

Dr. Bokody György
Fővárosi Szent László Kórház, Onkológiai Osztály
Budapest

A vastagbél daganat onkológiai kezelése

Bevezetés

A vastagbél daganat gyógyszeres kezelése az elmúlt másfél évtizedben óriási fejlődésen ment keresztül. Az előrehaladott daganatos betegek korábbi 6 hónapos várható élettartama napjainkra meg ötszöröződött így a medián túlélés jelenleg 30 hónaposnak tekinthető. Azonban ez a gyors ütemű fejlődés nemcsak az előrehaladott tumor esetében, hanem a sikeres műtéten átesett betegek adjuváns kezelésével is biztosítható volt, hiszen az öt éves gyógyulási esély 25%-al növekedett. A sebészi kezelés eredményességét az adjuváns, hanem a neoadjuváns kezelés is segíti sok, előrehaladott betegség a gyógyszeres kezelés hatására operálhatóvá válik, ezzel a betegek számára a végleges gyógyulás esélyét biztosítva. A 2007-es esztendő vastagbél daganatos gyógyszeres kezelésének irodalmi áttekintése kapcsán, több területen tapasztalhattunk a korábbi évekhez képest jelentős előrehaladást, kezelési eredményesség javulást. Az alábbiakban a megjelent közlemények közül foglalkozni fogunk az adjuváns kezelés a neoadjuváns kezelés a definitív kombinált kemoterápia valamint molekuláris célterápia lehetőségeivel. Áttekintjük a locoregionális kezelés alkalmazásával szerzett legújabb tapasztalatokat. Irodalmi adatok alapján értékeljük a különböző prognosztikai tényezőket, illetve a microsatelita instabilitás jelentőségét a terápia megválasztásában. Fontos szempont természetesen e kezelések mellékhatásainak áttekintő értékelése is, valamint az új kezelések költséghatékonyságának értékelése.

Adjuváns kezelés

Az adjuváns kezelés egyik legfontosabb kérdése, a II stadiumú daganatos betegségek műtét utáni kezelésének szerepe volt. Az Egyesült Királyságban a Quasar munkacsoport 3229 II stadiumú vastagbél daganatos beteget vont be 1993-2004 között végzett vizsgálatába. A betegeket két csoportba osztották, az egyik csoport 5FU alapú adjuváns kezelést kapott, míg a másik csoportban csak megfigyelést alkalmaztak. 5 és fél éves medián utánkövetéssel 311 halálozás volt megfigyelhető a kezelt, míg 371 ($p=0,008$) a nem kezelt csoportban. A kiújulási arány 293 vs 359 ($p=0,001$) volt. A szerzők megállapítják, hogy a II stadiumú vastagbél daganat, műtét utáni kezelése szignifikánsan javítja a betegek végleges gyógyulási esélyét, azonban az 5 éves túlélési arány mindössze 3,6%-al javult. Ez alapján a II stadiumú betegeknél csak szelektált esetben javasolják az adjuváns kezelés alkalmazását. (1) Ismételten előforduló probléma a vastagbél műtéten átesett betegek 5FU toxicitása esetén alkalmazandó kezelés megválasztása. A szerzők 44 vastagbél daganat műtéten átesett III stadiumú beteg adjuváns kezelését végezték Raltitexed monoterápiával. A 3 éves kiújulás-mentes túlélés, valamint az átlagos túlélés 70,8% ill. 83,6% volt. A szerzők a vizsgálat alapján 5FU toxicitása esetén Raltitexed alkalmazását javasolják. (2) Gyakran visszatérő kérdés a preoperatív kemoradioterápiában részesült rectumcarcinómák műtét utáni adjuváns kezelésének szükségessége. A szerzők 785 preoperatív kezelésen átesett végbél daganatos beteg adatait értékelték, az adjuváns kezelés hatékonysága szempontjából. Az adatok értékelése alapján csak a jó prognózisú (YPT0-2) betegek számára jelentett hasznot az adjuváns kemoterápia alkalmazása. A rossz prognózisú betegek (YPT3-4)-nél ez az előny nem mutatkozott. A szerzők szerint ennek magyarázata, hogy azon betegeknél, akiknél a preoperatív kemoterápia kevésbé volt eredményes, a postoperatív kemoterápia sem hozott eredményt. (3) Az adjuváns kezelés másik kérdése a gyógyszeres utókezelés ciklus tartama. A szerzők, kéthetente illetve havonta alkalmazott 5-FU tartalmú kezelés eredményességét hasonlították össze. 905 beteg bevonásával, 6 év medián utánkövetési időtartam alatt nem találtak különbséget a két alkalmazott terápiás protokoll között. Ez az eredmény validálta a MOSAIK vizsgálatban alkalmazott kontroll kar alkalmazását. (4) Amerikai szerzők a MOSAIC vizsgálatban standard kezeléssé vált, adjuváns Oxaliplatint 8 hetes ciklusban 6

