe, FOLFOX, XELOX ou FOLFIRI com ou sem bevacizumabe;
Concordância: 88%
- Deve-se realizar avaliação de resposta a cada 2-3 meses com marcadores (CEA, CA 19-9) e exames de imagem (tomografia ou ressonância - RECIST) e proceder a operação assim que a equipe cirúrgica julgar que é possível ressecção R0.
Concordância: 95%
- Não existe metodologia com acurácia ideal para mensurar o impacto da quimioterapia na função hepática. Utilizar dados clínicos, laboratoriais, radiográficos e biópsia hepática em casos selecionados. Sempre que possível, realizar o menor número de ciclos de quimioterapia, utilizar técnicas de hipertrofia hepática, mensuração de fígado remanescente futuro, técnicas que visem poupar parênquima e contar com equipe cirúrgica com experiência em cirurgia hepática oncológica.
Concordância: 97%

TÓPICO 11: Tratamento paliativo

Definições e objetivos

O tratamento é definido como paliativo quando a doença não é passível de ressecção completa mesmo após quimioterapia de conversão^{74,75}. Nestes casos, os principais objetivos são aumentar a sobrevida global e/ou sobrevida livre de progressão, com

controle dos sintomas secundários ao câncer e minimização de efeitos colaterais da terapia.

Tratamento de primeira linha

O tratamento do câncer colorretal metastático incurável é um contínuo de linhas sequenciais. É importante identificar a priori os critérios que impactam na escolha do tratamento⁷⁶. Recomendam-se avaliar: a) status das mutações KRAS e NRAS e avaliação de BRAF é opcional; b) variáveis clínicas: volume de doença, presença de sintomas, idade, performance status, comorbidades e desejo do paciente;

São opções de quimioterapia em primeira linha: a) os esquemas FOLFOX, CAPOX ou FOLFIRI são equivalentes^{16,77}; b) monoterapia com capecitabina ou fluorouracil é opção válida para pacientes frágeis; c) FOLFOXIRI é opção válida, mas com maior toxicidade^{59,78}; d) Fluorouracil infusional é preferencial em relação aos esquemas em bolus⁷⁹.

Após obter a melhor resposta, são opções válidas manter o mesmo tratamento; manter fluoropirimidina (com ou sem anticorpo monoclonal); ou intervalo livre de quimioterapia. Esta decisão é baseada no conjunto das variáveis clínicas (volume de doença, presença de sintomas, idade, performance status, comorbidades, resposta ao tratamento e desejo do paciente)^{80,81,82}.

Pacientes que são expostos a todas as drogas disponíveis têm sobrevida mais longa e pacientes que recebem mais drogas em linha precoces têm mais chances de serem expostos a todas as drogas^{83,84,85}.

Opções de anticorpos monoclonais em primeira linha: a) KRAS ou NRAS mutado: não utilizar cetuximabe ou panitumumabe⁵⁷. Bevacizumabe pode ser combinado com FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI^{78,86,87}; b) KRAS e NRAS selvagem: bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe podem ser combinados aos protocolos de quimioterapia. Não há evidência definitiva de qual combinação seja superior. Não combinar cetuximabe ou panitumumabe à quimioterapia contendo capecitabina. Bevacizumabe pode ser combinado com FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI. Cetuximabe e panitumumabe podem ser combinados com FOLFOX ou FOLFIRI^{55,57,76,77,86,87,88,89}.

Os anticorpos monoclonais não devem ser utilizados em combinação entre si, pois a associação é deletéria^{90,91}.

Tratamento em linhas subsequentes

Opções de quimioterapia em linhas subsequentes: a) se primeira linha baseada em oxaliplatina, utilizar esquema baseado em irinotecano, ou vice-versa^{16,83}; b) se primeira linha foi monoterapia com capecitabina ou fluorouracil, considerar oxaliplatina e irinotecano sequenciais (em qualquer ordem), oxaliplatina não deve ser utilizada em monoterapia e irinotecano pode ser utilizado em monoterapia^{84,85}; c) após progressão à fluoropirimidina, capecitabina em monoterapia não é recomendada; d) após FOLFOXIRI, não há esquema de quimioterapia padrão definido.

