

BIOLOGICKÁ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň

Kolorektální karcinom je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádory v Evropě. Pro rok 2006 byl odhadnut jeho podíl na 13 % všech nově diagnostikovaných nádorů (413 000 případů) na 20% podíl na úmrtí na nádory (335 000 úmrtí). Léčebná strategie kombinující chemoterapii s biologickou léčbou prodlužuje přežití nemocných s pokročilým kolorektálním karcinomem.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, chemoterapie, bevacizumab, cetuximab.

BIOLOGICAL DRUGS IN COLORECTAL CANCER TREATMENT

Colorectal cancer ranks the second most common cause of cancer death in Europe. It accounted for 13% (413 000 incident cases) of all newly diagnosed cancers and for about 20% (335 000 deaths) cancer deaths in 2006. Treatment strategies involving combination of chemotherapy and biological treatment are prolonging the survival of cancer patients with advanced colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, bevacizumab, cetuximab.

Interní. Med. 2008; 10 (2): 54–57

Epidemiologie

Kolorektální karcinom (CRC) je čtvrtou nejrozšířenější malignitou na světě, incidence tohoto nádoru je u českých mužů na prvním místě v Evropě, u žen pak na čtvrtém místě za Maďarskem, Norskem a Německem. U poloviny všech pacientů s CRC se v průběhu onemocnění objeví vzdálené metastázy vyžadující systémovou protinádorovou léčbu, přičemž u 15–25 % nemocných jsou metastázy přítomny již v době diagnózy. U 80 % nemocných je dominantním místem metastatického postižení jaterní parenchym.

Chemoterapie nabízí účinnou paliativní léčbu, ale nedává možnost úplného vyléčení metastatického onemocnění kolorekta. Samostatná chemoterapie prodloužila přežívání nemocných na 20 měsíců, v kombinaci s léčbou biologickou pak přes dva roky. Kombinace neoadjuvantní chemoterapie s biologickou léčbou umožňuje downstaging inoperabilních jaterních metastáz. Jejich následná resekce pak výrazně prodlužuje přežití nemocných a zásadně mění jejich prognózu.

Cytostatika v léčbě CRC

Základem léčby pokročilého kolorektálního karcinomu je podání fluorouracilu v kombinaci s leukovorinem a ostatními cytostatiky.

5-fluorouracil (5-FU) je analog citidinu používaný od roku 1957. V organismu se rychle metabolizuje v játrech, 20 % se vylučuje do moči, jeho biologický poločas je 10–25 minut. Tento rychlý pokles koncentrace vysvětluje vyšší účinnost kontinuálního podání. 5-FU lze podat intraperitoneálně, intraarteriálně do arteria hepatica při léčení jaterních metastáz.

Irinotecan (Campto®) je inhibitorem topoizomerázy I. Přípravek se vylučuje ledvinami, vylučování je třífázické s poločasem 12 minut, 2,5 hodiny a 14,2

hodiny. Má synergní účinky s cisplatinou a 5-fluorouracilem. Nepodléhá režimu mnohočetné rezistence (multi drug resistance), může být účinný v případech rezistence na antracykliny a vinca alkaloidy.

Oxaliplatin (Eloxatin®) je ve vodě rozpustný platinový komplex, který je aktivní u řady nádorů s vlastní či získanou rezistencí k ostatním platinovým derivátům. Oxaliplatin jako ostatní platinové deriváty působí tvorbu platinovaných meziřetězcových a nitrořetězcových můstků vedoucích k inhibici syntézy DNA. Preklinické studie prokázaly, že oxaliplatin působí synergicky s jinými protinádorovými látkami, zejména 5-fluorouracilem.

Capecitabin (Xeloda®) je dalším nadějným lékem v terapii kolorektálního karcinomu. Jedná se o orální formu fluoropyrimidinu, který využívá vyšší hladiny thymidinofosforylázy v nádorových tkáních než ve zdravých ke konverzi na 5-fluorouracil. Po požití je capecitabin beze změny resorbován v trávicím traktu.

