

Novinky v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu

MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MUDr. Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější nádory zažívacího traktu. Největším pokrokem v oblasti léčby pokročilého onemocnění bylo zavedení cílené léčby do klinické praxe. Kombinace chemoterapie a biologické léčby prokázala aditivní efekt, který se projevuje nárůstem léčebných odpovědí, prodlouženým mediánem přežití, nárůstem sekundární operability původně inoperabilního onemocnění a také příznivě ovlivňuje kvalitu života léčených pacientů.

Klíčová slova: cílená léčba, chemoterapie kolorektálního karcinomu, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, sekundární operability.

Advances in treatment of advanced colorectal carcinoma

Colorectal carcinoma is among the most common tumours of the gastrointestinal tract. A major advance in the treatment of advanced disease has been the introduction of targeted therapy in the clinical practice. The combination of chemotherapy and biological therapy has exhibited an additive effect reflected in an increase in therapeutic response, a prolonged median survival, and increased secondary operability of an initially inoperable condition, while favourably affecting the quality of life of patients under treatment.

Key words: targeted therapy, chemotherapy for colorectal carcinoma, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, secondary operability.

Interní Med. 2009; 11(3): 115–119

Úvod

Karcinomy tlustého střeva a konečníku jsou nejčastější nádory trávicího traktu a patří celosvětově mezi nejčastější malignity. V České republice zauímají druhé místo hned za karcinomem plic u mužů a karcinomem prsu u žen. Incidence nádorů tlustého střeva a konečníku dosahovala v roce 2005 v ČR pro celou populaci 77,86/100 000 obyvatel, mortalita 42,62/100 000. Celkově je každoročně diagnostikováno téměř 8000 nových onemocnění. U žen je incidence tohoto onemocnění nižší než u mužů. Dle údajů získaných ze SVOD (1) i v roce 2005 přetrvával velký počet (42%) onemocnění diagnostikovaných v pokročilém stadiu onemocnění (III. a IV.). Incidence metastatického onemocnění je stacionární, kolem 22% nově diagnostikovaných onemocnění. U dalších 50% pacientů dojde ke generalizaci onemocnění v pozdější době. Nejčastěji se tvoří metastázy v játrech. Chirurgická léčba je základní léčebnou modalitou vedoucí k vyléčení kolorektálního karcinomu i v případě pokročilého onemocnění. K chirurgické léčbě jsou indikováni všichni nemocní, u nichž lze podle předoperačních nálezů očekávat radikální (kurativní) výkon odstraňující veškerou nádorovou tkáň (R0 resekce) či výkon paliativní, který je vhodný jako příprava k další operační či multimodální léčbě, k obnově a udržení střevní průchodnosti nebo je nutný k zachování či zlepšení kvality života a k prodloužení života. Vzhledem k tomu, že radikální chirurgické odstranění metastáz je

technicky možné jen přibližně u 20% pacientů, dominantní místo v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu má chemoterapie a nově také biologická léčba. Do poloviny devadesátých let byla léčba omezena na režimy na bázi 5-fluorouracilu a leukovorinu (FUFA). Zavedení nových cytostatik (oxaliplatin, irinotekan, kapecitabin, raltitrexed) do praxe výrazným způsobem rozšířilo léčebné možnosti (2, 3, 4, 5). Bylo potvrzeno, že kapecitabin má nejméně stejnou účinnost jako kombinace FUFA (vyšší procento léčebných odpovědí, stejný medián přežití), ale s výhodou perorálního podání (6). Oxaliplatin v kombinaci s fluorouracilem a leukovorinem (FOLFOX) a irinotekan ve stejné kombinaci (FOLFIRI) mají vyšší účinnost vyjádřenou prodlouženým přežitím než samotná kombinace FUFA (2, 7, 8). Oba režimy lze podat sekvenčně (FOLFOX/FOLFIRI nebo FOLFIRI/FOLFOX).

