

**Dr. Bodoky György**  
Fővárosi Szent László Kórház, Onkológiai Osztály  
Budapest

## A vastagbél daganat onkológiai kezelése

Az elmúlt esztendőben a vastagbél daganat kezelésében a célzott terápia alkalmazásával foglalkozó közlemények voltak meghatározóak.

### Növekedési faktor receptor gátlók

A molekuláris célterápiák megjelenése a vastagbélrák kezelésének új korszakát nyitotta meg. A molekuláris célterápiák egyik csoportjában a növekedési faktor receptort gátló antitestek közül elsővonalas kombinált terápiaiban a cetuximab került először regisztrálásra vastagbélrákban. A BOND vizsgálatban III. vonalban alkalmazott cetuximab/irinotecan kombinációs kezelés szignifikáns javulást eredményezett. A BOND vizsgálat biztató eredményei után a III. fázisú CRYSTAL vizsgálatban 1217 beteg bevonásával EGFR expressziót mutató vastagbélrákok elsővonalbeli cetuximab/FOLFIRI vs. FOLFIRI kezelésben részesültek. A feldolgozott adatok a válaszadási arány 38.7 hónapról 46.9 hónapra, míg a progressziómentes idő 8 hónapról 8.9 hónapra történt emelkedését mutatták.

Az elmúlt esztendőben már e készítmény különböző terápiás vonalban történő alkalmazásáról számoltak be a szerzők.

Bokemeyer C. és mtsai. (J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):663-71) 1. vonalas FOLFOX és Cetuximab kombináció hatékonyságát értékelték.

A vizsgálat során előrehaladott CRC 1. vonalas kezelésében alkalmazott FOLFOX kezelés került összehasonlításra a FOLFOX+Cetuximab kombinációval. A vizsgálatban a K-ras status értékelésre került. A Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> bevezető adag, majd 250 mg/m<sup>2</sup>/heti adagolás formájában történt a FOLFOX során 1. nap 85 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin, 200 mg/m<sup>2</sup> leucovorin és 400 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil bólus adagolásban majd folyamatos infúzió formájában 2 x 600 mg/m<sup>2</sup> 48 órán keresztül. A vizsgálatban a Cetuximab+FOLFOX karon 169 míg a csak FOLFOX karon 168 beteg került bevonásra. 233 betegnél történt K-ras analízis. A válaszadási arány 46% vs 36% volt. A K-ras vad típusú betegeknél a válaszadás 61% vs 37% volt. A vizsgálat szerint a CRC 1. vonalas kezelésében a FOLFOX kezeléshez adott Cetuximab szignifikánsan javítja a válaszadási arányt és lassítja a betegség progresszióját. A K-ras vad típusú betegeknél ez a hatás szignifikánsan nő.

Borner M és mtsai. (Ann Oncol. 2008 Jul;19(7):1288-92.) 1. vonalas XELOX és Cetuximab kombináció hatékonyságát értékelték.

A vizsgálat során előrehaladott CRC 1. vonalas kezelésében alkalmazott XELOX kezelés került összehasonlításra a XELOX+Cetuximab kombinációval. A kezelés során a Cetuximab standard adagolására került sor, 1 napon 130 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin és 1.14 napig 2x1000 mg/m<sup>2</sup> capecitabin adására került sor. A kezelés időtartama progresszióig illetve maximum 6 ciklusig tartott. 74 beteg került bevonásra a vizsgálatba. A PR 41% vs 14% volt, SD 62% vs 35% volt. A medián progresszióig eltelt idő 7,2 hónap vs. 5,8 hónap míg a medián túlélés 20,5 hónap vs. 16,5 hónap volt.

Sobrero AF. és mtsai. (J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2311-9.) 2. vonalas FOLFIR és Cetuximab kombináció hatékonyságát értékelték.

A vizsgálat során előrehaladott CRC betegek FOLFOX kezelése után alkalmazott Cetuximab, irinotecan kombináció hatékonyságát kívánták értékelni. A nyílt, multicentrikus, fázis III vizsgálat során 1298 beteg került bevonásra. A Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> bevezető adag, majd 250 mg/m<sup>2</sup>/heti adagolás formájában történt a 350 mg/m<sup>2</sup> mg/m<sup>2</sup> irinotecan 3 hetente történő alkalmazása mellett. A medián túlélés 10,7 hónap volt a Cetuximab, irinotecan karon és 10,0 hónap az irinotecan monoterápia karon. A különbség nem mutatott szignifikáns változást, azonban figyelembe kell venni, hogy a betegek 46,9%-a cross over kezelés formájában Cetuximab kezelést kapott progresszió után. Ugyanakkor a

progresszió mentes túlélés 2,6 vs. 4,0 hónap volt ( $p < 0,0001$ ) és a válaszadási arány 16,4% vs. 4,2% ( $p < 0,0001$ ) és a betegek általános állapota (QOL) is szignifikánsan javult ( $P = .047$ ).

Wilke H. és mtsai. (J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5335-43.) 2. vonalas FOLFIR és Cetuximab kombináció hatékonyságát értékelték.

A nagy nemzetközi vizsgálat célja az előrehaladott CRC betegek irinotecan kezelés után progresszió miatt folytatott kezelésének értékelés a napi gyakorlatban. A vizsgálatba bevont 1147 beteg irinotecan kezelés utáni progresszió miatt standard Cetuximab kezelésben részesült heti, két hetenkénti illetve három hetenkénti irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>), 180 mg/m<sup>2</sup>), (350 mg/m<sup>2</sup>) adagban kombinációva. A progresszió mentes túlélés 12 hét után 61% volt, a medián túlélés 9,2 hónap. Mellékhatások közül a hasmenés (19%), a neutropenia (10%), a rash (7%), és az asthenia (6%) emelhető ki. A szerzők ez alapján a napi gyakorlatban is igazoltnak látják a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeit, így megerősítik a Cetuximab adásának szükségességét.

Tsai HL. és mtsai. (Int J Biol Markers. 2008 Oct-Dec;23(4):244-8.) a gyógyszeres kezelés hatékonyságának monitorizálását CEA marker mérésével értékelték.

A szerzők a kombinált Cetuximab kezelés eredményességének mérésére kívánták a serum CEA változás eredményeit értékelni. A klinikai hatékonyság mérésére jelenleg képalkotó eljárásokat használunk. A vizsgálatban retrospektív analízis történt a mért kezelési hatékonyság és a CEA változás között. (50%-os esés, legalább 4 hétig). A CEA szenzitivitás illetve specificitás 80,5% (33/41) and 73,9% (17/23) volt. A CEA eredmény alapján reagáló csoportnak a progresszió mentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt ( $p=0.0091$ ). A szerzők ismét felhívják a figyelmet a CEA érték monitorizálására.