UFT® je lékem první volby u metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s kalciumfolinátem. UFT je protinádorový lék složený z tegafuru a uracilu v pevně stanoveném poměru 1:4. Tegafur se po perorálním podání v těle mění na účinný metabolit 5-fluorouracil. Uracil selektivně inhibuje katabolismus 5-FU v nádorových buňkách reverzibilní inhibicí dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) a tím zvyšuje jeho koncentraci a účinnost. Kalciumfolinát zvyšuje cytotoxicitu 5-FU působením na jeden z jeho intracelulárních metabolitů (5,10-methylentetrahydrofolát). Perorální aplikace UFT dobře napodobuje bolusový i kontinuální způsob podávání 5-FU se zachováním dvojího mechanismu účinku. Podávání po 8 hodinách umožní dosažení vrcholové koncentrace 5-FU za 30–60 minut, uracil způsobí zpomalení odbourávání 5-FU, takže účinná plazma-

tická koncentrace je detekovatelná v průběhu celých 8 hodinových intervalů.

Kombinace výše uvedených léků s 5-FU a leukovorinem prodloužily přežívání nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem za hranici 20 měsíců. Další zlepšení výsledků léčby a prodloužení přežití přineslo až zařazení biologické léčby do léčebného schématu.

Základy biologické léčby

Angiogeneze – tvoření nových krevních cév na základě cév již existujících, hraje klíčovou roli nejenom v normálním vývoji tkání, ale také ve vývoji nádorového bujení. Nádor, který překoná určitou velikost, potřebuje systém krevních cév, které mu dodají živiny, kyslík a odstraní toxické látky. V roce 1980 byl izolován vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) jako silný stimulátor růstu endoteliálních cév, který aktivuje tyrozin kinázy na povrchu endoteliálních buněk a je tak hlavním regulátorem normálního a patologického růstu cév.

Bevacizumab (Avastin®) je protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), který je nejdůležitějším pro angiogenním faktorem ve vývoji nádoru. Bevacizumab je humanizovaná monoklonální proti VEGF, váže se na VEGF a zabraňuje tak interakci mezi VEGF a tyrozin kinázovými receptory VEGFR 1 a VEGFR 2.

Indikace

V léčbě kolorektálního karcinomu se bevacizumab kombinuje s podáním 5-FU a leukovorinu. Dle SPC je indikován jako terapie první volby v léčbě metastatického karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s intravenózně podávaným 5-FU/kyselinou folinovou, nebo intravenózně

podávaným 5-FU/kyselinou folinovou, irinotekanem.

Klinická data

Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií na pokladě 5-FU byl zkoušen v randomizovaných studiích jako prvoliniová léčba metastatického karcinomu kolorekta. Ve studii fáze III bylo léčeno více než 800 nemocných bevacizumabem (5 mg na kilogram váhy, každé dva týdny), nebo placebem a kombinovanou bolusovou chemoterapií IFL (irinotekan 125 mg/m² i. v., 5-FU 500 mg/m² i. v. a leukovorin 20 mg/m² i. v. jednou týdně, po čtyři týdny, každých šest týdnů).

Medián celkové doby přežití v této studii dosáhl u kombinace IFL a placeba z 15,6 měsíce proti 20,3 měsíce při kombinaci IFL a bevacizumabu. Podobné bylo prodloužení času do progresu onemocnění, 6,4 měsíce u kombinace IFL a placeba proti 10,6 měsíce u kombinace IFL a bevacizumabu. Celkový počet léčebných odpovědí byl 35% (IFL a placebo) proti 45% (IFL a bevacizumab). Doba trvání odpovědi byla 7,1 měsíce (IFL a placebo) versus 10,4 měsíce (IFL a bevacizumab).

Přínos bevacizumabu byl dále ověřen ve studii TREE 1–2 (Three Regiments of Eloxatin Evaluation), kde byl prokázán vysoký efekt a léčebná odpověď 52% u kombinací FOLFOX (5-FU, leukovorin, oxaliplatin, CapeOx (kapecitabin, oxaliplatin) a FUFA (5-FU a leukovorin) s bevacizumabem v první linii léčby mCRC, a to signifikantně vyšší než při stejné léčbě, ale bez bevacizumabu. V těchto studiích byla též prokázána ekvivalence režimů FOLFOX, CapeOX.