Novinky v oblasti farmakoterapie

Chemoterapie

Léčba oxaliplatinou je často provázena kumulativní neurotoxicitou. Tato komplikace je pak důvodem k ukončení, přerušení nebo změně léčby. Ve studii OPTIMOX1 bylo demonstrováno na režimu FOLFOX 7, že po 6 cyklech lze přerušit podávání oxaliplatinu a pokračovat jen v kombinaci FUFA (9, 10). V případě progresu nemoci je pak možné znovu zahájit aplikaci oxaliplatinu u nemocných, kteří původně dosáhli

kombinací FOLFOX léčebné odpovědi. Klinicky významná toxicita provází také léčbu kombinací FOLFIRI na bázi irinotekanu. Opět bylo dokázáno, že v případě léčebné odpovědi nebo stabilizace onemocnění kombinací FOLFIRI je stejné přežití ve skupině nemocných léčených do progresu jako u skupiny, která byla léčena pouze 8 cykly této chemoterapie. Léčba omezeným počtem cyklů chemoterapie je samozřejmě provázena menší toxicitou. Pro běžnou praxi lze doporučit u pacientů v dobrém klinickém stavu do první linie chemoterapii FOLFOX nebo FOLFIRI. Největší profit z této léčby mají pacienti, u kterých lze po regresi nemoci dosáhnout chirurgického odstranění metastáz (navození sekundární operability). Pro pacienty, kteří nejsou vhodní k intenzivní kombinované chemoterapii, je indikována chemoterapie FUFA nebo kapecitabin v monoterapii. Je důležité dobře posoudit celkový stav a komorbiditu nemocného, zvážit reálný přínos protinádorové léčby. Pacienti ve špatném celkovém stavu mají největší prospěch ze symptomatické terapie.

Biologická léčba

Výrazným zlomem v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu je zavedení biologické léčby do klinické praxe. V současné době se jedná o preparáty bevacizumab, cetuximab a panitumumab.

Biologická léčba zlepšuje efektivitu chemoterapie, vyjádřenou zvýšeným počtem lé-

čebných odpovědí a prodlouženým mediánem přežití léčených pacientů, současně však zvyšuje náklady na onkologickou léčbu.

VEGF jako cíl léčby

Blokování aktivace receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) protilátkou znemožňuje vytvoření receptorového dimeru. Výsledkem je receptor, který není aktivován, a nedochází tak ani k aktivaci nitro-buněčné signální kaskády. Inhibitory tyrozinkinázy receptoru VEGF znemožňují autofosforylaci intracelulární domény a aktivovaný receptor není schopen zahájit aktivaci signální kaskády. Předpokládá se, že nádorové krevní řečiště je chaotické, nepravidelné, se zvýšenou permeabilitou. Relativně nízká dávka „normalizuje“ nádorové řečiště, snižuje nitronádorový tlak a umožňuje lepší přísun léčiv do nádoru, a tak maximalizuje protinádorovou aktivitu.

Bevacizumab (Avastin) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti variantám vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF-A), který hraje významnou roli při regulaci angiogeneze. Účinnost v terapii nádorů kolorekta byla prokázána studiemi III. fáze (tabulka 1).

Bevacizumab se aplikuje obvykle v intravenózní infuzi v dávce 5 mg/kg každé 2 týdny či 7,5 mg/kg každé 3 týdny. Z vedlejších nežádoucích účinků je popisována hypertenze, proteinurie, perforace stěny gastrointestinálního traktu. VEGF hraje mimo jiné také významnou roli v regeneraci jaterního parenchymu po resekčních výkonech, což je nutné mít na zřeteli při plánování chirurgických výkonů a také v případě dosažení sekundární operability. V současné době se doporučuje odstup 4 týdny před chirurgickým výkonem obecně a až 8 týdnů od poslední aplikace bevacizumabu při elektiv-

ním výkonu na játrech. Výsledky klinických studií s bevacizumabem byly potvrzeny i v observační studii BEAT. V rámci této observační studie bylo hodnoceno 1914 pacientů s metastatickým, inoperabilním kolorektálním karcinomem, léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX). V této studii byla radikální chirurgická resekce s kurativním záměrem realizována u 215 pacientů (11,2%) z celkového počtu 1914 původně inoperabilních onemocnění, aniž by došlo k nárůstu pooperačních komplikací. V další studii – BRITE byla prokázána srovnatelná tolerance bevacizumabu u pacientů starších 65 let ve srovnání s mladšími pacienty.

