

# Napredek zdravljenja bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke z vidika internista onkologa

Janja Ocvirk

## Izvleček

Metastatski rak debelega črevesa in danke je v večini primerov še vedno neozdravljiva bolezen, vendar pa sta se prognoza ter preživetje teh bolnikov močno izboljšala v zadnjem desetletju. Od srednjega desetmesečnega preživetja, ki smo ga dosegali z zdravljenjem s 5-fluorouracilom, ki je bilo do pred nekaj leti edino učinkovito zdravilo za zdravljenje teh bolnikov, smo prešli na preživetja daljša od 20 mesecev, kar so omogočila nova citostatska zdravila. V zadnjih desetih letih je bilo registriranih šest novih zdravil za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke: citostatiki - kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin in tarčna zdravila - cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Kombinirano zdravljenje omogoča boljšo kakovost življenja in daljše remisije, s tem pa tudi daljša celotna preživetja. Uporaba kombinacije citostatikov s tarčnimi zdravili vodi še v nadaljnje podaljšanje srednjega preživetja teh bolnikov, tako zdravljeni bolniki imajo srednja preživetja daljša od 30 mesecev. Tovrstno zdravljenje, v kombinaciji z operacijo pljučnih ali jetrnih zasevkov, pa omogoča tudi zazdravitve. Pomembno je določanje mutacij na genu KRAS. Za kolorektalni rak je gen KRAS prvi biomarker, ki napoveduje, kako se bodo bolniki odzvali na zdravljenja z EGFR inhibitorji.

## Uvod

Še pred dobrim desetletjem je zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke temeljilo na enem samem zdravilu – 5-fluorouracilu (5-FU). Z njim smo dosegali odgovore v okoli 20 %, obdobje do napredovanja bolezni je bilo štiri mesece in srednje preživetje bolnikov 10 do 11 mesecev. V obdobju od leta 2000 dalje so se z uvedbo novih citostatikov te vrednosti podvojile, ob dodatku tarčnih zdravil pa potrojile. Zdaj so odgovori na zdravljenja v prvi liniji zdravljenja metastatske bolezni > 45 %, čas do napredovanja bolezni okoli 8 mesecev in preživetja bolnikov ob uporabi novih citostatikov okoli 20 mesecev, ob dodatku tarčnih zdravil pa še precej daljši, tudi preko treh let. Uspešna operacija jetrnih zasevkov po zadnjih podatkih pomeni do 50 % petletno preživetje, poročajo pa tudi že o okrog 30 % 10-letnem preživetju.

Ob vseh spoznanjih je bil sprejet tudi koncept terapije drugega in tretjega reda za bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. Kar je bilo torej še pred desetimi leti nemogoče, je danes stvarnost. Kemoterapija (KT) drugega reda daje odgovore v pribl. 20 %, čas do napredovanja bolezni je 4 mesece, srednje preživetje po KT drugega reda pa še pribl. 10 mesecev.

Ob upoštevanju novega biomarkerja - določitev mutacij na genu KRAS, lahko pri skupini bolnikov z nemutiranim genom

KRAS dosežemo odgovore v 60 do 80 %, če kemoterapiji dodamo še cetuksimab. Raziskave so pokazale, da boljši odgovori na zdravljenje pomenijo tudi večjo možnost operacije jetrnih zasevkov.

Pri bolnikih stadija IV se za zdravljenje navadno odločamo individualno, saj je to mnogokrat odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila ter lokalizacije zasevkov, stanja zmogljivosti bolnika, kakor tudi delovanja jeter in ledvic.

Obstajajo osnovne smernice, ki jih upoštevamo pri zdravljenju teh bolnikov. Pri bolnikih z velikimi tumorji, ki zapirajo lumen zaradi nevarnosti ileusa, priporočamo kirurško odstranitev primarnega tumorja širokega črevesa ali danke, ali pa predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja danke. Pri bolnikih s solitarnimi zasevki v pljučih ali jetrih je operacija teh na prvem mestu, pri bolnikih z multiplimi zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko kemoterapijo, če splošno stanje bolnika to dopušča.