héten keresztül adagolták bolus infúzió formájában (FLOX). A 2492 bevont beteg randomizálása FLOX vs 5-FU csoportban történt, a 3 illetve 4 éves betegségmentes túlélés 71,8 és 67,0 illetve 76,1 és 73,2% lett ($p < 0,001$). Ennek alapján a szerzők megállapítják, hogy a MOSAIC vizsgálatban alkalmazott adj. FOLFOX kezeléshez hasonlóan a FLOX kezelés is szignifikánsan hatékonyabb az 5-FU kezelésnél. (5) Az orális 5-FU kezelés elterjedése szükségessé tette, a Xeloda hatékonyságának vizsgálatát adjuváns kombinált kezelésben is. A vizsgálatba 1864 beteg került bevonásra Capecitabine+ Oxaliplatin (XELOX) valamint bolus Fluorouracil (Mayo) alkalmazásával. A vizsgálat jelen fázisában mellékhatás analízist végeztek, mely egyértelműen a XELOX kezelés javára alacsonyabb hematológiai illetve gastrointestinalis mellékhatásokat igazolt. Ugyanakkor a neurosensoros toxicitás és a kéz-láb szindróma előfordulása a Xelox karon volt gyakoribb. Mindezek alapján a szerzők a Xelox kezelés adjuváns alkalmazását jól tolerálhatónak tartják. (6) Évek óta ismételten visszatérő kérdés a vastagbél daganat májmetastasisának eltávolítását követő gyógyszeres kezelés alkalmazásának szükségessége. A vizsgálat során az Amerikai Egyesült Államokban, illetve Európában működő májsebészeti centrumokban 1991 és 1998 között elvégzett 792 májmetastasis miatt operált beteg adatait dolgozták fel. A betegek közül 518 nem részesült gyógyszeres utókezelésben, míg 274 beteg 5-FU alapú kemoterápiát kapott. Azon betegeket, akik más gyógyszeres kezelésben, regionális kemoterápiában kerültek ellátásra, kizárták a vizsgálatból. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy azon betegek, akik gyógyszeres utókezelésben részesültek, szignifikánsan hosszabb túlélési időt mutattak ($p = 0,007$) még abban az esetben is, ha a betegeknél a klinikai rizikó alapján történt a stratifikáció. A klinikai rizikófaktorok között elsődlegesen a daganat nyirokcsomó pozitivitása, a rövid betegségmentes túlélés, a nagy (5 cm-t meghaladó) májelhváltozás, többszörös májelhváltozás, és maga a CEA érték szerepeltek. Valamennyi, magas rizikócsoporthú adjuváns kezelésben részesült beteg esetében a túlélés 1,3-2,0-szeres tartalmú volt.

A szerzők megállapítják, hogy az 5-FU tartalmú adjuváns kemoterápia, a vastagbél daganat májáttétjének eltávolítását követően, a túlélés meghosszabbodását eredményezi (7). A szerzők négy, vagy több májáttétet adó vastagbél daganatos beteg rezekciós műtétjét követően vizsgálták a túlélést befolyásoló tényezőket. 1998 és 2002 között 584 májmetastasis miatti műtéten átesett beteg közül 98-nál volt 4, vagy annál több észlelhető. Az 5 éves túlélés 30%-osnak bizonyult perioperatív halált nem észleltek, míg a perioperabilitás 28%-os volt. A betegségmentes túlélés átlagosan 12 hónap volt. A túlélést befolyásoló tényezők: a neoadjuváns kemoterápiára adott válasz, a kiújulásig eltelt idő és a kiújult betegség rezekciós aránya voltak. A szerzők megállapítják, hogy a vastagbél daganat májmetastasisának eltávolítását követően effektív adjuváns, gyógyszeres kezelés és szoros után-követés, a hosszú túlélést követő tényezők. (8)