Bevacizumab byl zkoušen také v neoadjuvantní indikaci operabilního metastatického onemocnění. Zatím jsou výsledky pouze studie fáze II, ve které byl zkoušen efekt kombinace CAPOX/bevacizumab. Ve studii nebylo zaznamenáno úmrtí v souvislosti s léčbou, léčebná odpověď dosáhla 74% včetně 11% pCR (histologicky verifikovaných kompletních remisí). Nicméně bylo popsáno také 6% progresí (11).

Léčba bevacizumabem je velmi dobře tolerovaná a eventuální toxicita léčby ovlivnitelná. Nejčastěji byla popsána hypertenze (stupeň III) v 11% případů. Ze závažnějších nežádoucích účinků bevacizumabu byly popsány: krvácení (2–9%), proteinurie (1–2%), špatné hojení ran (1–2%).

Efektivita bevacizumabu byla prokázána i v II. linii léčby po selhání chemoterapie na bázi irinotekanu/FUFA. U takto předléčených pacientů byl v randomizované studii fáze III srovnáván efekt chemoterapie FOLFOX a FOLFOX/bevacizumab s výsledkem přežívání pacientů z 10,7 měsíce pro FOLFOX na 12,5 měsíce pro kombinaci FOLFOX/bevacizumab.

Na základě publikovaných dat se ukazuje, že v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu bevacizumab signifikantně zlepšuje léčebné výsledky již zmíněných režimů kombinované chemoterapie s irinotekanem, oxaliplatinou, ale také základní kombinace FUFA.

Cetuximab (Erbix) je chimerická monoklonální protilátka, zaměřená proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Nadprodukce EGFR je popisována ve více než 85% nádorů tlustého střeva a konečníku. Cetuximab blokuje a inhibuje funkci EGFR receptoru, čímž inhibuje buněčnou proliferaci a indukuje apoptózu. V případě resekce po předchozí chemoterapii v kombinaci s cetuximabem nebylo dosud prokázáno, že by cetuximab měl negativní vliv na regeneraci jaterní tkáně po resekci či hojení ran. Cetuximab se podává v nasycovací dávce 400 mg/m² a v další dávce se pokračuje 250 mg/m² jedenkrát týdně. Z nežádoucích účinků je nejrizikovější reakce z precitlivělosti až 3. a 4. stupně, nejčastěji v průběhu aplikace či do jedné hodiny od ukončení aplikace. Dalším účinkem je kožní toxicita, kdy při dosažení 3. stupně je nutné léčbu přerušit. Pokud dojde k ústupu kožní toxicity alespoň na G2, je vhodné v aplikaci cetuximabu dále pokračovat bez redukce dávky. Při 2. výskytu závažných kožních reakcí (G3) je nutné léčbu znovu přerušit a po zlepšení kožní toxicity (alespoň G2 či méně) je vhodné redukovat dávku cetuximabu na 200 mg/m². V případě 3. výskytu kožní toxicity G3 je po přerušení léčby a zlepšení kožních projevů na G2 indikována redukce dávky cetuximabu na 150 mg/m².

Cetuximab prokazuje účinnost v léčbě četných nádorových onemocnění. První diagnózou, kde se stal součástí standardní protinádorové léčby, je metastatický kolorektální karcinom (tabulka 2). Je indikován v 2. a dalších liniích léčby metastatického onemocnění. Evropská léková agentura (EMA) doporučila cetuximab k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu s expresí receptorů pro epidermální růstový faktor (EGFR) a wild-type K-ras v kombinaci s chemoterapií i do první linie léčby na základě výsledků klinického hodnocení fáze III (CRYSTAL). V rámci studie CRYSTAL (12), kde byl srovnáván efekt chemoterapie FOLFIRI s/či bez cetuximabu u nepředléčených pacientů, výsledky vyzněly ve prospěch kombinace, tj. léčebná odpověď 46,9% proti 38,7%, medián doby do progresí 8,9 proti 8 měsícům. Přidání cetuximabu k režimu FOLFIRI bylo spojeno nejen se signifikantním navýšením léčebných odpovědí (p = 0,0038), ale

Tabulka 1. Efektivita bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií v I. linii léčby