Pro kterého nemocného je vhodná biologická léčba bevacizumabem?

Subanalýzy klinických studií prokázaly, že kombinace bevacizumabu a schémata IFL prodlužuje celkové přežití nemocných a čas do progresu, nezávisle na základních rizikových faktorech, kterými jsou věk, pohlaví, stav výkonnosti, lokalizace primárního nádoru, počet metastatických ložisek, trvání metastatického onemocnění či exprese biomarkerů (k-ras, b-raf, p 53 a další).

Načasování léčby

a délka podání bevacizumabu

Vzhledem k mechanismu svého protinádorového působení by měl být bevacizumab (tedy v kombinacím schématu s chemoterapií) nasazen co možná nejdříve po zjištění metastáz. Pro dosažení maximální účinnosti a benefitu pro nemocné je bezpodmínečně třeba, aby ti byli léčeni biologickou léčbou až do progresu onemocnění. V praxi to znamená, je-li nutné přerušit či ukončit cytostatickou léčbu pro toxicitu chemoterapie, je třeba pokračovat dále v léčbě biologické až do progresu onemocnění.

Cetuximab (Erbix®) je rekombinantní chimerická monoklonální IgG₁ protilátka, která se váže na extracelulární část receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Vazba cetuximabu na EGFR blokuje fosforylaci a aktivaci kináz, což vede k inhibici růstu buněk, indukci apoptózy, snížení produkce matrix metalloproteináz a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). EGFR je glykoprotein a je členem rodiny HER receptorů (HER-1 – EGFR, HER-2, HER-3, HER-4). EGFR je fyziologicky exprimován v lidských tkáních, ke zvýšené expresi dochází u mnoha nádorů (kolon, rektum, hlava a krk).

Cetuximab prokazuje účinnost v léčbě čtených nádorových onemocnění, první diagnózou, kde se stal součástí standardní protinádorové léčby, je metastatický kolorektální karcinom. Je indikován k druholiniové léčbě metastatického onemocnění pacientů, kteří progredovali po chemoterapii s irinotekanem. U těchto nemocných bylo dosaženo kombinací cetuximabu a irinotekanu léčebné odpovědi ve 22,9% případů, u monoterapie cetuximabem 10,8%. Doba trvání léčebné odpovědi byla 5,7 měsíce u kombinací léčby a 4,2 měsíce u monoterapie.

Cetuximab v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu

Cetuximab prokazuje účinnost v léčbě čtených nádorových onemocnění (nádory vaječníků, nemalobuněčný plicní karcinom, nádory hlavy a krku). Cetuximab je indikován ke druholiniové léčbě metastatického onemocnění pacientů, kteří progredovali po chemoterapii s irinotekanem. U těchto nemocných bylo dosaženo kombinací cetuximabu a irinotekanu léčebné odpovědi u 22,9% nemocných, u monoterapie cetuximabem 10,8%. Doba trvání léčebné odpovědi byla 5,7 měsíce v kombinacím léčbě a 4,2 měsíce u monoterapie.

Další studií, která potvrdila účinnost cetuximabu, byla multicentrická, otevřená studie MABEL u nemocných s mCRC a expresí EGFR, zkoušející podání cetuximabu po progresu onemocnění po irinotekanu. Nemocní byli léčeni cetuximabem a jedním ze tří dávkovacích schémat irinotekanu. Do studie vstoupilo celkem 1690 nemocných, 1471 mělo pozitivní expresi EGFR a 1147 nemocných bylo zařazeno do léčebné populace. 46% nemocných bylo léčeno nejméně 3 předchozími chemoterapeutickými schématy, 69% v nich mělo zařazenu oxaliplatinu. Cetuximab byl podáván ve startovací dávce 400 mg/m² týdně, následovanou dávkou 250 mg/m² týdně. Nemocní byli konkomitantně léčeni buď týdenní dávkou irinotekanu 125 mg/m² po 4 týdny s opakováním po 6 týdnech, nebo dávkou 180 mg/m² týdně po každé 2 týdny, nebo dávkou 350 mg/m² irinotekanu každé 3 týdny. Po 12 týdnech bylo bez progresu 61% nemocných ve všech režimech, po