## Resektabilna metastatska bolezen

Pri bolnikih z metastatsko boleznijo, omejeno na jetra ali pljuča, je treba pretehtati možnost operacije zasevkov. Če opravimo radikalno resekcijo zasevkov takoj ob odkritju, se bolezen kljub vsemu ponovi v pribl. 80 %, zaradi česar se vse bolj govori o sistemskem zdravljenju, ki bi zmanjšalo možnost ponovitve bolezni. Najverjetneje bi bil najboljši pristop k zdravljenju teh bolnikov uvodna sistemska terapija, ki bi pokazala, ali je bolezen kemosenzitivna in nato bi po dosegu odgovora sledila operacija. Rezultati leta 2008 objavljene raziskave faze III EORTC GI-skupine (2), v kateri so bolniki pred operacijo prejeli šest aplikacij kemoterapije in šest aplikacij po operaciji, govorijo o dobiti tovrstnega pristopa. Takšen pristop bi sicer lahko pomenil tveganje, da bi bili potencialno ozdravljivi bolniki lahko izgubljeni zaradi zgodnjega napredovanja bolezni ob zdravljenju s sistemsko terapijo. Ker pa je zgodnjih napredovanj bolezni ob standardnem zdravljenju s kombinirano sistemsko terapijo pribl. 10 %, je potencialna korist tovrstne terapije večja od tveganja za zgodnje napredovanje bolezni (1, 2).

## Neresektabilna potencialno zazdravljiva metastatska bolezen

To skupino predstavljajo bolniki z boleznijo, omejeno na jetra ali pljuča, katere obseg pa je prevelik, da bi bila resektabilna. Glavni cilj sistemskega zdravljenja teh bolnikov je zmanjšanje obsega zasevkov toliko, da bi bila mogoča radikalna resekcija. Pri izbiri sistemske terapije se moramo zavedati, da imajo ti bolniki po radikalni resekciji enake možnosti 5-letnega preživetja kot že primarno resektabilni, torej 30 do 50 %. Z

neoadjuvantno sistemsko terapijo se obseg bolezni zmanjša za toliko, da je nato mogoča radikalna resekcija. Tako smo učinkoviti pri 15 % bolnikov. Ker želimo čim večje zmanjšanje tumorske mase, uporabljamo najbolj učinkovite kombinacije citostatikov, in sicer FOLFIRI (irinotekan/5-fluorouracil/kalcijev folinat) in FOLFOX (oksaliplatin/5-fluorouracil/kalcijev folinat). Obe kombinaciji sta enako učinkoviti. Seveda pa že več let kapacitabin pomeni zamenjavo za 5-FU ter sta tako kombinaciji XELOX in XELIRI ravno tako učinkoviti ter uporabljani kot prej navedeni. Raziskave so pokazale, da boljši odgovori na zdravljenje pomenijo tudi večjo možnost operacije jetrnih zasevkov (16). Da dosežemo čim boljše odgovore, kemoterapijo kombiniramo tudi s tarčnimi zdravili. Dodatek cetuksimaba standardni kemoterapiji izboljša odgovore na zdravljenje in podvoji število jetrnih resekcij v primerjavi s samo neoadjuvantno kemoterapijo (17). Novejše objavljene raziskave kažejo, da z določanjem mutacij na genu KRAS lahko določimo skupino bolnikov, ki bo z zdravljenjem s cetuksimabom pridobila največ - to so bolniki s KRAS wt (nemutirana oblika KRAS). Odsotnost KRAS mutacije se je v raziskavah izkazala za napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje, časa do napredovanja bolezni in preživetja (18). V tej skupini so bili odgovori na zdravljenje v primerjavi s samo kemoterapijo za relativno 40 do 60 % boljši. Pri bolnikih, pri katerih z neoadjuvantnim zdravljenjem dosežemo resektabilnost jetrnih zasevkov, dosežemo tudi bistveno podaljšanje preživetja. Petletno oz. desetletno preživetje, 40 oz. 25 % (www.livermetsurvey.org), je primerljivo s preživetji bolnikov, pri katerih je bila mogoča primarna resekcija jetrnih zasevkov, kar pomeni velik napredek v zdravljenju metastatskega kolorektalnega raka: randomizirana multicentrična raziskava cetuksimaba s FOLFOX ali FOLFIRI pri bolnikih s nemutiranim genom KRAS s primarno neresektabilnimi jetrnimi zasevki. Rezultati raziskave so vzpodbudni, ob 80 % odgovoru na zdravljenje je bila pri 34 % bolnikov dosežena R0 resekcija. (3). Dodatek bevacizumaba, zdravila, ki sodi v skupino zaviralcev angiogeneze, daje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana (IFL shema) odgovore pri 48 % bolnikov, dodatek bevacizumaba k shemi FOLFOX ali XELOX tudi izboljša odgovore na zdravljenje s kemoterapijo (24, 26, 28).