Neyns B. és mtsai. (Anticancer Res. 2008 Jul-Aug;28(4C):2459-67.) az arteria hepatica canülön keresztül adott Cetuximab kezelés eredményességét tekintették át.

A vizsgálat során kombinált szisztémás és arteria hepatica kanülön keresztüli kezelés alkalmazásának lehetőségét vizsgálták előrehaladott CRC betegeknél, előzetes szisztémás chemoterápia alkalmazását követően. 8 betegnél szisztémás Cetuximab kezelés mellett FOLFOX (5 beteg) illetve FOLFIRI (3 beteg) folyamatos intraarteriális kezelése történt. A válaszadási arány 62% volt, a progresszióig eltelt idő 8,7 hónap. A mellékhatások közül kiemelhető a bőr toxicitás 1 betegnél, pneumonitis 1 betegnél, hasi fájdalom, emelkedett máj funkció, 2 betegnél, arteriobiliaris fistula 1 betegnél. A szerzők megállapítják, hogy a kombinált kezelési forma válogatott beteganyagban, magas mellékhatási arányt okozott, de hatékony volt. Figyelembe véve a biztató eredményeket a kezelés alkalmazhatóságának ellenőrzésére randomizált vizsgálat elvégzésére lenne szükség.

Annemans L és mtsai. (Acta Clin Belg. 2007 Nov-Dec;62(6):419-25.) a célzott terápia költség-hatékonyságát vizsgálta.

A szerzők szerint Belgiumban az irinotecan után progresszió miatt alkalmazott Cetuximab kezelés jelenleg költséghatékonyabb, mint bármely jelenleg alkalmazott rutin másod illetve harmadvonalas kezelés.

### **K-RAS szerepe a növekedési faktor receptor gátlók hatékonyságában**

A növekedési faktor receptort gátló antitestekkel végzett klinikai vizsgálatok kapcsán a vastagbélrákos betegeknél a kezelés hatékonyságában különbség mutatkozott a K-RAS mutáns, illetve vad-típusú betegek között. Több vizsgálat összehasonlító értékelése alapján egyértelmű igazolást nyert, hogy e gyógyszertípus csak a K-RAS vad-típusát hordozó vastagbélrákok esetén bizonyul hatékonyak. Ezért napjainkban e gyógyszeres csoport alkalmazására csak K-RAS mutáció analízise után, a K-RAS vad típusú daganatok esetén kerülhet sor.

Amado RG. és mtsai. (J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.) a K-RAS szerepét értékelték panitumumab kezelés hatékonyságában.

A panitumumab, 100%-ban human, EGFR ellenes antitest aktivitása ismert volt a CRC kezelésében. A KRAS protein az EGFR jelátvivő út része, szerepet játszik az itt ható gyógyszerek hatékonyságában. A Panitumumab regisztrációs vizsgálatában, az eredmények ismeretében értékeltek a KRAS status szerepét a gyógyszer hatékonyságában. A vizsgálatba vont 463 beteg közül 427 betegnél (92%) határozták meg a KRAS statust (208 panitumumab, 219 BSC). A betegek 43%-a KRAS mutáns volt. A

progresszió mentes túlélés a KRAS vad típusban szignifikánsan jobb volt, mint a mutáns típusban ( $p < 0.0001$ ). A medián progresszió mentes túlélés a vad típusban a panitumumab kezelt karon 12,3 hét míg a BSC karon 7,3 hónap volt. A válaszadási arány a vad típusban 17% míg a mutáns típusban 0% volt. A közlemény alapján tudjuk, EGFR ellenes ellenanyag alkalmazása esetén a KRAS status értékelése nélkül nem lehet kezelést kezdeni.

Karapetis CS. és mtsai. (N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1757-65.) a K-RAS szerepét értékelték Cetuximab kezelés hatékonyságában.

A vizsgálok előrehaladott CRC kezelésében vizsgálták a Cetuximab kezelés eredményességét a KRAS status függvényében. 572 Cetuximab klinikai vizsgálatban résztvevő beteg közül 394 esetben (68,9%) határozták meg a KRAS statuszt. Az átlag túlélés ( $P = 0.01$ ) és a progresszió mentes túlélés ( $P < 0.001$ ) szignifikáns különbséget mutatott a KRAS státusz alapján. A KRAS vad típusban a Cetuximab kezelésben részesültek 9,5 hónap átlag túlélést mutattak, míg a BSC csoportban ez 4,8 hónap volt ( $P < 0.001$ ) a medián progresszió mentes túlélés 3.7 vs 1.9 hónap ( $P < 0.001$ ). A KRAS mutáns típusban nem volt különbség a két csoport között sem az átlag túlélésben ( $P = 0.89$ ), sem a progresszió mentes túlélésben ( $P = 0.96$ ). A BSC csoportban azonban a KRAS status nem befolyásolta a kezelés eredményességét. Ez alapján a szerzők megállapítják, hogy a Cetuximab kezelé predictiv markere a KRAS, azonban nem jelent prognosticai értéket.

Etienne-Grimaldi MC. és mtsai. (Clin Cancer Res. 2008 Aug 1;14(15):4830-5.) a K-RAS szerepét értékelték 5-FU kezelés hatékonyságában.

A vizsgálok előrehaladott CRC kezelésében vizsgálták az 5-FU kezelés eredményességét a KRAS status függvényében. A vizsgálatban 93 beteget előrehaladott CRC (májmetasztázis) beteget vontak be, akik 5-FU, leucovorin kezelésben részesültek. A májmetasztázis KRAS statusa 93 esetben, míg a primer tumor 43 esetben lett meghatározva. A májmetasztázis 38,7% volt KRAS mutáns, a meghatározott primer tumorok teljesen azonosnak bizonyult a KRAS status szempontjából. A válaszadási arány 37% volt, a KRAS mutáns típusban 44,4%, a vad típusban 32,1% ( $P = 0.27$ ), nem mutatott különbséget a KRAS típus szerint. A szerzők véleménye szerint fontos megállapítás, hogy az elsődleges daganat és a metasztázisa között nem mutatható különbség a KRAS status szempontjából illetve hogy a KRAS status predictiv szerepe csak az EGFR ellenes antitest kezelésre vonatkozik és nem bír prognosticai jelentőséggel.

Hurwitz HI. és mtsai. (Oncologist. 2009 Jan;14(1):22-8.) a K-RAS szerepét értékelték bevacizumab kezelés hatékonyságában.