Fáze studie	Léčebné schéma	Léčebné odpovědi RR (%)	Doba do progresí (měsíce)	Medián přežití (měsíce)
III. (26)	IFL	34,8	6,2	15,6
	IFL/bev.	44,8	10,6	20,3
TREE 1&2 (25)	mFOLFOX	43	8,7	19,2
	mFOLFOX/bev.	53	9,9	26
	bFOL	22	6,9	17,9
	bFOL/bev.	41	8,3	20,7
	CAPOX	35	5,9	17,2
	CAPOX/bev.	48	10,3	27
BICC-C	FOLFIRI	47	7,6	23,1
	FOLFIRI/bev.		11,2	28
	mIFL	43	5,9	17,6
	mIFL/bev.		8,3	19,2
NO 16966	XELOX		7,3	19
	XELOX/bev.		9,3	21,4
	FOLFOX		7,7	18,9
	FOLFOX/bev.		9,4	21,2

vedlo i k signifikantně vyššímu počtu radikálních (RO) resekcí pro iniciálně neresekabilní jaterní postižení ($p = 0,0034$). Jednoleté přežití bez progresu onemocnění vyznělo ve prospěch režimu s cetuximabem (34 % vs. 23 %, $p = 0,0479$). Režim FOLFIRI s cetuximabem prokázal 15% redukcí rizika progresu onemocnění ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze chemoterapií FOLFIRI.

Efektivita ve II. linii léčby byla prokázána v rámci řady studií, nejznámější je studie BOND-1, kde pacienti předléčení irinotekanem byli následně léčeni kombinací cetuximab plus irinotekan či cetuximabem v monoterapii (13). Kombinovaná léčba vedla k lepší léčebné odpovědi (23 % proti 11 %), prodloužení doby do progresu (4,1 proti 1,5 měsíce) a mediánu přežití (8,6 k 6,9 měsíce). Cetuximab v kombinaci s chemoterapií prokázal zlepšenou kvalitu života pacientů s refrakterním onemocněním k oxaliplatině (14, 15). Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku byla zkoušena i kombinace protilátek anti-EGFR a anti-VEGF společně s chemoterapií. Ve studii BOND 2 (16), jejíž nevýhodou byl relativně malý počet zařazených pacientů, bylo sice dosaženo zlepšení léčebné odpovědi z 20 % na 37 % ve prospěch kombinace léčby protilátkami, nicméně za cenu navýšení toxicity léčby. Studie byla nakonec předčasně ukončena pro malý nábor pacientů. Ve studii CAIRO 2 (17), která byla již fází III. klinického hodnocení, byl nárůst toxicity také potvrzen s tím, že medián přežití byl srovnatelný pro obě ramena léčby (XELOX/bevacizumab/cetuximab versus XELOX/bevacizumab), a dokonce v podskupině s K-ras mutací byly léčebné výsledky pro kombinaci protilátek horší.

Predikce léčebné odpovědi na léčbu cetuximabem. V rámci studie CRYSTAL (12), stejně jako ve studii OPUS (18), byl prokázán prediktivní význam exprese EGFR a stavu genu K-ras. Léčebné odpovědi kombinace cetuximabu s chemoterapií u nádorů exprimujících wild-type K-ras dosahují až 60 %, což představuje také významné snížení rizika progresu onemocnění o 32 % ve studii CRYSTAL a ve studii OPUS o 43 %. U nádorů s mutací K-ras byla efektivita cetuximabu výrazně nižší a navýšení dávky v rámci studie EVEREST (19, 20) nevedlo ke zlepšení efektu léčby. K-ras status je nezávislý prognostický faktor asociovaný s mediánem přežití a dobou do progresu, zatímco kožní toxicita je asociovaná pouze s mediánem přežití pacientů s kolorektálním karcinomem léčených cetuximabem (21, 22). **Na základě těchto poznatků je v současné době nutností vyšetření K-ras**

Tabulka 2. Efektivita cetuximabu v kombinaci s chemoterapií v I. linii léčby studie fáze III

Fáze studie	Léčebné schéma	Léčebné odpovědi RR (%)	Doba do progresu (měsíce)	Medián přežití (měsíce)
CRYSTAL (12)	FOLFIRI	39	8	19,9
	FOLFIRI/cetuximab	47	8,9	18,6
OPUS (18)	FOLFOX	36	7,2	?
	FOLFOX/cetuximab	46	7,2	?

genu u všech pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, kteří jsou kandidáty léčby anti-EGFR (tedy cetuximabem či panitumumabem). U pacientů s mutovaným genem K-ras není léčba těmito preparáty indikovaná, protože je neúčinná.