Opções de anticorpos monoclonais e droga-alvo em linhas subsequentes: a) KRAS ou NRAS mutado: não utilizar cetuximabe ou panitumumabe e o Bevacizumabe pode ser utilizado com FOLFOX, XELOX, FOLFIRI ou irinotecano. Aflibercept pode ser utilizado com FOLFIRI^{92,93,94}; b) KRAS ou NRAS selvagem: cetuximabe ou panitumumabe somente estão indicados se não houve progressão a uma destas drogas em linha anterior; após progressão a cetuximabe, não está indicado panitumumabe e vice-versa; cetuximabe e panitumumabe podem ser combinados com FOLFOX, FOLFIRI ou irinotecano; cetuximabe e panitumumabe podem ser utilizados como monoterapia e são equivalentes entre si; bevacizumabe pode ser utilizado com FOLFOX, XELOX, FOLFIRI ou irinotecano; aflibercept pode ser utilizado com FOLFIRI^{58,92,95,96}; c) Bevacizumabe e aflibercept não devem ser utilizados em monoterapia; d) após progressão a bevacizumabe em primeira linha, podem ser utilizados em segunda linha bevacizumabe ou aflibercept^{81,94}; e) após progressão a fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe e/ou aflibercept e cetuximabe ou panitumumabe (se KRAS e NRAS selvagem), está indicado o uso de regorafenibe, se disponível⁹⁷.

Avaliação de resposta

Recomenda-se avaliação de resposta com métodos de imagens reprodutíveis (TC, RNM ou PET-CT). CEA é utilizado em conjunto com exames de imagem e não deve ser utilizado como critério isolado para avaliar resposta^{98,99}.

Quimioembolização

É opção válida em casos de doença exclusivamente ou predominantemente hepática. Nestes casos, o uso de microesferas de irinotecano (DEBIRI) é o tratamento de escolha. Não há evidência que defina em qual linha de tratamento seu uso está melhor indicado¹⁰⁰.

RECOMENDAÇÕES

- Tratamento paliativo é definido em casos de doença não passível de ressecção R0, mesmo após terapia de conversão, com objetivo de aumentar a sobrevida global e/ou sobrevida livre de progressão e controlar dos sintomas do câncer, com o mínimo de efeitos colaterais.
Concordância: 94%
- Recomenda-se avaliação de resposta com métodos de imagens reprodutíveis (TC, RNM ou PET-CT), devendo o CEA ser utilizado em conjunto com estes exames e não como critério isolado para avaliar resposta.
Concordância: 96%
- O protocolo de quimioterapia inicial pode incluir uma fluoropirimidina em monoterapia, fluoropirimidina associada a oxaliplatina ou irinotecano ou a combinação das três classes de drogas. Após melhor resposta, pode ser mantido a pleno, descalonado para monoterapia (manutenção) ou interrompido (intervalo livre de quimioterapia), conforme condições clínicas e resposta ao tratamento.
Concordância: 98%
- Para agentes biológicos (aflibercept, bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe) não há evidência definitiva de qual seqüência ou combinação com quimioterápicos seja superior. Cetuximabe e panitumumabe são exclusivos para RAS selvagem e regorafenibe utilizado após exposição a todas as demais classes de drogas.
Concordância: 96%
- Quando optado por quimioembolização, DEBIRI é o agente de escolha em doença exclusivamente ou predominantemente hepática.
Concordância: 77%