A vizsgálok előrehaladott CRC kezelésében vizsgálták a bevacizumab kezelés eredményességét a KRAS status függvényében. A bevacizumab regisztrációs vizsgálata során alkalmazott IFL+ bevacizumab kezelésben részesült beteg közül 230 esetben (28,3%) történt KRAS status meghatározás. A medián progresszió mentes túlélés a vad típusú betegeknél 13,5 vs 7,4 hónap volt ( $p < 0.0001$ ), míg a mutáns betegenél 9,3 vs. 5,5 hónap volt ( $p = 0.0008$ ). Ugyanakkor a válaszadási arány a KRAS vad típusban 60,0% vs. 37,3% ( $p = 0.006$ ) szignifikánsan jobb volt a bevacizumab csoportban, míg a mutáns csoportban 43,2% vs. 41,2% nem volt különbség. A szerzők szerint a KRAS status a bevacizumab kezelés hatékonyságát nem befolyásolja.

Di Nicolantonio F. és mtsai (J Clin Oncol. 2008 Dec 10;26(35):5705-12.) a jelátvivő út további állomását a B-Raf mutáció szerepét értékelték.

Az EGFR ellenes kezelések hatékonysága betegszelekció nélkül 10-20%-ban mutatható ki CRC kezelése során. Az eredménytelen kezelésre 30-40%-ban magyarázat a KRAS mutáns státusz. A szerzők a jelátvivő út BRAF státuszának meghatározásától remélték a célzott terápia további szűkítését. 113 Cetuximab illetve Vectibix kezelésén átesett beteg CRC beteg BRAF státuszát értékelték az eredményesség tükrében. A vizsgált betegek 30%-ban KRAS mutáns státusz magyarázta az eredménytelen kezelést ( $P = 0.011$ ). A 79 KRAS vad típusú beteg közül 11 esetben észleltek BRAF mutációt és ezek közül egyik sem reagált a kezelésre, ugyanakkor a kezelésre reagálók közül soknak sem volt BRAF mutációja ( $P = 0.029$ ).

A BRAF mutáns betegeknél szignifikánsan rövidebb progresszió mentes túlélés ( $P = 0.011$ ), és átlag túlélés ( $P < 0.0001$ ) volt, mint a vad típusnak. A BRAF mutáns betegcsoport érzékenysége az EGFR

ellenes kezelésre a BRAF inhibitor sorafenib adásával visszaállítható volt. A BRAF értékelés további betegszelekciót tesz lehetővé az anti-EGFR kezelés eredményességéhez. További megfontolás tárgyát képezi, hogy a BRAF inhibitor alkalmazása milyen khatással van a kezelés sikerességér.

### Angiogenezis gátló monoclonális antitestek

A molekuláris célterápiák másik csoportja az angiogenezist gátló antitestek. E csoportba a bevacizumab került először regisztrációra. A regisztrációs vizsgálat során 813 elsővonalban kezelt betegnél alkalmazott irinotecan/5FU/leucovorin/bevacizumab kombináció 71%-al 6,2 hónapról 10,8 hónapra emelte a progressziómentes túlélést és 30%-kal 15,6 hónapról 20,3 hónapra a teljes túlélést. Az NO16966 vizsgálat 1400 beteg bevonásával igazolta, hogy elsővonalban a capecitabin vagy FOLFOX kezelés mellett adott bevacizumab szignifikánsan 8 hónapról 9,4 hónapra emelte a progressziómentes túlélést. Az össz túlélés 19,9 hónapról 21,3 hónapra emelkedett, azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Az E3200-as vizsgálatban irinotecan kezelést követően másodvonalbeli FOLFOX/bevacizumab kombináció alkalmazása történt. A vizsgálatba bevont 579 beteg adatainak értékelése alapján a progressziómentes túlélés szignifikánsan 4,8 hónapról 7,2 hónapra nőtt, míg a másodvonalbeli kezelés megkezdésétől számított átlagos túlélés 10,8 hónapról 12,9 hónapra.8

Grothey A. és mtsai. J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5326-34. a bevacizumab kezelés időtartamát értékelték.

Az első és második vonalbeli kezelésként adott bevacizumab javítja a túlélést áttétes colorectalis carcinomában A BRiTE (Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety) vizsgálat kapcsán arról számoltak be, hogy CRC-ben szenvedő betegeknél a bevacizumab-kezelés mellett a vártnál 25,1 hónappal hosszabb a teljes túlélés. Vizsgálták a gyógyszer progresszió utáni adása BBP (bevacizumab beyond first progression) és a túlélés közötti kapcsolatot.

A BRiTE vizsgálatba vont, korábban kezelésben nem részesült 1953 CRC beteg közül 1445 résztvevőnél jelentkezett progresszív betegség (PD), őket három csoportba osztottuk: a PD után nem kezelt (no-post-PD; n = 253), PD után bevacizumab nélkül kezelt (no-BBP; n = 531) és PD után bevacizumabbal kezelt csoportba (BBP; n = 642) csoportokba.

A teljes BRiTE populáció esetében az OS mediánértéke 25,1 hónap (95% CI, 23,4-27,5 hónap), a progressziómentes túlélés mediánértéke 10,0 hónap volt. A BBP és a nem-BBP csoportokban a vizsgálat kezdetekor és a terápia során a túlélést ismertén befolyásoló tényezők megoszlása azonosnak bizonyult. A medián OS a no-post-PD csoportban 12,6 hónapnak, no-BBP esetén 19,9 hónapnak, míg BBP mellett 31,8 hónapnak adódott. A többváltozós elemzés alapján a no-BBP csoporthoz képest a BBP csoportban a többi tényezőtől függetlenül javult a túlélési idő (HR, 0,48; p < 0,001).

A nagy, prospektív obszervációs vizsgálatból származó eredmények azt jelzik, hogy CRC-ben az első PD után a vascularis endothelialis növekedési faktor bevacizumabbal való folyamatos gátlásának fontos szerepe lehet a terápiás hatékonyság javulásában.

Saltz LB. És mtsai. (J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.) 1. vonalas XELOX és bevacizumab kombináció hatékonyságát értékelték.

A vizsgálat során a szerzők előrehaladott CRC esetén alkalmazott 1.vonalas FOLFOX illetve XELOX kezeléshez adott bevacizumab eredményességét kívánták vizsgálni. 1401 beteg bevonására került sor. A medián progresszió mentes túlélés 9,4 hónap vs. 8,0 hónap volt (p=0.0023), a medián túlélés 21,3 hónap vs. 19,9 hónap volt (p=0.077). Az eredmények értékelésénél azonban kiderült, hogy a bevacizumab karon csak beteg 29%, míg a placebo karon 47% lett progresszióig kezelve.

Kabbinavar F. és mtsai. (Oncology. 2008;75(3-4):215-23.) 1. vonalas 5-FU és bevacizumab kombináció hatékonyságát értékelték.