### Neresektabilna metastatska bolezen

Večina bolnikov v stadiju IV ima neresektabilno metastatsko bolezen z zasevki v več kot enem organu, tako da kirurško zdravljenje ne more biti radikalno. Standardno zdravljenje teh bolnikov je sistemsko kemoterapija ali kemoterapija v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Zdravljenja teh bolnikov v zadnjih 10. letih so prinesla ključna spoznanja o tovrstnem zdravljenju:

- Kemoterapija s fluoropirimidini je bistveno boljša od dobrega podpornega zdravljenja, saj omogoča podaljšanje preživetja in boljšo kakovost življenja.
- Čim bolj zgodaj pričnemo zdravljenje, tem boljše je.
- Kombinacija kalcijevega folinata in 5-FU je bolj učinkovita od samega 5-FU. Infuzijski 5-FU je boljši od bolusnega.
- Kombinirana kemoterapija z dvema zdraviloma v zdravljenju 1. reda je bolj učinkovita kot monoterapija, a ima tudi več neželenih učinkov.
- Zdravljenje s kombinacijo polikemoterapije in dodatkom tarčnih zdravil je bolj učinkovito od same kombinirane kemoterapije, vodi pa tudi v podaljšanje preživetja.
- Sistemsko terapija drugega reda je bolj učinkovita v

primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem (5, 6), kar velja tudi za terapijo III. reda.

Aplikacija te zamisli v klinično prakso ni vedno le premočrna, saj moramo vedeti, da najbolj učinkovito zdravljenje ni vedno tudi najboljša izbira za posameznega bolnika. Pri vsakodnevem odločanju in izbiri zdravljenja moramo upoštevati:

- starost;
- stanje zmogljivosti bolnika;
- simptome, ki nastajajo zaradi tumorja;
- velikost in razširjenost zasevkov;
- linijo zdravljenja;
- sočasne bolezni.

### Katero sistemsko zdravljenje izbrati pri metastatski bolezni?

Na vprašanje o tem, katerega izmed dvojčkov naj izberemo, ni jasnega odgovora. Tako FOLFIRI kot FOLFOX sta enako učinkovita, kar so pokazale randomizirane raziskave, kjer so neposredno primerjali obe zdravljenji. Tudi preživetja so primerljiva, tako da sta dvojčka enako priporočljiva v zdravljenju prvega in drugega reda. Oba načina zdravljenja imata tudi primerljivo toksičnost, le da je njen spekter različen. Nevrotoksičnost je značilna za FOLFOX, medtem ko je pri FOLFIRI več diarej in alopecije. Nevrotoksičnost je lahko velika, je kumulativna in se pojavlja v kasnejših ciklih zdravljenja s FOLFOX, medtem ko je toksičnost FOLFIRI zelo zgodnja, pojavi se lahko že ob prvem ciklu (4, 7-10).

Glede na to, da je zdravljenje s FOLFOX prešlo v adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, stadija III, se bodo internisti onkologi kmalu srečevali z bolniki, ki bodo imeli napredovanje bolezni po zdravljenju s to KT, in zato bo FOLFIRI kmalu prva izbira zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in dank v kombinaciji z biološkimi zdravili.

### Nova tarčna zdravila

V redni klinični uporabi imamo tri tarčna zdravila: cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Cetuksimab je himerno monoklonalno protitelo, ki se veže na zunaj celični del receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Pri tem 60 do 80 % tumorjev debelega črevesa in danke čezmerno izraža EGFR. Predklinične in klinične raziskave so potrdile učinkovitost cetuksimaba v monoterapiji in v kombinaciji s FOLFIRI pri bolnikih, odpornih na zdravljenje s FOLFIRI. Klinična raziskava faze III je pokazala izboljšanje preživetja brez bolezni bolnikom, zdravljenim s kombinacijo cetuksimaba in FOLFIRI, ob odpornosti na FOLFIRI, ob čemer pa se ni povečala toksičnost same kemoterapije. Neželeni učinki zdravljenja s cetuksimabom so alergična reakcija in kožne reakcije ter so obvladljivi. Ugotovili so, da imajo bolniki s kožno reakcijo II. stopnje večjo možnost odgovora na zdravljenje (11). Učinkovitost in varnost zdravila erbitux v kombinaciji z irinotekanom, pri bolnikih refraktarnih na kemoterapijo, je bila potrjena še z drugimi multicentričnimi raziskavami: MABEL (12) in LABEL (13). Uporabni podatki prihajajo tudi iz novejših študij, za katerimi lahko najdemo tudi številne študije faze II, kar vse skupaj kaže na zelo primerljive in konsistentne ugotovitve. Cetuksimab je tudi edino biološko zdravilo, ki je v monoterapiji v študiji faze III NCIC CO.17 potrdilo učinkovitost, varnost in izboljšano kakovost življenja pri bolnikih, ki so izčrpali ostale možnosti zdravljenja. Bolniki,