24 týdnech bylo v týdenním režimu prosto progresu 30% nemocných, ve dvoutýdenním 32% nemocných a v třítydenním 39%, celkově ve všech režimech bylo 34% nemocných bez progresu. Při mediánu sledování 17,2 měsíce bylo ve studii 827 úmrtí a medián přežití nemocných byl 9,2 měsíce.

Studie fáze II OPUS srovnávala proti sobě v první linii léčby mCRC nemocných s nádory exprimujícími EGFR rameno cetuximab + FOLFOX – 4 (cetuximab 400 mg/m² i. v. den 1., pak 250 mg/m² týdně, oxaliplatin 85 mg/m² + leukovorin 200 mg/m² den 1. a 2. + 5 FU 400 mg/m² bolus, pak 600 mg/m² 22. hodinová infuze, den 1. a 2., každé 2 týdny) versus rameno FOLFOX – 4. Hlavním cílem studie bylo zjistit míru léčebné odpovědi a dále pak počet kurativních resekcí jaterních metastáz, délku léčebné odpovědi. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 35,7% nemocných léčených v rameni FOLFOX-4 proti 45,6% léčených v kombinacím schématu s cetuximabem. U nemocných pouze s jaterními metastázami byl tento poměr 35,9% proti 54% ve prospěch ramene s cetuximabem. Resekce metastáz ze zdařila u 3,6% nemocných léčených pouze chemoterapií, proti 6,5% nemocných s biologickou léčbou, poměr negativních nesečních okrajů byl 2,4% proti 4,7%. Léčebná odpověď trvala 5,7 měsíce u FOLFOX-4 a 9 měsíců v kombinacím schématu. Medián času do progresu byl v obou ramenech 7,2 měsíce.

Výsledky studie CRYSTAL III. fáze byly zveřejněny na konferenci ASCO 2007 v Chicagu. V této studii byl léčen 1221 nemocný s mCRC, nádorem, který exprimoval EGFR, a ti nemocní nebyli doposud pro toto onemocnění léčeni. Nemocní byli randomizováni do ramene cetuximab a FOLFIRI (5-FU, leukovorin, irinotekan) proti samotné FOLFIRI, podané každé dva týdny. Hlavními cíli studie bylo ověřit čas do progresu, vedlejšími pak celkové trvání léčebné odpovědi, dobu trvání kontroly nad nádorem a celkové přežití. Medián času do progresu byl 8,9 měsíce (cetuximab + FOLFIRI) proti 8,0 měsícům u FOLFIRI, p = 0,0479, což znamená 15% snížení rizika progresu onemocnění. Celková léčebná odpověď byla u schématu FOLFIRI 37,7%, u cetuximabu a FOLFIRI 46,9%, p = 0,0038, z přidání cetuximabu profitovaly všechny podskupiny nemocných, kromě těch ve špatném celkovém stavu.

Eskalace dávk cetuximabu

Další studie prokázaly možnost podávat cetuximab ve dvoutýdenních intervalech v dávce až 500 mg/m². Ve studii EVEREST byli randomizováni nemocní s mCRC exprimujícími EGFR do tří ramen, do ramene s týdenní dávkou cetuximabu 250 mg/m², v druhém rameni nemocní dostávali standardní dávku zvýšenou o 50 mg/m² každé 2 týdny, v rameni C nebyli nemocní randomizováni a pokračovali ve

standardní léčbě. Bylo dosaženo bezpečné dávky 500 mg/m², u těchto nemocných byla dosažena nejvyšší léčebná odpověď 27 % proti 13 % v rameni se standardní dávkou cetuximabu.