Köhne 2002-ben közölt összegző tanulmányában az 5-FU kezelés eredményességét előrehaladott CRC-ben 4 prognostikai érték alapján 3 csoportba osztályozta. Ezek a tumor méret, a beteg általános állapota, az alkalikus foszfatase illetve fvs érték voltak. Ezen értékek mentén több klinikai vizsgálat adatait összegezve 5-FU alapú kezeléshez adott bevacizumab hatását hasonlították össze. 489 betegnél 5-FU + bevacizumab, 812 betegnél IFL + bevacizumab kezelés történt. A medián túlélés 22,6 vs



17,9 hónap volt, a progresszió mentes túlélés is szignifikánsan hosszabb volt a bavacizumab csoportban. A 3 különböző rizikó csoport mindegyikében a bavacizumab hozzáadása növelte a túlélést.

Kabbinavar F. és mtsai. (J Clin Oncol. 2009 Jan 10;27(2):199-205.) idősebb betegek 1. vonalas 5-FU és bevacizumab kombináció hatékonyságát értékelték.

A CRC általában az idősebb korosztály betegsége, ennek ellenére a klinikai vizsgálatokban nem kellő reprezentációval vesznek részt 65 év feletti beteg. Ezért a vizsgálatok 2 különböző klinikai vizsgálat betegeiből szelektálták ki a 65 évnél idősebbeket. 439 65 évnél idősebb beteg került kiválasztásra. 218 beteg esetén chemo + bevacizumab, míg 221 betegnél chemo+ placebo adására került sor. A medián túlélés 19,3 vs. 14,3 hónap volt ( $p=0.006$ ), a medián progresszió mentes túlélés 9,2 vs. 6,2 hónap volt ( $p=0.0001$ ). A válaszadási arány 34.4% versus 29.0% volt. A szerzők szerint a bevacizuman alkalmazásának hatékonyságát nem befolyásolja a betegek kora.

Bege T. és mtsai. (Ann Surg Oncol. 2009 Jan 21.) A postoperatív eredmények alakulását vizsgálták bevacizuman adását követően.

A szerzők a napjainkra rutinszerűen elterjedt bavacizumab kezelés késői postoperatív szövődményekbe játszott szerepét kívánták vizsgálni. 142 CRC miatt műtéten átesett beteg késői szövődményeit értékelték bevacizumab után. A vizsgált beteganyagban 4 esetben volt késői sebészi szövődmény. Amennyiben az egyéb kockázati tényezőket mint a rectum tu, alacsony anasztomózis, preoperatív sugárterápia összegezték 27 esetet rögzítettek (szövődmény arány 14,8%), ha a műtét után anasztomózis elégtelenség is a kockázati tényezők közé került 4 beteg került kiemelésre (szövődmény arány 50%). Nem észleltek szövődményt a vastagbél műtét után, vagy ha a beteg nem részesült preoperatív sugárterápiában. A szerzők a terápia megválasztásánál e szempontokra is fel kívánják hívni a figyelmet.

### Célzott terápiák kombinációja

A célzott terápiák kombinációban történő alkalmazásának tapasztalatai az eddigi klinikai vizsgálatok során ellentmondásos eredményeket mutattak. A PACCE vizsgálat során bevacizumab és panitumumab kezelés együttes alkalmazása történt FOLFOX vagy FOLFIRI kombinációval. A vizsgálat idő előtti felfüggesztése vált szükségessé a toxicitás fokozódása valamint a progresszió mentes túlélés romlása miatt. A CAIRO2 vizsgálatban capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab és cetuximab együttes adása történt. Mivel ebben a vizsgálatban alacsonyabb dózisú kezelést alkalmaztak, a toxicitás nem emelkedett a kettős célzott terápia alkalmazása mellett.

Hecht JR. és mtsai. (J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):672-80.) a célzott kezelési kombináció eredményességét értékelték.

A vizsgálat során előrehaladott CRC betegek kombinált célzott terápiáját kívánták vizsgálni. A randomizált, nyílt, fázis III vizsgálat során a betegek bevacizumab + chemoterápia + panitumumab kezelésben részesültek. 823 oxliplatin+bevacizumab és 230 irinotecan+bevacizumab chemoterápiában részesülő beteg került randomizálásra. 812 beteg adatainak tervezett interim analízise során 10,0 hónap medián progresszió mentes túlélés volt a panitumumab karon és 11,4 hónap medián progresszió mentes túlélés volt a kontroll karon. A medián túlélés 19,4 vs. 24,5 hónap volt. A mellékhatások szerint bőr toxicitás 36% vs. 1,0%, hasmenés 24% vs 13%, fertőzés 19% vs 10% és embolia 6% vs. 4%. Az utólag elvégzett K-ras analízis szerint a mutáns és a vad csoportban egyaránt rosszabb lett a túlélés. A szerzők szerint a jelentősen megnövekedett toxicitás mellett romló hatékonysági paraméterek mutatkoztak, mely alapján nem javasolt a fenti kombináció alkalmazása.

Punt C. J. és mtsai. (J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA4011) szintén a célzott kezelési kombináció vizsgálatáról számoltak be.

A CAIRO2 vizsgálatban előrehaladott CRC kezelése történt capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab + cetuximab adásával. A PACCE vizsgálat eredményeinek ismeretében különös figyelem fordult a toxicitási eredményekre. Az adagolás 1,000 mg/m<sup>2</sup> Capecitabine 1-14 napig, 130 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin, 7.5 mg/kg bevacizumab két hetente illetve a cetuximab standard adagolásban. 755 beteg került bevonásra, 730 beteg kezdte meg a kezelést. 3-4 toxicitás előfordulása hasmenés 19.2 vs 25.8%, fáradtság 12.6% vs 15.3%, magasvérnyomás (3.7% vs 8.8%, hányinger 8.5 vs 6.3%, neuropathia 9.6% vs 7.9%, rash

0.5% vs 25.2% és kéz láb szindróma 18.4% vs 18.1% formájába fordult elő. A medián progresszió mentes túlélés 10,7 hónap illetve 9,8 hónap volt ( $p=0.019$ ), válaszadási arány 40.6% vs 43.9% ( $p=0.44$ ), median túlélés 20.4 hónap vs. 20.3 hónap ( $p=0.21$ ) volt. Két ellenanyag kombináció adagolása XELOX adása mellett a progresszió mentes túlélést rontotta, a mellékhatások azonban csak a bőrreakció esetében volt rosszabb.

### A vastagbél-daganat hagyományos chemoterápiája

Napjainkban egyértelműen igazolt, hogy az 5FU-val kombinált irinotecan (FOLFIRI), illetve oxaliplatin (FOLFOX) tartalmú elsővonalbeli kezelések egyenértékűnek tekinthetők. Első-, illetve másodikvonalbeli alkalmazásuk felcserélhető és a terápiás döntést befolyásoló tényező elsősorban az a készítmények által okozott mellékhatások mérlegelése. Az irinotecan tartalmú kombináció mellékhatásaként gyakoribb a hasmenés, és a hajhullás, míg az oxaliplatin tartalmú kombinációknál a kumulatív jelentkező szenzoros neuropátia a leggyakoribb. Egyértelművé vált, hogy a gyógyszerek megválasztásának sorrendjénél fontosabb, hogy a betegek mindhárom standard kemoterápiában részesüljenek a kezelésük során (5FU, irinotecan, oxaliplatin), mely megállapításokat a FOCUS és a COIN vizsgálatok eredményei is megerősítettek.