REFERÊNCIAS

1. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007–16.
2. Jones RP, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ. Perioperative chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: Where now? *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(8): 807–11.
3. Viganò L, Capussotti L, Barroso E, Nuzzo G, Laurent C, Ijzermans JNM, et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2786–96.
4. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Stage IV Colorectal Cancer: A Comparison of Histological Response in Liver Metastases, Primary Tumors, and Regional Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(10):2714–9.
5. Small RM, Lubezky N, Shmueli E, Figer A, Aderka D, Nakache R, et al. Response to chemotherapy predicts survival following resection of hepatic colo-rectal metastases in patients treated with neoadjuvant therapy. *J Surg Oncol*. 2009;99(2):93–8.
6. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer*. 2008;8(1):120.
7. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5344–51.
8. Tanvetyanon T, Eikman EA, Sommers E, Robinson L, Boulware D, Bepko G. Computed Tomography Response, But Not Positron Emission Tomography Scan Response, Predicts Survival After Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4610–6.
9. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, et al. Liver Histology and Surgical Outcomes After Preoperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Oxaliplatin in Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4983–90.

10. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth A, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.* 2006;18(2):299–304.
11. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor Progression While on Chemotherapy. *Ann Surg.* 2002;240(6):1052–64.
12. Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, Levi F, Paule B, et al. Tumor Marker Evolution: Comparison with Imaging for Assessment of Response to Chemotherapy in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):1010–23.
13. Neumann UP, Thelen A, Röcken C, Seehofer D, Bahra M, Riess H, et al. Nonresponse to pre-operative chemotherapy does not preclude long-term survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Surgery.* 2009;146(1):52–9.
14. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, Haviland D, Paty P, Dematteo RP, et al. Response to Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Predict Overall Survival for Patients With Synchronous Colorectal Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1844–51.
15. Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1151–60.
16. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229–37.
17. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):749–59.
18. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1720–6.
19. Brouquet A, Overman MJ, Kopetz S, Maru DM, Loyer EM, Andreou A, et al. Is resection of colorectal liver metastases after a second-line chemotherapy regimen justified? *Cancer.* 2011;117(19):4484–92.
20. Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, Stuckey JG, Byrne AJ, Ramshaw JE, et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med.* 2008;49(9):1451–7.
21. Culverwell AD, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Optimizing the role of FDG PET-CT for potentially operable metastatic colorectal cancer. *Abdom Imaging.* 2012;37(6):1021–31.
22. Fowler KJ, Linehan DC, Menias CO. Colorectal Liver Metastases: State of the Art Imaging. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1185–93.
23. Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, Tyndall A, Hohmann J. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8502–14.
24. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RGH, Boelens PG, Valentini V, Van De Velde CJ, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):469–75.
25. Adam R, de Haas RJ, Wicherts D, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011;253(2):349–59.
26. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(5):1380–8.
27. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gönen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2138–46.
28. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases - A systematic review. *Eur J Cancer.* 2012;48(12):1757–65.
29. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):801–9.
30. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3672–80.
31. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, Choti MA, Castillo F, Schulick RD, et al. Colorectal Liver Metastasis in the Setting of Lymph Node Metastasis: Defining the Benefit of Surgical Resection. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):435–42.
32. Mavros MN, Hyder O, Pulitano C, Aldrighetti L, Pawlik TM. Survival of patients operated for colorectal liver metastases and concomitant extra-hepatic disease: External validation of a prognostic model. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):481–5.
33. Yang YYL, Fleshman JW, Strasberg SM. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(7):929–44.
34. Gurusamy KS, Imber C, Davidson BR. Management of the hepatic lymph nodes during resection of liver metastases from colorectal cancer: A systematic review. *HPB Surg* 2008; Article ID 684150, 10 pages.
35. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, Rosso E, Pessaux P, Bachellier P, et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Surg.* 2009;249(6):879–86.
36. Byam J, Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(11):3064–9.
37. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, George B, Thomas JP, Groeschl RT, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer.* 2014;50(10):1747–57.
38. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V, Langman G, Rajesh P, Coldham C, et al. Long-term outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma. *HPB.* 2009;11(8):671–6.
39. Neeff H, Hörth W, Makowiec F, Fischer E, Imdahl A, Hopt UT, et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(10):1813–20.
40. Limmer S, Oevermann E, Killaitis C, Kujath P, Hoffmann M, Bruch HP. Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395(8):1129–38.
41. Nojiri K, Tanaka K, Nagano Y, Ueda M, Matsuo K, Mitsuyoshi OTA, et al. Efficacy of surgery for lung metastases from colorectal cancer synchronous to or following that for liver metastases. *Anticancer Res.* 2011;31(3):1049–54.
42. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: A study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):62–9.
43. Chen F, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, et al. Lung metastasectomy for colorectal carcinoma in patients with a history of hepatic metastasis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17(1):13–8.
44. Jarabo JR, Fernández E, Calatayud J, Gómez AM, Fernández C, Torres AJ, et al. More than one pulmonary resections or combined lung-liver resection in 79 patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol.* 2011;104(7):781–6.
45. Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, Mentha G, Roth A, Perneger T, et al. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg.* 2012;36(2):386–91.
46. Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Oki E, Minami K, Toh Y, Okamura T. Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2012;36(11):2708–13.
47. Schüle S, Dittmar Y, Knösel T, Krieg P, Albrecht R, Settmacher U, et al. Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(4):537–45.
48. Goéré D, Daveau C, Elias D, Boige V, Tomasic G, Bonnet S, et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(12):1335–9.
49. Duraj FF, Cashin PH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal and hepatic metastases: a case-control study. *J Gastrointest Oncol.* 2013;4(4):388–96.
50. Allard M, Adam R, Ruiz A, Vibert E, Paule B, Levi F, et al. Is unexpected peritoneal carcinomatosis still a contraindication for resection of colorectal liver metastases? Combined resection of colorectal liver metastases with peritoneal deposits discovered intra-operatively. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(9):981–7.
51. Maggiori L, Goéré D, Viana B, Tzanis D, Dumont F, Honoré C, et al. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study. *Ann Surg.* 2013;258(1):116–21.
52. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479–516.
53. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1948–55.
54. Jones RP, Hamann S, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Folprecht G. Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver limited metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(9):1590–601.
55. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023–34.
56. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):663–71.
57. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408–17.
58. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, 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(31):4706–13.

59. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1670-6.
60. Falcone A, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol.* 2013;31(15s):3505.
61. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):862-73.
62. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(13):1383-93.
63. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):359-64.
64. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3117-25.
65. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2013;15(2):91-103.
66. Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A, Jacobsson H, Byström P, Berglund Å, et al. The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012;23(4):948-54.
67. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncology approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012;17(10):1225-39.
68. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(5):576-83.
69. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK; Interventional Oncology Task Force and Standards Division, Society of Interventional Radiology. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2009 Jan;20(1):3-8.
70. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lawers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2007;94(3):274-86.
71. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in ninety-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065-72.
72. Ribeiro HS, Costa WL Jr, Diniz AL, Godoy AL, Herman P, Coudry RA, et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(4):380-5.
73. Coimbra FJ, Ribeiro HS, Marques MC, Herman P, Chojniak R, Kail AN, et al. First Brazilian Consensus On Multimodal Treatment Of Colorectal Liver Metastases. Module 1: Pre-Treatment Evaluation. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):222-30.
74. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Resection surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240(4):644-57.
75. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3677-83.
76. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Gimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol.* 2002;13(2):308-17.
77. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *J Clin Oncol.* 2014;32(s15):LBA3.
78. Falcone A, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. In: 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. *J Clin Oncol.* 2013;31(s15):3505.
79. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wiezbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4779-86.
80. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1236-42.
81. Bannoun J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsen E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
82. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):394-400.
83. 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(7):1209-14.
84. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9582):135-42.
85. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1032-44.
86. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
87. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, 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(12):2013-9.
88. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011;377(9783):2103-14.
89. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehlin-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-75.
90. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, 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(5):672-80.
91. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(6):563-72.
92. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-44.
93. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCC): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):569-79.
94. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-506.
95. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2311-9.
96. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):749-59.
97. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
98. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
99. Strimpakos AS, Cunningham D, Mikropoulos C, Petkar I, Barbachano Y, Chau I. The impact of carcinoembryonic antigen flare in patients with advanced colorectal cancer receiving first-line chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010;21(5):1013-9.
100. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIR) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1387-95.