ki so bili zdravljeni s tedenskimi odmerki cetuksimaba (monoterapija), so imeli signifikantno podaljšano preživetje in izboljšano kakovost življenja, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali najboljše podporno zdravljenje (14). Zelo uporabni klinični podatki sledijo tudi iz raziskave faze III - EPIC, kjer so bolniki, po neučinkoviti kemoterapiji z oksaliplatinom prejeli bodisi kemoterapijo z irinotekanom ali pa kombinacijo irinotekana s cetuksimabom. Tudi ta raziskava je pokazala, da dodatek cetuksimaba k zdravljenju signifikantno poveča število odgovorov na zdravljenje za 4-krat, signifikantno podaljša čas do napredovanja bolezni in obenem izboljša kakovost življenja (15). Izsledki dveh randomiziranih raziskav (CRYSTAL, OPUS), v katerih so bolniki prejeli cetuksimab v prvi liniji zdravljenja razsejanega raka debelega črevesa in danke, so pokazali, da spremembe na genu KRAS pomenijo napovedni dejavnik uspešnosti zdravljenja tarčnih zdravil, ki delujejo preko EGFR-receptorja. Za bolnike z rakom debelega črevesa in danke je to prvi biomarker, s pomočjo katerega bomo lahko za vsakega posameznika izbrali zdravljenje, ki mu bo zagotovilo boljši odgovor, daljše preživetje in večjo kakovost življenja (17, 18). Zdravljenje s cetuksimabom je pomembno pri bolnikih tudi zato, ker jim omogoča visoko resektabilnost (7,0 % vs. 3,7 %) v primerjavi z zdravljenjem s kemoterapijo.

Panitumumab je humano monoklonsko protitelo. Tarča je receptor za epidermalni rastni dejavnik, ki je prekomerno izražen na tumorskih celicah raka debelega črevesa in danke. Pri bolnikih, ki nimajo mutacij v genu KRAS, vezava protitelesa proti EGFR (Panitumumab) inhibira EGFR pot, pri bolnikih s prisotno mutacijo pa zaradi te zdravilo ni učinkovito. Opravljenih je bilo več kliničnih raziskav pri metastatskem raku debelega črevesa in danke.

V randomizirani klinični raziskavi faze III so bili bolniki z napredovalim rakom debelega črevesa in danke zdravljeni v prvi liniji s kemoterapijo po shemi FOLFOX 4 oziroma je bil tej kemoterapiji dodan še panitumumab. Vključili so 1.183 bolnikov, ki so jim določili KRAS status. Bolniki s KRAS wt, ki so prejeli panitumumab in FOLFOX 4, so imeli signifikantno boljše preživetje do napredovanja bolezni (9,6 meseca) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo s kemoterapijo FOLFOX 4 (8 mesecev) (HR 0,80;  $p = 0,02$ ). Ugotovili so tudi podaljšanje celokupnega preživetja, in sicer je bilo to v skupini zdravljeni s panitumumabom ter kemoterapijo 23,9 meseca v primerjavi s preživetjem bolnikov zdravljenih s kemoterapijo - 19,7 meseca (HR 0,83;  $p = 0,072$ ). Pri bolnikih, ki so imeli izraženo mutacijo KRAS, dobrobiti dodatka panitumumaba h kemoterapiji niso ugotovili (20, 22).