Sargent DJ. és mtsai. (J Clin Oncol. 2009 Mar 2.) közleményükben vizsgálták a beteg általános állapota és az alkalmazott chemoterápia közötti összefüggést.

A CRC betegek általános állapota a betegség lefolyásának prognostikai faktora. A klinikai vizsgálatok során a betegek alig 10% tartozik az ECOG 2 stádiumban. A közleménybe 9 klinikai vizsgálatba vont 6286 CRC beteg közül 509 rossz általános állapotú betegek adatai kerültek értékelésre. Összehasonlításra került az ECOG 0-1 stádiumú betegek és az ECOG 2 stádiumú betegek progresszió mentes túlélése, a kezelések mellékhatása, 60 napon belüli mortalitása, az átlag túlélése és a válaszadási aránya. A mellékhatások közül a Gr 3 hányinger 8,5% vs. 16,4% ( $P < 0.0001$ ), hányás 7.6% vs 11.9%, ( $P = 0.006$ ), a 60 napos mortalitás 2.8% v. 12.0%, ( $P < 0.0001$ ). A szerzők megállapítják, hogy a klinikai vizsgálatokba vont ECOG 2 betegek kezelés hasonló eredményességet mutatott, de a toxicitás és a 60 napos mortalitás magasabbnak mutatkozott.

Cassidy J. és mtsai. (J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2006-12.) az 1 vonalas XELOX kezelés hatékonyságát vizsgálták.

A fázis III, randomizált klinikai vizsgálat során előrehaladott CRC betegek 1. vonals kezelésének eredményességét hasonlítottak össze FOLFOX illetve XELOX kezelés során. 2034 beteg került bevonásra. A medián progresszió mentes túlélés 8,0 hónap volt a XELOX karon, míg 8,4 hónap a FOLFOX karon (HR 1,04), az átlag túlélés 19,8 hónap vs. 19,6 hónap volt (HR 1,04). A Gr 3-4 neutropenia a FOLFOX karon míg a Gr 3-4 kéz-láb szindróma a XELOX karon volt magasabb. Az eredmények alapján a szerzők a XELOX illetve FOLFOX kezelést egyenértékűnek találták az 1 vonalas kezelésben.

Rothenberg ML. És mtsai. (Ann Oncol. 2008 Oct;19(10):1720-6.) az 2. vonalas XELOX kezelés hatékonyságát vizsgálták.

A fázis III, randomizált klinikai vizsgálat során előrehaladott CRC betegek 2. vonals kezelésének eredményességét hasonlítottak össze FOLFOX illetve XELOX kezelés során irinotecan tartalmú kezelés progressziója után. 627 beteg került bevonásra. A medián progresszió mentes túlélés 4,8 hónap vs. 4,7 hónap volt (HR 0,97). Az átlag túlélés 12,5 hónap vs. 11,9 hónap volt (HR 1,02). A Gr 3-4 neutropenia 35% vs 5%, a Gr 3-4 lázas neutropenia 4% vs < 1%, a Gr 3-4 hasmenés 5% vs 19%, a kéz láb szindróma < 1% vs 4% volt. A szerzők irinotecan kezelést követő 2. vonalban alkalmazott XELOX kezelés eredményességét azonosnak találták a FOLFOX kezeléssel.

Sastre J. és mtsai. (Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Dec 24.) idősebb betegek chemoterápiás érzékenységét vizsgálták.

A vizsgálatban előrehaladott CRC betegeknél alkalmazott XELOX kezelés eredményességét értékelték 70 évnél fiatalabb, illetve idősebb betegeknél. 348 beteg került a vizsgálatba. Az idősebb illetve fiatalabb betegek válaszadási aránya 34,9% vs. 44,7% volt, a progresszióig eltelt idő 8,3 hónap vs. 9,6 hónap volt, az átlag túlélés pedig 16,8 vs. 20,5 hónap volt ( $p=0,74$ ). A Gr. 3-4 hasmenés 25% vs. 8% volt

( $p=0.005$ ), egyéb mellékhatásban nem mutatkozott különbség. A szerzők a XELOX kezelés hatékonyságát minimális mellékhatás különbség mellett azonosnak találták.

Haller DG. és mtsai. (J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4544-50.) a 2. vonalas IROX kombináció eredményességét értékelték.

A szerzők vizsgálni kívánták hogy 1. vonalban alkalmazott 5-FU kezelés után alkalmazott IROX kezelés eredményessége hogyan változik az irinotecan monoterápiához hasonlítva. 628 beteg került bevonásra. Az átlagos válaszadási arány 22% vs 7%, ( $P<0.0001$ ), a medián progresszió mentes túlélés 5,3 hónap vs. 2,8 hónap ( $P<0,0001$ ), a daganat okozta tünet 32% vs 19%, ( $P=0,0072$ ) volt. Az átlag túlélés 13,4 hónap vs. 11,1 hónap volt ( $P=0,0072$ ). A mellékhatások közül a granulocytopenia (25% v 13%), hasmenés (28% v 23%), és neuropathia (5% v 0%) volt magasabb az IROX kezelésben, egyéb mellékhatások azonosnak bizonyultak. Az eredmények alapján 5-FU kezelés utáni progresszió esetén az IROX kezelés eredményesen választható terápia.

Zang DY. És mtsai. (Ann Oncol. 2009 Jan 19.) értékelték a gyomor betegségben sikeresen alkalmazott S1 orális készítmény hatékonyságát CRC-ben.

A szerzők klinikai vizsgálat során előrehaladott CRC betegek 1 vonals kezelésének eredményességét értékelték oxaliplatin és S1 kombinációs kezelés során. 48 beteg került bevonásra. Gr 3-4 mellékhatás 13%-ban trombocytopenia, 10% neutropenia. Az átlagps válaszadási arány 54%, a medián progresszió mentes túlélés 8,5 hónap, míg az átlag túlélés 27,2 hónap volt. Az eredmények alapján a szerzők randomizált fázis III. vizsgálatot terveznek.

Bidard FC. és mtsai. (Ann Oncol. 2009 Jan 19.) a különböző 2. vonalas irinotecan alkalmazás hatékonyságát értékelték.