Neoadjuváns kezelés

A vastagbél daganatok miatt alkalmazott neoadjuváns kemoterápiának több éves hagyománya van. Jelen vizsgálatban a szerzők 23 előrehaladott vastagbél daganatos betegeknél alkalmaztak Cetuximab, Folfiri kombinált kezelést. Az átlagos válaszadási arány 39%-osnak bizonyult, a betegek 30,4%-ánál a randomizáció során inoperábilisnak minősített betegek operálhatóvá váltak. A közleményben megállapítják, hogy az R0 rezekció eléréséhez a kemoterápiát követő CEA érték csökkenése ($p = 0,039$), a kemonavitás ($p = 0,002$) és a Grade III-IV bőrreakció ($p = 0,011$) mutat szignifikáns prognosztikai értéket. (9) A Cetuximab neoadjuváns hatékonyságának eredményei alapján a szerzők 2004 és 2006 között 151 inoperábilis májmetastasis miatt kezelt betegnél előzetes eredménytelen szisztémás kemoterápia után alkalmaztak kombinált, Cetuximab, FOLFIRI kezelést. Átlagosan 6 ciklus kezelést követően, 27 beteg került sebészi beavatkozásra, melyekből 25-nél hepatectomia történt. A postoperatív mortalitás 3,7% volt, 50%-os komplikációs aránnyal. A betegek 36%-ánál histológiailag májkárosodás volt kimutatható, de ezeket nem tekintették Cetuximab specifikus károsodásoknak. 16 hónapos után-követés után a betegek 92%-a életben volt, 40% betegségmentesen. Az átlag túlélés 20 hónapos, míg az átlag progressziómentes túlélés 13 hónapos volt.

A szerzők szerint a neoadjuváns kezelés Cetuximabbal történt kiegészítése javítja a kezelés eredményességét, májkorosító hatás fokozódása nélkül. (10) A vizsgálat során a szerzők 34 vastagbél daga-

ganatos betegnél, nem biztosan operábilis májmetastasis miatt Oxaliplatin, Irinotecan, 5-FU kombinált kezelést alkalmaztak. A válaszadási arány 70,5%-os volt. A betegek 82,4%-ánál történt májrezekció, melyek közül 25,4% R0 rezekció volt. A klinikai komplett remissio sebészi beavatkozást követően 79,4%, a 2 éves átlag túlélés 83% volt. A szerzők véleménye szerint az R0 rezekció biztosításához a FOLFIRINOX kombináció hatékonyan segítheti a sebészi beavatkozás sikerességét. (11) A szerzők neoadjuvans Folfiri kezelést követően végzett hepatectomia hosszú távú után követéséről számolnak be közleményükben. A vizsgálatban 40 beteg részesült neoadjuvans Folfiri kezelésben. A betegek 47,5%-a mutatott objektív választ, 33%-a került sebészi beavatkozásra. 56 hónapos után követés mellett a betegek átlag túlélése 31,5 hónap, a nem rezekált betegeké 24 hónap, míg a rezekált betegeké nem érte még el a median túlélési időt. A median progressiómentes túlélés 14,3 vs. 5,2 hónap volt, míg a rezekált betegek számára 52,5 hónap volt. (12) Az európai colorectalis metastasist gyógyító csoport (European Colorectal Metastases Treatment Group) megállapítása alapján vastagbél-daganatos betegek májmetastasis miatti rezekciós műtétje után az 5 éves túlélés 25-40%-os. Sajnálatos módon kb. 85%-a a betegnek a diagnózis felállításakor inoperábilis. Ugyanakkor a gyógyszeres kezelés gyors fejlődése mellett jelentős mértékben emelkedik a kuratív sebészi beavatkozások lehetősége. Ezért a munkacsoport törekszik olyan részletes protokoll kidolgozására, amely segítség a sebész és a klinikai onkológus szorosabb együttműködésének biztosítására. (13) Új lehetőséget jelent a molekuláris célterápiák használata a neoadjuvans kezelések során. A szerzők 1996 és 2006 között 96 beteget részesítettek preoperatív Irinotecan és Oxaliplatin kezelésben, melyek között 39 beteg Bevacizumab kezelést is kapott.