Zatímco v případě zvažované léčby cetuximabem musíme v současné době zohlednit přítomnost divokého či mutovaného genu K-ras, obdobný prediktivní nástroj nemáme pro bevacizumab.

Další monoklonální protilátkou proti EGFR je **panitumumab (Vectibix)**. Klinické úspěchy s cílenou léčbou cetuximabem vedly k výzkumu i dalších alternativních léčiv zaměřených na inhibici EGFR. Panitumumab se váže na EGFR receptor, blokuje vazbu AGF a TGF-alfa a inhibuje i proces fosforylace. Afinita léčiva k EGFR je vyšší než v případě cetuximabu. Léčba panitumumabem nemá žádný přínos u pacientů s nádory nesoucími mutovaný gen K-ras. Tento protein zůstává aktivní a signály se přenášejí i v případě inhibovaného EGFR. Efektivita panitumumabu byla prokázána u metastatického kolorektálního karcinomu po selhání chemoterapie v randomizovaných studiích (23), kde byl aplikován v dávce 6 mg/kg každé 2 týdny. Nejčastějším vedlejším efektem panitumumabu byla kožní toxicita, 92 %. Závažnější stupeň 3–4 byl pouze u 13 % pacientů. Z dalších nežádoucích účinků byl pozorován průjem v 27 % a hypomagnezemie v 6 %. Panitumumab se podává v dávce 6 mg/kg v intravenózní infuzi na 2 hodiny každé 2 týdny.

Panitumumab je v současné době registrován k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, po selhání chemoterapie na bázi oxaliplatinu a irinotekanu u pacientů s expresí EGFR a nemutovaným genem K-ras. U těchto pacientů bylo dosaženo přibližně 20 % léčebných odpovědí, doba přežití bez progresu (PFS) byla ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů na podpůrné léčbě dvojnásobná (16 versus 6 týdnů). Panitumumab byl zkoušen také v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu v kombinaci s chemoterapií (na bázi oxaliplatinu či irinotekanu) a bevacizumabem (studie PACCE). Léčba panitumumabem byla přerušena kvůli statisticky významnému snížení

PFS a zvýšení úmrtnosti u pacientů panitumumabem léčených v této kombinaci (24).

Regionální intraarteriální chemoterapie

Tato léčba je alternativou systémové chemoterapie, pokud není prokázáno žádné metastatické postižení mimo játra. Chemoterapie je podávána cestou a. hepatica v kombinaci se systémovou chemoterapií. Port k aplikaci této léčby je zaváděn intervenčním radiologem v lokální anestezii nebo peroperačně. Ve srovnání se systémovou chemoterapií dochází při regionální aplikaci k vyššímu procentu léčebných odpovědí, nedochází však k prodloužení přežití. Publikované soubory nemocných jsou menší než u systémové léčby a chybí data větších studií o kombinované léčbě s novými cytostatiky. Tato léčba by měla být aplikována jen na pracovišti, které má s tímto postupem zkušenosti a kde je dostatečné personální i technické vybavení.

Multimodální léčba

V léčebném plánu generalizovaného onemocnění u pacientů v dobrém klinickém stavu je vždy nutné zvažovat možnost chirurgického odstranění metastáz. Měla by být také zvážena možnost využití některých metod intervenční radiologie. Jde o postupy, které jsou v některých případech prováděny i peroperačně. Mezi tyto metody patří:

- perkutánní alkoholizace metastáz
- radiofrekvenční ablace, kryoterapie, využití laseru
- metody angiografické: zavedení katetru k regionální intraarteriální chemoterapii, předoperační embolizace větve portální žíly (cílem je hypertrofie jaterního parenchymu druhého laloku jater).

Závěr

Je zřejmé, že přístup k léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu je multimodální a že velmi závisí na možnostech konkrétního pracoviště. V ideálním případě by měly být možnosti léčby projednány onkologickou indikační komisí za přítomnosti klinického onkologa, chirurga, gastroenterologa a radiologa s možností přizvání i dalších specialistů.