A szerzők az OPTIMOX1 vizsgálat során FOLFOX 1.vonalas kezelés utáni különböző irinotacan kezelések eredményességét kívánták összehasonlítani. 342 beteg adatai kerültek értékelésre. Az irinotecan adására 3 formában került sor. FOLFIRI-3 [ $n=109$ , irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup> 1. és 3. nap, leucovorin (LV) 400 mg/m<sup>2</sup> 1. nap és folyamatos 5-fluorouracil (2000 mg/m<sup>2</sup>)], FOLFIRI-1 ( $n=112$ , irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> 1. nap, LV 400 mg/m<sup>2</sup> 1. nap, 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> 1. nap és folyamatos 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>), FOLFIRI-2 ( $n=121$ ) különböző irinotacan tartalmú egyéb indikációk. A második progresszió mentes túlélés 3,0 hónap (FOLFIRI-3 3,7 hónap, FOLFIRI-1 3,0 hónap, FOLFIRI-1 2,3 hónap. A szerzők szerint a FOLFIRI-3 kombináció adja a leghosszabb második progresszió mentes túlélést ( $P=0.0003$ ).

### A vastagbeldaganat májmetsztázisának kezelése

Az előrehaladott vastagbélrák kezelésekor a cél betegségek stádium szerinti a gyógyszeres kezelést követően műtéti beavatkozással tumormentessé tenni a betegeket a végleges gyógyulás reményében, vagy palliatív kezeléssel progressziómentes túlélés idejének növelése, a daganat növekedésének a gátlása, az életminőség javítása

Nordlinger B. és mtsai. (Ann Oncol. 2009 Jan 19.) az operabilitás javítását javasolák a gyógyszeres kezeléssel

A 21 európai szakértőből (májsebészek és klinikai onkológusok) álló testület ajánlása szerint a molekuláris célterápiák korszakában a rendelkezésre álló klinikai adatok gondos értékelése alapján a CRC betegek májjáttéteinek műtéti kezelését megelőzően, függetlenül az operabilitástól ajánlott neoadjuváns kezelés adása. Így javítható a sebészi eredményesség illetve a progresszió mentes túlélés és az össztúlélés is.

Nordlinger B. és mtsai. (Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.) a sebészi kezelés eredményességét vizsgálták neoadjuváns kezelés mellett.

A nyílt, randomizált multicentrikus EORTC vizsgálat során CRC májmetasztázis miatt kezelésre szorult betegek resectiós eredményességét kívánták összehasonlítani perioperatív gyógyszeres kezelés illetve csak sebészi kezelés mellett. A vizsgálatban 364 májmetasztázis miatt műtetre váró beteg került bevonásra. Az egyik karon azonnali sebészi beavatkozás történt, míg a másik karon a betegek a műtét előtt és műtét után 6 ciklus FOLFOX kezelésben részesültek (182-182 beteg). A randomizálás során figyelembe vették a műtétet végző centrum, a prognosztikai faktorok egyenletes eloszlását. 151 beteg

került resectióra gyógyszeres kezelés után illetve 152 beteg a csak sebészi csoportban. A progresszió mentes túlélés 9,2 hónappal volt hosszabb a gyógyszeres kezelésben is részesült betegeknél ( $p=0.025$ ). 139 beteg halt meg, 64 a gyógyszeres karon és 75 a csak sebészi karon. A postoperatív komplikációs arány 25% vs. 16% volt ( $p=0.04$ ). Műtéti szövödményben 2 beteg halt meg a sebészi csoportban és 1 beteg a gyógyszeres csoportban. A szerzők megállapítják, hogy a perioperatív gyógyszeres kezelés CRC májmetasztázis miatt elvégzett műtétek biztonságát nem befolyásolja és az eredményességét javítja.

Masi G. és mtsai. (Ann Surg. 2009 Mar;249(3):420-5.) az első választott kombinációs kezelés eredményességét kívánták értékelni.

Klinikai vizsgálatokban inoperábilis májástétek miatt alkalmazott FOLFOXIRI kezelés javította az RO resectió arányt. Jelen vizsgálatban ezen betegek hosszútávú túlélését, a perioperatív morbiditását, illetve hepatocytitását vizsgálták. 196 eredetileg inoperábilis betegnél a válaszadási arány 70,4% volt és 37 betegnél (19%) kerülhetett sor RO resectió műtetre. A 37 beteg medián életkora 64 év, ECOG státusa 30%-ban PS  $\geq 1$ , szinkron metastasis 65%, multiplex elhelyezkedés 22%. A preoperatív kezelés átlag 5,5 hónapig tartott. Perioperatív halálozás nem volt, morbiditás 27%. Medián 67 hónapos utánkövetés mellett az 5 éves túlélés 42% a 8 éves túlélés 33% volt. 5 év után a betegek 29% daganat mentesnek bizonyult. Gr3 vasculáris toxicitás illetve Gr 4 steatosis nem volt kimutatható a steato-hepatitis aránya 5% volt. A szerzők szerint a "neoadjuváns" FOLFOXIRI kezelés biztonságos és eredményes.

Tamandl D. és mtsai. (J Surg Oncol. 2009 Feb 20.) a neoadjuváns kezelés eredményességét értékelték idős korban.

A szerzők megállapítása szerint a neoadjuváns chemoterápia a resecábilis májástétek esetén javítja a progresszió mentes túlélést. Jelen vizsgálatban arra keresték a választ, hogy idős korban hogyan befolyásolja az eredményességet a gyógyszeres kezelés. Az 1 intézményben 1999 és 2004 között 244 májrezekción átesett beteg közül 70 beteg haladta meg a 70 éves kort. Ezek közül 29 beteg részesült neoadjuváns kezelésben (19 beteg XELOX, 10 beteg 5-FU). Míg a XELOX kezelés válaszadási aránya 68% az 5-FU kezelésé 0% volt. Egyaránr javult a reagáló betegek átlag túlélése ( $P < 0.001$ ), és a progresszió mentes túlélése ( $P < 0.001$ ). A szerzők megállapítják, hogy az életkortól függetlenül a gyógyszeres előkezelésre reagáló betegek életkilásai májmetasztázis miatti műtét kapcsán javulnak.

Gruenberger B. és mtsai. (J Clin Oncol. 2008 Apr 10;26(11):1830-5.) a neoadjuváns célzott kezelés eredményességét és biztonságosságát értékelték.

A CRC miatt kialakult májmetasztázis sebészi eltávolításának eredményességében a neoadjuváns kezelésnek is szerepe van. A szerzők arra keresték a választ, hogy a CRC kezelésében elterjedten használt bevacizumab hogyan befolyásolja a sebészi szövödmények gyakoriságát illetve a máj regenerációs képességét. 56 beteg részesült 6 ciklus neoadjuváns XELOX+bevacizumab kezelésben (a 6. ciklusban elhagyták a bevacizumabot), majd három héttel később sebészi beavatkozás történt. A válaszadási arány 73% volt. 52 beteg esett át resectión, nem észleltek fokozott műtéti vérzékenységet, illetve gyógyulási készség váltást. Összesen a betegek 6%-a igényelt a műtétet követően transfúziót, reoperációra 1 esetben került sor. A hospitalizáció átlag 9 + 4 nap volt. A szerzők a bevacizumab neoadjuváns használatát biztonságosnak tartják.