A szerzők megállapítják, hogy amennyiben a Bevacizumab kezelést követően 8 héttel került sor a májrezekcióra, a műtéti szövődmények gyakoriságában nem mutatkozik különbség a két vizsgálati csoport között. (14) A májrezekción átesett betegeknél alkalmazott Bevacizumab kezelésének szövődményeit vizsgálva, a szerzők megállapítják, hogy a pre-, illetve postoperatív alkalmazott kezelés során 6-8 héttel a műtétet megelőzően felfüggesztve, vagy ugyanennyivel a műtétet követően adagolva, a sebészi szövődmények gyakorisága nem változik. (15) A végbél-daganatok neoadjuvans terápiája napjainkban rutinszerűvé vált. A szerzők kemo-radioterápia illetve hyperfrakcionált radioterápia eredményességét kívánták összehasonlítani. Az egyik csoportban 50 beteg preoperatív 41,6 Gy, sugárterápiában naponta 2x1,6 Gy 13 napon keresztül, majd ezt követő műtét, a másik csoportban 96 beteg 45 Gy radioterápiában napi 1,8 Gy 25 napon keresztül részesült, 5-FU kemoterápiával kiegészítve, a műtetre 4-6 héttel ezután került sor. A patológiailag komplett remissio 4%-ban volt észlelhető az első csoportban, míg 18%-ban a második csoportban. Kismencedei kiújulás 6%, v.s. 4,4%-ban volt észlelhető. Öt éves túlélés 58% v.s. 66%. Betegségmentes túlélés 51 v.s. 62%-ban volt észlelhető.

A szerzők megállapítják, hogy a kemo-radioterápia esetén emelkedő patológiai remissio és növekvő sphincter megtartás volt észlelhető. (16) A neoadjuvans kemoterápia alkalmazásának elterjedésével egyre fontosabb kérdéssé vált a kemoterápia okozta májkárosodás mértéke. A vizsgálatban 212 beteg került bevonásra, mely közül 153 neoadjuvans kemoterápiában részesült. A szerzők megállapítják, hogy a vizsgált anyagban a preoperatív komplikációs arány 30,5% volt előkezelés nélkül, míg 35,3 neoadjuvans kezelés esetén ($p=0,79$). Ugyancsak nem mutatkozott különbség a 60 napos halálozás tekintetében sem. A vizsgálat szerint az alkalmazott gyógyszeres kezelés típusa különböző májkárosodásokhoz vezet. A májsteatosis több mint 30%-ban jelentkezett Irinotecan alapú kezelésnél, ami szignifikánsan magasabbnak bizonyult az 5-FU, illetve Oxaliplatin kezeléshez képest. (17) A terjedő neoadjuvans kemo-radioterápiák alkalmazásánál az orális alkalmazható Xeloda használata egyre nagyobb figyelmet kap. A vizsgálat során 70 betegnél alkalmaztak a sugárterápia adagolásához alkalmazkodóan orális Xeloda kezelést heti 5 napon keresztül 2 nap szünet mellett. Az így alkalmazott kemo-radioterápia esetén a betegek jobban tolerálták a kezelést, ritkábban volt szükség terápiás dózis csökkentésére. A betegek 89%-a kapta meg a teljes kemoterápiát és 96%-a a teljes radioterápiát. Ez alapján a szerzők megfontolandónak tartják a radioterápiához alkalmazkodó kemoterápia alkalmazását. (18)

Az Egyesült Államokban lezajlott N9741-res klinikai vizsgálat lokálisan előrehaladott, illetve áttétes vastagbél-daganat kemoterápia hatékonyságát vizsgálta IFL, FOLFOX, illetve IROX alkalmazása

mellett. Az 1508 bevont beteg közül 62 esetben (4%) észleltek komplett remissiot. Az alkalmazott kezelések közül a FOLFOX kezelés esetén magasabb volt a komplett remissios arány, illetve a sikeres májrezekció elvégezhetősége. (19)

Molekuláris célterápia

Az elmúlt évben a legnagyobb változást a molekuláris célterápia alkalmazása hozta a vastagbél-daganat gyógyszeres kezelésében. Az epidermális növekedési faktor receptor ellenes antitest terápiaik közül a Cetuximab kezelés jelentette a legnagyobb újdonságot. Jelen vizsgálatban a szerzők többszörösen előkezelt vastagbél-daganatos betegek esetében 39 betegnél Cetuximab monoterápiát alkalmaztak. Az átlag progresszióig eltelt idő 2 hónapnak bizonyult, azonban jelentős különbség mutatkozott egyes betegek kezelési eredményességében, hiszen a progresszióig eltelt idő egy esetben 12 hónap, két esetben 9 hónap, míg egy másik esetben 6 hónap volt. A vizsgálati eredmény mutatja a kezelés hatékonyságát, azonban felhívja a beteg szelekció fontosságára a figyelmet. (20)

CRYSTAL (21)

Fázis II-es vizsgálatban értékelték a Cetuximab-FOLFOX kombináció hatékonyságát, vastagbél-daganatos betegek első vonalas kezelésében. 43 beteg vizsgálata során a válaszadási arány 79%, a betegség kontroll ráta 95% volt. A progressziómentes idő 12,3 hónap, míg a median túlélés 30 hónapnak bizonyult. A szerzők felhívják a figyelmet a válaszadás magas voltára, mely a neoadjuvans kezelés megoldásában bírhat jelentősen. (22) Az EGFR receptorgátlók használatával az oralisan alkalmazható Gefitinib első vonalbeli használata is klinikai vizsgálat tárgyát képezte. A vizsgálatban 56 betegnél került sor Gefitinib FOLFOX kombinált kezelésre. A betegek 71,4%-ánál volt komplett, vagy részleges válaszadás, míg 19,6%-ánál a betegség stabilizációja volt észlelhető. A progresszióig eltelt idő 7 hónap volt. A betegek 25%-ánál az áttét sebészi kezelésére nyílt lehetőség.