Největší pokrok v oblasti farmakoterapie metastatického kolorektálního karcinomu odpovídá zavedení biologické léčby – bevacizumabu do 1. linie léčby, cetuximabu a panitumumabu do dalších linií léčby na základě predikce positivity EGFR receptoru bez přítomnosti mutace K-ras (dle indikačních omezení k 9. 1. 2009). Zavedením biologické léčby dochází ke zvýšení léčebných odpovědí, zvyšuje se procento sekundární operability původně inoperabilního onemocnění a vše se promítá k prodloužení mediánu přežití, který dosahuje v dnešní době 26 měsíců. Výsledky pacientů primárně či sekundárně radikálně resektovaných jsou ještě příznivější, přežití 5 let dosahuje až 58%. Vzhledem k výraznému nárůstu nákladů na onkologickou léčbu v souvislosti s léčbou biologickou a s ohledem na vedlejší nežádoucí účinky této léčby je velmi pozitivní zjištění predikce léčebné odpovědi na základě vyšetření K-ras u inhibitorů EGFR receptoru. U bevacizumabu dosud nebyl do praxe zaveden žádný predikční faktor. Biologickou léčbu je možné podávat pouze v určených specializovaných onkologických centrech. Snahou celé sítě onkologů a internistů by mělo být poznat co nejlépe pacienta, který by měl být do komplexního onkologického centra ke konzultaci odeslán.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008–2–02], dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
2. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 2938–2947.
3. Rothenberg M, Oza A, Bigelow R, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: Interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 2059–2069.
4. Saltz L, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*, 2000; 343: 905–914.
5. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: Integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Br J Cancer*, 2004; 90: 1190–1197.
6. Twelwes C. The Xeloda Colorectal Cancer Group: capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *European Journal of Cancer*, 2002; 38 (suppl. 2) 15–20.
7. Douillard J, Cunningham D, Roth A, 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: 1041–1047.
8. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 2004; 22: 229–237.
9. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX 1: 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, 394–400.
10. Maindault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, et al. Final results of OPTIMOX 2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). A GERCOR study. *J Clin Oncol* 2007; 25, abstract 4013.
11. Gruenberger B, Scheithauer W, Tamandl D, et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab in patients with resectable colorectal cancer liver metastase. *J Clin Oncol* 2007; 25, ASCO, Abstrakt 4060.
12. Van Cutsem E, Lang I, D'Haens GD, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. abstract 2).
13. 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: 337–345.
14. Eng C, Maurel J, Scheithauer W, et al. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007; 25 (June 20 Suppl): 4003.
15. Sombrero AF, Fehrenbacher L, Rivera F, et al. Randomized phase III trial of cetuximab plus irinotecan versus irinotecan alone for metastatic colorectal cancer in 1298 patients who failed prior oxaliplatin based therapy. The EPIC trial. *AACR* 2007, abstract LB-2.
16. Saltz L, Lenz H-J, Hochster H, et al. Randomised phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan refractory colorectal cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Oncol* 2005; 23 Suppl: 3508.
17. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2008, vol. 26 (18 Suppl. part II.) abstract LBA4011.
18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomised phase II study. *J Clin Oncol* 2007; 25 Suppl 18S: Abstract 4035.
19. Humblet Y, Peeters M, Geldetblom H, et al. Cetuximab dose-escalation in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on standard treatment: pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and efficacy data from the EVEREST study. *Eur J Cancer* 2007, Suppl 5 (4): Abstract 3017.
20. Van Cutsem E, Humblet Y, Gelderblom H, et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy data of a randomized study. *GI Cancer Symposium* 2007; Orlando, abstract 237.
21. Karapetis C, et al. KRAS mutation status is a predictive biomarker for cetuximab benefit in the treatment of advanced colorectal cancer results from NCIC CTG co.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care. *Annals of Oncology*, 2008; 19, (Supl.8), abstract No. LBA6.
22. Lenz HJ, Mayer RJ, Gold PJ, et al. Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *J Clin Oncol*, 2004; (abstr 3510), 22: 247.
23. Malik I, Hecht J, Patnaik A, et al. Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 251 (abstr. 3520).
24. PACCE: Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation Study. [online]. [cit.2008-10-27]. Dostupný na Wide Web: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00115765>.
25. Hochster H, Hartl LL, Ramanathan R, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropirimidine regimen with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Final analysis of the TREE study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24, (Suppl. June 20), abstract 3510.
26. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2004; 350: 2335–2342.

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče MOU a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
ikiss@fnbrno.cz