Klinger M. és mtsai. (Eur J Surg Oncol. 2009 Feb 4.) a neoadjuváns XELOX kezelést értékelték. A CRC következtében kialakult májmetasztázisok kezelésében kiemelkedő hatásosságot mutat a FOLFOX és XELOX kezelés, azonban az eredményesség ára a májkárosodása lehet. A hepatotoxicitás a sinusoid obstrukció, a máj steatosi és fibrosis formájában jelentkezhet. A kezelés bevacizumabbal történő kiegészítése ugyan nem növelte a válaszadási arányt, de szignifikánsan csökkentette a chemoterápia okozta mellékhatást, ebben a csoportban nem fordult elő sinusoid obstrukció.

Mitry E. és mtsai. (J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30):4906-11.) az előrehaladott CRC műtéti kezelését követő gyógyszeres utókezelés hatását vizsgálták.

A CRC máj illetve tüdő metasztázis sebészi eltávolítását követő "adjuváns" kezelés eredményességét kívánták értékelni a szerzők két multicentrikus randomizált fázis III. klinikai vizsgálat eredményei alapján. 278 beteg került bevonásra a két vizsgálatba. A betegek a műtétet követően vagy a Mayo protokoll szerinti kezelésben részesültek, vagy nem kaptak gyógyszeres utókezelést. A progresszió



mentes túlélés 27,9 hónap vs. 18,8 hónap volt ( $P=0.058$ ), a medián túlélés 62,2 hónap vs. 47,3 hónap ( $P=0.095$ ) volt. A szerzők megállapítják, hogy CRC májmetasztázisa után adott gyógyszeres kezelés javítja a műtéti eredményességet, felhívják a figyelmet arra, hogy az alkalmazott kezelés napjainkban lényegesebb gyógyszeres terápiával történhet, amitől további eredményjavulás várható.

A vastagbél-daganatos betegek ellátása, a gyógyszeres kezelések lehetőségeinek bővülésével egyre több egyénre szabott terápiás lehetőséget kínál. A terápia megválasztásánál érdemes a kezelési stratégiát az irodalmi adatok szempontjai szerint megválasztani.

## Irodalom:

1. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P.: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):663-71.
2. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, Trojan A, Helbling D, Pestalozzi B, Caspar C, Ruhstaller T, Roth A, Kappeler A, Dietrich D, Lanz D, Mingrone W: Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. *Ann Oncol.* 2008 Jul;19(7):1288-92.
3. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, Kisker O, Zubel A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd.: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2311-9.
4. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, Aapro MS, Esser R, Loos AH, Siena S.: Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5335-43.
5. Tsai HL, Chang YT, Chu KS, Chen CF, Yeh YS, Ma CJ, Wu DC, Kuo CH, Chan HM, Sheen MC, Wang JY.: Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to cetuximab plus FOLFIRI or FOLFOX-4 in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Biol Markers.* 2008 Oct-Dec;23(4):244-8.
6. Neyns B, Aerts M, Van Nieuwenhove Y, Fontaine C, De Coster L, Schallier D, Vanderauwera J, De Munck F, Vandenbroucke F, Everaert H, Meert V, De Mey J, De Ridder M, Delvaux G, De Greve J.: Cetuximab with hepatic arterial infusion of chemotherapy for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res.* 2008 Jul-Aug;28(4C):2459-67.
7. Annemans L, Van Cutsem E, Humblet Y, Van Laethem JL, Bleiberg H.: Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan--a Belgian analysis. *Acta Clin Belg.* 2007 Nov-Dec;62(6):419-25.
8. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD.: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
9. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR.: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
10. Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, François E, Formento P, Renée N, Laurent-Puig P, Chazal M, Benchimol D, Delpero JR, Letoublon C, Pezet D, Seitz JF, Milano G.: K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res.* 2008 Aug 1;14(15):4830-5.

11. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O.: The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):22-8.
12. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M.: 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 Nov 20;26(33):5326-34.
13. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Jun;26(18):3110. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):653.
14. Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H.: Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology*. 2008;75(3-4):215-23.
15. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O.: Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):199-205.
16. Bege T, Lelong B, Viret F, Turrini O, Guiramand J, Topart D, Moureau-Zabotto L, Giovannini M, Gonçalves A, Delpero JR.: Bevacizumab-Related Surgical Site Complication Despite Primary Tumor Resection in Colorectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jan 21.
17. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG.: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):672-80.
18. C. J. Punt, J. Tol, C. J. Rodenburg, A. Cats, G. Creemers, J. G. Schrama, F. L. Erdkamp, A. Vos, L. Mol, N. F. Antonini: 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* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA4011).
19. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, Porschen R, Saltz LB, Rougier P, Tournigand C, Douillard JY, Stephens RJ, Grothey A, Goldberg RM.: 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 Mar 2.
20. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L.: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2006-12.
21. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, Gollins S, Siu LL, Laguerre S, Cunningham D.: 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 Oct;19(10):1720-6.
22. Sastre J, Aranda E, Massutí B, Tabernero J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Reina JJ, Queralt B, Gómez-España A, González-Flores E, Rivera F, Losa F, García T, Sanchez-Rovira P, Maestu I, Díaz-Rubio E.: Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations: Comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Dec 24.
23. Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, Habboubi N, Garay C, Olivatto LO.: Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after

- single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4544-50.
24. Zang DY, Lee BH, Park HC, Song HH, Kim HJ, Jung JY, Kim JH, Kim HY, Kwon JH, Hwang SW, Park SR, Park CH, Kim KO, Kim MJ, Jang KM.: Phase II study with oxaliplatin and S-1 for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2009 Jan 19.
  25. Bidard FC, Tournigand C, André T, Mabro M, Figer A, Cervantes A, Lledo G, Bengrine-Lefevre L, Maindrault-Goebel F, Louvet C, de Gramont A.: Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. *Ann Oncol.* 2009 Jan 19.
  26. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M; on behalf of the European Colorectal Metastases Treatment Group.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009 Jan 19.
  27. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).: 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 Mar 22;371(9617):1007-16.
  28. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filipponi F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A.: Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009 Mar;249(3):420-5.
  29. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger T.: Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients. *J Surg Oncol.* 2009 Feb 20.
  30. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T.: Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1830-5.
  31. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T.: Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Feb 4.
  32. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouché O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P.: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20;26(30):4906-11.

## Ajánlott irodalom

### K-ras

1. Weber J, McCormack PL.: Panitumumab: in metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. *BioDrugs.* 2008;22(6):403-11. doi: 10.2165/0063030-200822060-00006.
2. Ramos FJ, Macarulla T, Capdevila J, Elez E, Tabernero J.: Understanding the predictive role of K-ras for epidermal growth factor receptor-targeted therapies in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2008 Dec;7 Suppl 2:S52-7.