A szerzők a kezelést hatékonynak találták, s fázis III vizsgálatban való további alkalmazását javasolják. (23) Az elmúlt évben vált ismertté az első EGFR ellenes human monoclonális antitest, a Panitumumab kezeléssel szerzett tapasztalatok váltak ismertté. A vizsgálatban 463 többszörösen előkezelt előrehaladott vastagbél-daganatos beteg került bevonásra. Az egyik karon Panitumumab monoterápia, míg a másik karon tüneti kezelés alkalmazása történt. A tüneti kezelés melletti progresszió után ezen a karon is lehetőség volt a Panitumumab alkalmazására. Az átlag progressziómentes idő 13,8 hét volt, a Panitumumab 8,5 hét a tüneti kezelés mellett. 12 hónap utánkövetés után a Panitumumab karon 10% volt a válaszadás, míg a tüneti kezelésnél 0% ($p < 0,001$). Az átlag túlélésben nem volt különbség, ez azonban a Panitumumab mindkét karon való alkalmazásával magyarázható. (24, 25, 26, 27) Előrehaladott vastagbél-daganat esetén Panitumumab-Folfiri alkalmazására is sor került. 24 betegnél került sor a kombinált kezelésre. Az objektív válaszadási arány 42% volt. A progressziómentes túlélés 10,9 hónap, míg az átlag túlélés 22,5 hónapnak bizonyult. Ez alapján a szerzők az alkalmazott kezelés további vizsgálatát javasolják. (28) Az EGFR ellenes kezelés eredményei egyre több vizsgálatban hívták fel a figyelmet a KRAS mutáció prediktív értékére. Jelen vizsgálatban 59 betegnél került sor Cetuximab + kemoterápiás kezelésre. KRAS mutáció 22 esetben került észlelésre. Annál a 12 betegnél, ahol klinikai válasz mutatkozott a kezelés hatására, nem volt kimutatható KRAS mutáció. KRAS mutáció jelenléte esetén a betegség progresszió mértéke gyorsabb ($p = 0,0005$) és a progresszióig eltelt idő szignifikánsan rövidebb ($p = 0,015$) volt.

Ez alapján a szerzők megállapítják, hogy a KRAS mutáció jelenléte egyértelműen az EGFR ellenes kezelés eredménytelenségének prediktív mutatója. (29, 30) A Bevacizumab kezelés FOLFOX kombinációban történő alkalmazása második vonalban az E3200-as vizsgálat alapján került értékelésre. A vizsgálatban 829 előrehaladott vastagbél-daganatban szenvedő beteg került bevonásra 5-FU Irinotecan kezelést követő progresszió után. A vizsgálatban 3 kar került kijelölésre FOLFOX, FOLFOX+ Bevacizumab, illetve Bevacizumab monoterápia. A FOLFOX Bevacizumab karon a median túlélés 12,9 hónap volt, míg a FOLFOX karon 10,8 hónap, a Bevacizumab karon 10,2 hónap. A progressziómentes idő 7,3 hónap, 4,7 hónap, illetve 2,7 hónapnak bizonyult. Az átlagos válaszadási arány 22,7%, 8,6% és 3,3% volt.