V randomizirani klinični raziskavi faze III so bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke zdravili v drugi liniji s kemoterapijo FOLFIRI v primerjavi s kemoterapijo FOLFIRI in panitumumabom. V raziskavo je bilo vključenih 1.186 bolnikov, ki so bili randomizirani 1:1. Pri tem jih je 579 (55 %) imelo KRAS wt tumorje. Pri bolnikih s KRAS wt tumorji je dodatek panitumumaba kemoterapiji FOLFIRI izboljšal preživetje do napredovanja bolezni. Srednji PFS je bil 5,9 meseca pri zdravljenih s FOLFIRI plu panitumumab v primerjavi s 3,9 meseca pri zdravljenih samo s kemoterapijo FOLFIRI v drugi liniji (HR 0,73;  $p = 0,004$ ). Ugotavljali so tudi trend izboljšanja celokupnega preživetja pri zdravljenih s panitumumabom in kemoterapijo (14,5 meseca) v primerjavi s kemoterapijo samo (12,5 meseca), vendar pa razlika ni bila

statistično značilna (HR 0,85;  $p = 0,12$ ). Pri bolnikih s KRAS mutacijo razlik med skupinama v učinkovitosti ni bilo, ne v času do napredovanja bolezni, ne v celokupnem preživetju (21). Uporabljamo tudi panitumumab v monoterapiji po izčrpanem zdravljenju s kemoterapijo (23).

Povečano izražanje žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF) je pomemben spodbujevalec tumorske angiogeneze pri raku debelega črevesa in danke, kakor tudi pri številnih drugih rakih. Bevacizumab je rekombinantno humanizirano protitelo proti VEGF. Kombinirano zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke se je izkazalo za učinkovito. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji po shemi IFL poveča odgovor na zdravljenje za 10 % ter značilno podaljša preživetje za pet mesecev. Najbolj pogosti neželeni učinki ob zdravljenju z bevacizumabom so proteinurija, hipertenzija in tromboembolični zapleti (24). Opazovalna raziskava BEAT je pokazala razliko v preživetju bolnikov, ki so bili v prvi liniji zdravljeni s kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom v primerjavi s samo kemoterapijo (23,7 meseca in 11,6), kakor tudi nekaj drugih raziskav (25-27).

Po podatkih študije E3200 J. Giantonia in sodelavcev, ki je proučevala učinkovitost bevacizumaba v odmerku 10 mg/kg v kombinaciji s shemo FOLFOX 4 pri bolnikih z napredovalim rakom debelega črevesa in danke, ki so bili predhodno zdravljeni, je bilo 829 bolnikov randomiziranih v tri skupine glede na režim zdravljenja; FOLFOX 4 z dodatkom bevacizumaba, FOLFOX 4 samostojno, bevacizumab samostojno. Zdravila so bolniki prejeli v dvotedenski shemi zdravljenja. Dodatek bevacizumaba k zdravljenju po shemi FOLFOX 4 je statistično značilno podaljšal preživetje (12,9 vs. 10,8 meseca,  $p < 0,001$ ). Opazili so tudi statistična izboljšanja v preživetju brez napredovanja bolezni (7,3 vs. 4,7 meseca;  $p < 0,0001$ ) in objektivni odgovor na zdravljenje (22,7 % vs. 8,6 %). Rezultati klinične raziskave so pokazali, da je bilo pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo bevacizumaba in kemoterapijo po shemi FOLFOX 4, srednje celokupno preživetje za 2,1 meseca daljše kot pri bolnikih zdravljenih po shemi FOLFOX 4. Statistično pomembno daljši je bil tudi čas do napredovanja bolezni, tveganje za smrt pa se je zmanjšalo za 24 % (29). Podobni so bili tudi rezultati druge raziskave (28). Bevacizumab je učinkovit tudi v drugi liniji zdravljenja, kar so pokazale raziskave BriTE in ARIES (29, 30). Zdravilo je torej namenjeno zdravljenju tako v prvi liniji, drugi ali po progresu ob že uporabljeni kombinaciji z bevacizumabom, z vsemi standardnimi kombinacijami kemoterapij (31-40).

## Sklepi

Zadnja leta so nam prinesla šest novih zdravil v zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke, in sicer kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin, cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Njihova kombinirana uporaba omogoča bolnikom boljše zdravljenje, boljše kakovost življenja in daljša preživetja. Do uvedbe teh so bila srednja preživetja teh bolnikov 11 mesecev, z njihovo uporabo pa se podaljšujejo preko treh let, v kombinaciji z operacijo zasevkov pa preko pet let. Sistemska zdravljenja so čedalje bolj učinkovita, a tudi bolj zahtevna in zato sodijo le v roke izkušenih internistov onkologov. Za načrtovanje zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke pa je nujen multidisciplinaren pristop, saj le tako bolnikom lahko nudimo najbolj optimalno zdravljenje. Napredek v razumevanju biologije

rakave celice nam je prinesel v prakso možnost uporabe prvega biomarkerja - določitev prisotnosti mutacije KRAS. Z razvojem tega pričakujemo, da bo prav to področje odločilno za izbor zdravljenja pri posameznem bolniku, saj potekajo številne raziskave novih biomarkerjev, ki bodo bolniku omogočali še bolj prilagojeno zdravljenje.