Bezpečnost léčby cetuximabem

Studie EVEREST ve fázi I/II klinického zkoušení zjišťovala, zda eskalace dávky cetuximabu nad 250 mg/m² týdně v kombinaci s irinotekanem bude původcem častější a vyšší kožní toxicity u nemocných, kteří neměli závažnou kožní toxicitu při standardní dávce. V rameni s eskalující dávkou bylo léčeno 24 nemocných, u nichž dávka cetuximabu dosáhla až 500 mg/m². Nejčastější závažnou toxicitou stupně III/IV byla diarrhea (18 %) a únavnost (16 %). U nemocných, u nichž dávka exkalovala až na 500 mg/m², bylo akné stupně III/IV udáváno v 7 %.

Bezpečnost cetuximabu byla potvrzena ve studii EPIC fáze III, sledující 1300 nemocných s mCRC exprimujícím EGFR, léčených v ramenech cetuximab versus cetuximab plus irinotekan ve druhé linii léčby metastatického onemocnění. Nemocní s metastatickým onemocněním, kteří progredovali na prvoliniové léčbě oxaliplatinou a 5-FU, byli v rameni A léčeni cetuximabem ve startovací dávce 400 mg/m² následované dávkou 250 mg/m² týdně a irinotekanem 350 mg/m² po každé 3 týdny, v rameni B pouze s irinotekanem ve stejné dávce každé 3 týdny. Hlavním kritériem byla délka přežití. Celkem bylo randomizováno 1298 nemocných ve 221 centru. Výsledky studie prokázaly, že ačkoli nebyl rozdíl v přežití mezi jednotlivými rameny léčby (medián přežití byl 10,71 měsíce u kombinační léčby a 9,99 měsíce u monoterapie, $p = 0,7115$), míra léčebných odpovědí a čas do progresu byly delší u nemocných léčených cetuximabem. Čas do progresu byl 4,0 měsíce u cetuximabu a irinotekanu, u samotného irinotekanu 2,6 měsíce. Celkový počet léčebných odpovědí byl 16 % versus 4 % ve prospěch cetuximabu. Nemocní léčení kombinačním schématem s cetuximabem měli i lepší celkový zdravotní stav, což se týkalo jak fyzických funkcí, tak emočních a kognitivních. Také únavnost, nauzea či zvracení, bolesti, průjem či nespavost, byly u cetuximabu řidší. Bylo to poprvé, kdy bylo prokázáno, že přidání biologického agens nejenom zvýší účinnost léčby mCRC, ale i zvýší kvalitu života nemocných. Výsledky této studie byly předneseny na konferenci ASCO 2007, stejně tak jako závěry studie NCIC CTG CO 17, která stavěla proti sobě cetuximab a symptomatickou léčbu (Best Supportive Care – BSC) proti BSC ve III. fázi klinického zkoušení u vysoce předléčených nemocných s kolorektálním karcinomem. Studie prokázala, že nemocným cetuximab opět nabídl nejenom delší přežití (medián 6,1 versus 4,6 měsíce ve prospěch

cetuximabu, $p = 0,0046$), ale i vyšší kvalitu života s menším úbytkem fyzických sil.

Cetuximab v léčbě jaterních metastáz refrakterních ke konvenční cytostatické léčbě

Pouze asi 10 % až 20 % všech jaterních metastáz je resekovatelných v čase jejich zjištění, proto 80–90 % nemocných podstupuje primárně chemoterapii. Moderní kombinovaná léčba umožní resekabilitu u cca 20 % primárně neresekabilních metastáz, což nabízí nemocným výrazně prodloužené přežití – 30 % v 5 letech a 20 % v 10 letech od jejich zjištění, kdy nemocní s neresekabilními metastázami do jater umírají do 5 let prakticky všichni. V říjnovém čísle časopisu Journal of Clinical Oncology 2007 Adam publikoval výsledky studie se 151 nemocnými s neresekabilními metastázami CRC do jater refrakterními ke konvenční chemoterapii. Z nich 27 prodělalo chirurgickou resekci po kombinační léčbě cetuximab + irinotekan (20 nemocných), s oxaliplatinou (4 nemocní) a jeden nemocný s kombinací obou předchozích. Z 27 nemocných dvacet pět prodělalo hepatektomii. Pooperační mortalita byla 3,7 %, tj. jeden nemocný. Při mediánu sledování 16 měsíců byl medián přežití 20 měsíců, medián času do progresu 13 měsíců.