A szerzők megállapítják, hogy a FOLFOX+Bevacizumab második vonalbeli kezelés előrehaladott vastagbél-daganat esetében hatékonynak bizonyult. (31) A FOLFOX-Bevacizumab alkalmazására első vonalban is sor került. A vizsgálatban 53 beteg került bevonásra, 15,1%-ban komplett remissiót, 52,8%-ban részleges remissiót észleltek. A progressioig eltelt idő 11 hónap volt, az 1-2, illetve 3 éves túlélés valószínűsége 79,8%, 63,8% és 58,3% volt. A betegek 15%-a esett át R0 metastasectomia, míg a mellékhatások szempontjából a kezelés jól tolerálhatónak bizonyult. A szerzők a kombináció további vizsgálatát javasolják. (32) A Bevacizumab mellett az orálisan alkalmazható VEGF gátló sunitinib alkalmazása is klinikai vizsgálat tárgyát képezte. 84 előrehaladott vastagbél-daganatos beteg került bevonásra. A betegek közül 43 előzetes Bevacizumab kezelésben részesült, míg 41 nem kapott korábban Bevacizumabot. A betegek 4 hétig részesült sunitinib kezelésben, majd 2 hét szünet követte azt. A median progressioig eltelt idő a Bevacizumab karban 2,2 hónap, míg a Bevacizumab naív karban 2,5 hónap volt. Az átlag túlélés 7,1, illetve 10,2 hónapnak bizonyult. A szerzők a jövőben sunitinib kombinációban történő alkalmazását javasolják. (33) Az elmúlt évben több vizsgálat született a molekuláris célterápiák alkalmazása mellett. Előzetesen nem kezelt, előrehaladott vastagbél-daganatos betegeknél FOLFOX+Bevacizumab+Erlotinib kezelés került alkalmazásra. 35 beteg részesült a kezelésben. A kezelés felfüggesztésére a betegek 51%-ánál mellékhatások miatt, 26%-ánál a toxicitás miatt önként került sor. A szerzők felhívják a figyelmet a kombinált molekuláris terápia jelentős toxicitására, melyet a további klinikai vizsgálatok tervezésénél figyelembe kell venni. (34) Klinikai vizsgálatok során Gefinit+Xelox kombináció értékelésére is sor került. 35 betegnél került sor a kombináció első vonalbeli alkalmazására. A betegek 8,6%-ánál komplett remissio, 40%-ánál partialis remissio és 31,4%-ánál stabil állapot jelentkezett. A betegség kontroll ráta 80%-os volt. A progressioig eltelt idő 7,3 hónap, és a median túlélés 21,9 hónap volt. A szerzők a kombinációt hatékonynak tartják, és tekintettel az alacsony mellékhatás rátára, további vizsgálatokat javasolnak. (35)

Kombinált kezelés

A molekuláris célterápia mellett a klasszikus kemoterápia alkalmazása is jelentős újdonságokat hozott az elmúlt év irodalmában. Az OPTIMOX 1 vizsgálatban az egyik karon a FOLFOX kezelés progressioig, míg a másik karon stop-and-go szerint történt. A szerzők a korábban kommunikált adatok részletes értékelése alapján a stop-and-go stratégia alapján történt kezelést eredményesebbnek találták, mellyel az átlag túlélés növekedését észlelték. (36) A FOCUS vizsgálat során 2135 előrehaladott vastagbél-daganatos beteg kezelése került értékelésre. Az első karon 5-FU kezelés történt, progressioig, ezt követően Irinotecan monoterápia. A második karon 5-FU kezelés progressioig, majd Folfiri, vagy FOLFOX terápia, végül a harmadik karon már első vonalban kombinált kezelés (FOLFIRI, FOLFOX) adására került sor. Az első karon az átlag túlélés 13,9 hónap, a második karon Irinotecan esetén 15 hónap, Oxaliplatin esetén 15,2 hónap, a harmadik karon Irinotecan esetén 16,7 hónap, Oxaliplatin esetén 15,4 hónap volt. A szerzők véleménye szerint az adatok alapján már első vonalban a leginkább tolerálható kezelési formát kell választani, azonban a beteg általános állapota alapján az első vonalas 5-FU kezelést követően is alkalmazható kombinált terápia. (37) Az elmúlt évben ugyancsak nagy érdeklődés előzte meg a CAIRO vizsgálat eredményeit. A vizsgálatba 820 beteg került bevonásra, az egyik karon első vonalban Xeloda, második vonalban Irinotecan, míg a harmadik vonalban XELOX, szekvenciális kezelésben részesült (n=410), a másik karon első vonalban XELIRI, második vonalban XELOX kombinált kezelésben részesült (n=410). Az átlag túlélés 16,3 hónap volt a szekvenciális karon, míg 17,4 hónap a kombinált karon (p=0,3281). A szerzők a szekvenciális illetve kombinált kezelést egyenértékűnek tartja. (38, 39) Ugyancsak az elmúlt évben került publikálásra az OPTIMOX 2 stratégia szerint adagolt kezelés melletti Celecoxib kezelés.