## Literatura

- Malafosse R, Penna C, Cunha AS, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001; 12: 887-94.
- Nordlinger B., Sorbye H., B. Glimelius, Poston G.J. Peri-operative FOLFOX4 chemotherapy and surgery for resectable liver metastases from colorectal cancer. *The Lancet* 2008 Mar. 22; 371 (9617): 963-5.
- Folprecht G., Gruenberger T., Hartmann J. T. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or cetuximab plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases. *ESMO* 2008, Abstract #510PD.
- Turnigard C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
- Saltz LB, Ahmad SA, Vauthey JN. Colorectal cancer: Management of advanced disease. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2002: 825-52.
- Meta-analysis group in cancer: The efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 301-8.
- Cunningham D, Pyrhonem S, James DR et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-8.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan study group*. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
- DeGraumont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorine and fluorouracil with and without oxaliplatin as firstline treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2938-47.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-74.
- Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. MABEL – A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): Abstract 3549. Updated information presented at ASCO
- De Cerqueira Mathias C, Perazzo F, Simon S, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily-pretreated patients with mCRC: preliminary data from the LABEL study. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 7): Abstract P-0159.
- Jonker DJ, Karapetis CS, Moore M, et al. Randomized phase III trial of cetuximab + Best Supportive Care (BSC) versus BSC alone in patients with pre-treated metastatic colorectal cancer (NCIC CTG CO.17). *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2049.
- Sobrero A, Hochster H, Luppi G, et al. Cetuximab plus irinotecan in patients with mCRC who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 7): Abstract O-0030. Updated information presented at WGCIC.
- Folprecht G., et all *Ann Oncol* 2005, 16: 1311-1319.
- Van Cutsem E, Bodoky G, Roh JK, et al. CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer Supplements* 2007; 5 (Suppl 4): 235(Abstract O-3001). Updated information presented at ECCO.
- Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. The CRYSTAL study: Assessment of the predictive value of KRAS status on clinical outcome in patients with mCRC receiving first-line treatment with cetuximab or cetuximab plus FOLFIRI. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 6): vi17-8 (Abstract O-031). Updated information presented at WCGIC.
- René Adam, Thomas Aloia, Francis Le´vi, Dennis A. Wicherts, Robbert J. de Haas, Bernard Paule, Marie-Pierre Bralet, Mohamed Bouchahda, David Machover, Michel Ducreux, Vincent Castagne, Daniel Azoulay, and Denis Castaing, *JCO* 2007, VOLUME 25, NUMBER 29, OCTOBER 10 2007:Hepatic Resection After Rescue Cetuximab Treatment for Colorectal Liver Metastases Previously Refractory to Conventional Systemic Therapy.
- Douillard JY, Sien S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-705.
- 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: 4706-13.
- Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum – Applying current evidence to clinical practice. Available online on 6 September 2011 prior to inclusion in a issue *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 397-406.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, e tal. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.
- 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.
- 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.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20:1842.
- Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010; 78: 376.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-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.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, 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: 1539.
- Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Bevacizumab in association with de Gramont 5-fluorouracil/folinic acid in patients with

- oxaliplatin-, irinotecan-, and cetuximab-refractory colorectal cancer: a single-center phase 2 trial. *Cancer* 2009; 115: 4849.
31. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697.
  32. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502.
  33. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706.
  34. Chen HX, Mooney M, Boron M, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3354.
  35. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191.
  36. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326.
  37. 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.
  38. Leonard B, Salzt, Stephen Clarke, Eduardo Diaz Rubio. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin based chemotherapy as first line treatment in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *JCO* april 2008; Vol. 6, Number: 12.
  39. Booth C. Correspondence: Bevacizumab in Advanced Colorectal Cancer: A Challenge to the Current Paradigm. *JCO*. October 1, 2008; 26(28): 4693-4694.
  40. Saltz L. In Reply. *JCO*. October 1, 2008; 26(28): 4694-4695.
  41. Gianonio et al. *JCO* 2007; 25: 1539-1544.
-