3. *van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, Quirke P, Fléjou JF, Plato Hansen T, de Hertogh G, Jares P, Langner C, Hoefler G, Ligtenberg M, Tiniakos D, Tejpar S, Bevilacqua G, Ensari A.*: KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch.* 2008 Nov;453(5):417-31.
4. *Garcia J, Riely GJ, Nafa K, Ladanyi M.*: KRAS mutational testing in the selection of patients for EGFR-targeted therapies. *Semin Diagn Pathol.* 2008 Nov;25(4):288-94.
5. *Codacci-Pisanelli G, Spinelli G, Tomao S.*: K-ras mutations and cetuximab in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 19;360(8):835; author reply 835-6.
6. *De Roock W, Lambrechts D, Tejpar S.*: K-ras mutations and cetuximab in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 19;360(8):834; author reply 835-6.
7. *de Reynies A, Boige V, Milano G, Faivre J, Laurent-Puig P.*: KRAS mutation signature in colorectal tumors significantly overlaps with the cetuximab response signature. *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2228-30; author reply 2230-1.
8. *Eng C.*: K-Ras and sensitivity to EGFR inhibitors in metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008 Mar;6(3):174-5.
9. *Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A.*: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5705-12.

### Célzott terápia

1. *Langerak A, River G, Mitchell E, Cheema P, Shing M.*: Panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and cetuximab infusion reactions: a series of four case reports. *Clin Colorectal Cancer.* 2009 Jan;8(1):49-54.
2. *Cercek A, Saltz LB.*: First-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview of recent data on chemotherapy plus targeted agents. *Clin Colorectal Cancer.* 2008 Dec;7 Suppl 2:S47-51.
3. *Chu E.*: Recent developments on the integration of biologic agents with cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2008 Dec;7 Suppl 2:S46.
4. *Rödel C, Höhler T, Sauer R, Siewczynski R, Flentje M, Budach V, Schlag PM.*: Multimodality treatment for colorectal cancer]. *Onkologie.* 2008;31 Suppl 5:24-8.
5. *Overman M, Kopetz S.*: Picking the right road for metastatic colorectal cancer patients. *Oncology (Williston Park).* 2008 Nov 30;22(13):1482-3.
6. *Turja J, Grothey A.*: Individualizing therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2008 Nov 30;22(13):1479-81.
7. *Acoba JD.*: Individualizing colon cancer treatment: the role of predictive and prognostic factors. *Hawaii Med J.* 2008 Nov;67(11):304-6.
8. *Ellis LM, Haller DG.*: Bevacizumab beyond progression: does this make sense? *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5313-5.
9. *Davies JM, Goldberg RM.*: First-line therapeutic strategies in metastatic colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2008 Nov 30;22(13):1470-9.
10. *Booth C.*: Bevacizumab in advanced colorectal cancer: a challenge to the current paradigm. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4693-4; author reply 4694-5. No abstract available.
11. *Chu E.*: Sequential versus combination therapy: where are we? *Clin Colorectal Cancer.* 2008 Sep;7(5):295.



12. *Bilchik AJ, Hecht JR.*: Perioperative risks of bevacizumab and other biologic agents for hepatectomy: theoretical or evidence based? *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1786-8.
13. *Yang F, Fu D, Ni Q.*: Cetuximab for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1195; author reply 1196-7.
14. *Ciardiello F, Tortora G.*: EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1160-74. Review.
15. *Blanke CD.*: Dual-antibody therapy in advanced colorectal cancer: gather ye rosebuds while ye may. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):655-8. Epub 2008 Dec 29.
16. *Edna TH, Jullumströ E, Lydersen S.*: Chemotherapy for nonresectable colorectal cancer at a center during 25 years. *Hepatogastroenterology.* 2008 Nov-Dec;55(88):2049-53.
17. *Zhang YJ, Zhao SL, Tian XQ, Sun DF, Xiong H, Dai Q, Li XQ, Fang JY.*: Combined inhibition of Dnmt and mTOR signaling inhibits formation and growth of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Feb 20.
18. *Mayer RJ.*: Targeted therapy for advanced colorectal cancer--more is not always better. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):623-5.
19. *Windsor AC, Cohen R, Jiao LR, Stebbing J.*: Cetuximab in the first-line therapy of metastatic colorectal carcinoma: not so CRYSTAL clear. *Future Oncol.* 2008 Dec;4(6):741-4.
20. *Grothey A, Ellis LM.*: Targeting angiogenesis driven by vascular endothelial growth factors using antibody-based therapies. *Cancer J.* 2008 May-Jun;14(3):170-7.
21. *Loupakis F, Masi G, Vasile E, Falcone A.*: First-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: new approaches and therapeutic algorithms. Always hit hard first? *Curr Opin Oncol.* 2008 Jul;20(4):459-65.
22. *Simkens L, Tol J, Koopman M, Mol L, Antonini N, van Krieken H, Punt C.*: Current questions in the treatment of advanced colorectal cancer: the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clin Colorectal Cancer.* 2008 Mar;7(2):105-9.
23. *Lenz HJ.*: First-line combination treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: choosing a targeted agent. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 2:S3-7.
24. *Van Buren G 2nd, Yang AD, Dallas NA, Gray MJ, Lim SJ, Xia L, Fan F, Somcio R, Wu Y, Hicklin DJ, Ellis LM.*: Effect of molecular therapeutics on liver regeneration in a murine model. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1836-42.
25. *Punt CJ, Koopman M.*: Capecitabine and irinotecan as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1907-8; author reply 1908-9.
26. *Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, Poirier AL, Berger V, Gamelin E, Tournigand C, de Gramont A.*: Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 1;26(7):1188-9; author reply 1189-90.
27. *Grothey A, Sargent DJ.*: New lessons from "old" chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4532-4.
28. *Ananda S, Field KM, Kosmider S, Compston D, Desai J, Lim LC, Barnett FS, Jones IT, Skinner I, Gibbs P.*: Patient age and comorbidity are major determinants of adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer in routine clinical practice. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4516-7; author reply 4517-8.
29. *Petrelli NJ.*: Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20;26(30):4862-3. Epub 2008 Sep 15.
30. *Sharma RA, Wasan HS, Love SB, Dutton S, Stokes JC, Smith JL; FOXFIRE Trial Management Group.*: FOXFIRE: a phase III clinical trial of chemo-radio-embolisation as first-line treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008 Apr;20(3):261-3.

31. *Cassidy J, Schmoll HJ, Van Cutsem E.*: Should capecitabine replace infusional fluorouracil and leucovorin when combined with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2226-7; author reply 2228.
32. *Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN.*: Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):278-86.