Ebben a szerzők megállapítják, hogy a reindukált FOLFOX kezelés mellett alkalmazott Celecoxib kezelés nem vezet terápiás előnyhöz. (40) Fázis III vizsgálatban került összehasonlításra előrehaladott vastagbél-daganatban alkalmazott FOLFIRI kezelés összehasonlításra a FOLFOXIRI hármas kombinációval. 244 beteg került a vizsgálatba bevonásra. A válaszadási arány 34% vs. 60%, az R0 rezekció aránya 6 vs. 15% volt az összes betegre vonatkoztatva, és 12% vs. 36% csak májme-

testassal bíró betegekre vonatkoztatva. A progressiomentes túlélés 6,9 hónap vs. 9,8 hónap, a median túlélés 16,7 vs. 22,6% volt. A szerzők véleménye szerint a FOLFOXIRI kombináció választadási arányban progressiomentes és átlag túlélésben is jobbnak bizonyult a FOLFIRI kombinációnál.

A szerzők szerint a FOLFOXIRI kombináció molekuláris célterápiával, illetve neoadjuvans kezelés során is ajánlható (41). A FOLFOXIRI kombináció alkalmazásával több más szerző is hasonlóan jó tapasztalatokat szerzett. (42, 43)

Oralis kezelések lehetősége

A XELOX kezelés hatékonyságát a német és a spanyol klinikai onkológiai kutatócsoport is fázis III vizsgálatba értékelte. A német vizsgálatban 474 beteg, míg a spanyol vizsgálatban 384 beteg került randomizálásra. Mindkét vizsgálatban a XELOX kezelés került összehasonlításra a FOLFOX kezeléssel. S mindkét vizsgálat megállapítja, hogy a XELOX kezelés egyenértékű az intravénasan alkalmazott terápiával. (44, 45) A XELOX kezelést molekuláris célterápiával is kombinálva, Cetuximabbal egészítették ki fázis II. vizsgálatban görög szerzők. 40 beteg került bevonásra, előzetes kombinált kezelést követő progressio után. Az objektív választadási arány 20% volt, a tumor progressioig eltelt idő 3 hónap, az átlag túlélési arány 10,7 hónapnak bizonyult. (46) A szerzők szerint a XELOX+Cetuximab kezelés hatékony, és további vizsgálatok indokoltak. Ugyancsak vizsgálat tárgyát képezte a XELIRI kombináció első vonalban alkalmazott előrehaladott vastagbél-daganat esetén. 52 beteg került bevonásra a progressioig eltelt idő és az átlag túlélés 7,8 hónap, illetve 16,8 hónap volt. A kezelés okozta mellékhatások jól kezelhetőnek bizonyultak. (47)

Fázis II vizsgálat tárgyát képezte a Xeloda, Irinotecan, Oxaliplatin (COI) hármas kombináció. 38 bevont beteg mellett 63%-os választadási arány 8,5 hónap progressiomentes túlélés és 23,4 átlag túlélés volt bizonyítható. 8 betegnél májmetastasis műtéti eltávolítása vált lehetségessé. A szerzők a kezelés neoadjuvans alkalmazását javasolják. (48)

Arteria hepatica kanülön keresztüli kezelés

Évek óta visszatérő kérdés, az artéria hepatica kanülön keresztül történő locoregionális kezelés hatékonysága vastagbél-daganatok májmetastasisának kezelésében. A szerzők 10 randomizált vizsgálat metaanalízisét végezték el, 1277 beteg adatait értékelve. A vizsgálatokban az artéria hepatica kanülön keresztül alkalmazott 5-FU kezelés került összehasonlításra, szisztémás 5-Fu tartalmú kezeléssel. A szerzők a közlemények részletes értékelése alapján megállapítják, hogy napjainkban a korszerű gyógyszerekkel alkalmazott szisztémás kezelés mellett, az artéria hepatica kanülön keresztül alkalmazott 5-FU kezelésnek sem klinikai, sem klinikai vizsgálatokon belüli létjogosultsága nincsen (49). A szerzők közleményükben előrehaladott vastagbél-daganatos betegeknél alkalmazott szisztémás FOLFOX kezelés utáni progressio miatt bevezetett szisztémás Irinotecan, illetve artéria hepatica kanülön keresztül alkalmazott Floxuridin kezelést vizsgálták 39 betegnél. Részleges választ 44%-ban, az átlagos progresszióig eltelt idő 6,5 hónap. Az átlagos túlélés az artéria hepatica kanül bevezetésétől 20,1 hónap volt, a gyógyszeres kezelés megkezdésétől pedig 32 hónap volt.