Kombinace biologických agens

Další zajímavou možností je kombinace cetuximabu s ostatními biologickými protinádorovými látkami. Ve studii BOND 2 (Bowel Oncology With Cetuximan Antibody) u nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem, kteří progredovali po léčbě založené na podání irinotekanu, byli nemocní randomizováni do ramene, kde dostávali cetuximab a bevacizumab, nebo do ramene s kombinací cetuximab, bevacizumab a irinotekan. Nemocní v rameni A (cetuximab, bevacizumab a irinotekan) dostávali cetuximab v dávce 400 mg/m² v den 1. V prvním cyklu byl podán bevacizumab v dávce 5 mg/kg den 2. Od 8. dne byl cetuximab podáván v týdenní

dávce 250 mg/m² a bevacizumab 5 mg/kg ob týden. Nemocní byli léčeni irinotekanem ve stejné dávce jako při předchozí léčbě. Kombinace dvou biologických látek vedla k odpovědi ve 23 %, kombinace stejných látek s irinotekanem vedla k 38 % nemocných s léčebnou odpovědí.

Biologická léčba – standard léčby mCRC

Bevacizumab výrazně zvyšuje efekt chemoterapie u kolorektálního karcinomu, významně prodlužuje přežití nemocných, které prorazilo magickou hranici mediánu celkového přežití 24 měsíců. Prokazuje svoji účinnost u generalizovaného karcinomu prsu a jiných nádorů. Cetuximab prokazuje velmi dobrou účinnost ve druhé i ve třetí linii léčby mCRC, výsledky studií III fáze svědčí pro významný přínos cetuximabu pro léčbu pacientů v 1. linii, zejména s metastázami do jater, kde je jeho hlavní výhodou absence komplikací vycházející z kombinace biologické a chirurgické léčby (krvácivé projevy, zhoršené hojení ran). Velmi povzbuzující jsou výsledky kombinace radioterapie a cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku.

Kombinace biologické léčby a chemoterapie umožňuje u neresekabilních jaterních metastáz jejich down staging a spolu s následnou resekci výrazně prodlužuje přežití nemocných.

Budoucí postavení biologické léčby v léčbě kolorektálního karcinomu však není pouze v paliativní léčbě, probíhající studie ukazují na její efekt v předních liniích léčby s kurativním záměrem. Po bevacizumabu se do první linie léčby dostává cetuximab, jeho nasazení jistě povede ke zvýšení resekability jaterních metastáz a tím šanci na vyléčení nemocných s generalizovaným onemocněním.

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: finek@fnplzen.cz

Literatura

1. Adam R, Aloia T, Lévi F, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. J Clin Oncol 2007; 25: 4593–4602.
2. Dias S, et al. Autocrine stimulation of VEGFR – 2 activates human leukemic cell growth and migration J. Clin. Invest. 2000; 106: 511–521.
3. Fan F, et al. Expression and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 on human colorectal cancer cells. Oncogene 2005; 24: 2647–2653.
4. Ferrara N, et al. Discovery and development of bevacizumab. An anti-VEGF antibody for treating cancer. Nature Rev. Drug Discov. 2004; 3: 391–400.
5. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N. Engl. J. Med 1971; 285: 1182–1186.
6. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N. Engl. J. Med 2004; 350: 2335–2342.
7. Jain RK. Normalization of tumor vasculature, an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science 2005; 307: 58–62.
8. Journal of Clinical Oncology. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol. 25, No 18S (June 2005 Supplement), 2007: 4000 Crystal. Saltz LB et al. Randomised Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab and Irinotecan compared with cetuximab and Bevacizumab alone in Irinotecan Refractory Colorectal Cancer: The Bond 2 Study. J Clin Oncol. 2007; 25: 4557–4561.
9. Saltz LB, et al. Interim report of randomized Phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. Proc. ASCO Gastrointestinal Cancers Symp. A 169b (2005).