A szerzők a szisztémás és artéria hepatica kanülön keresztül alkalmazott másodvonalbeli kombinált kezelést hatékonyak értékelték (50). Előrehaladott vastagbél-daganatos betegeknél szisztémás kemoterápiát követő progresszió miatt 44 betegnél havonta kétszer artéria hepatica kanülön keresztüli Oxaliplatin kezelést kombináltak szisztémás 5-FU kezeléssel. A választadás aránya 52%-os volt. A median progressziómentes túlélés 7 hónap, míg az átlagtúlélés 16 hónap volt. A szerzők többszörösen előkezelt szisztémás kezelést követően a locoregionális Oxaliplatin kombinált kezelést hatékonyak tartják. (51)

Mellékhatás

Korábbi megfigyelések felvetették annak lehetőségét, hogy EGFR ellenes kezelés esetén Se Magnézium veszteség következik be. A vizsgálat 98 betegnél az alkalmazott Cetuximab kezelés mellett a Se Magnézium szint mérésére irányult. A betegek 97%-ánál a kezelés mellett csökkent a Se Magnézium szint.

A kontroll karként alkalmazott kemoterápiás kezeléshez képest a csökkenés szignifikáns volt. A szerzők felhívják a figyelmet az EGFR terápia mellett a Se Magnézium szint monitorozásának szükségességére. (52) Az Oxaliplatin kezelés mellett észlelt neotoxicitás ismert mellékhatás. Amióta a FOLFOX kezelés az adjuvans terápia standardjává vált, különös hangsúlyt kap a neurotoxicitás hosszú távú értékelése. Az adjuvans NSABP C-07 vizsgálatban 2492 beteg került bevonásra FLOX kezelés céljából.

A megfigyelések szerint az Oxaliplatin karon vizsgált betegek 26%-a jelzett kéz-, illetve láb-fájdalmat, szemben az 5-FU karon használt 2,6%-kal. A mellékhatások az Oxaliplatin csoportban a betegek 68%-ánál már az első kezelés során jelentkeztek, és a betegek 10%-ánál a kezelés megkezdése után 2 évvel is megvoltak. (53) További vizsgálat során a szerzők 64 betegnél az Oxaliplatin beadásának időtartamát hasonlították össze a jelentkező neurotoxicitás mértékével. A betegek felénél 6 órás, míg a másik felénél 2 órás időtartammal került beadásra az Oxaliplatin. Az első csoportban a neurotoxicitás 21,8%-ban, míg a másikban 28,3%-ban jelentkezett. A szerzők a neurotoxicitás szempontjából az Oxaliplatin hosszabb időtartamú beadását javasolják. (54)

Microsatellita instabilitás prognosztikai szerepe

A szerzők vizsgálni kívánták a microsatellita instabil vastagbél-daganatok kezelésében a FOLFOX kezelés hatékonyságát. 40 beteg került a vizsgálatba bevonásra, 9 betegnél microsatellita instabilitást (MSI), míg 31 betegnél microsatellita stabilitást (MSS) igazoltak. A MSS csoportban 36% válaszadási arány, míg az MSI csoportban 22% válaszadási arány volt, mely nem bizonyult szignifikáns különbségnek.

A szerzők megállapítják, hogy sem a válaszadási arányban, sem az átlagos túlélésben FOLFOX kezelés hatására nincs különbség az MSI és az MSS csoport között. (55) Az MSI szerepe a vastagbél-daganat adjuvans kemoterápiájára adott válaszban jelenleg bizonytalan. Retrospektív vizsgálat során elemezték az 5-FU adjuvans kezelés, vagy sebészi kezelésen átesett vastagbél-daganatos betegek túlélési eredményét a microsatellita instabilitás tükrében. Az eredmények alapján nem sikerült prediktív összefüggést mutatni az MSI betegek javára kemoterápia alkalmazása esetén. (56) Retrospektív vizsgálat során 416 vastagbél-daganatos beteg microsatellita stabilitását értékelték a túlélés szempontjából. A betegek között 52 microsatellita instabil beteget (13%), 21 kismértékben microsatellita instabil beteget (5%), 343 microsatellita stabil beteget (82%) találtak. Az eredmények értékelése alapján a microsatellita status nem befolyásolja az átlag túlélést és nincs hatással az 5-FU kezelésre adott válaszra sem. (57)

Klinikai onkológiai vizsgálatok végpontjának meghatározása

A szerzők 39 randomizált kontrollált klinikai vizsgálat alapján kívánták meghatározni az előrehaladott metastaticus vastagbél-daganatos vizsgálatok optimális végpontját. Az első vonalas kezelések értékelésével a progressiomentes túlélés szoros összefüggést mutatott a vizsgálat végén észlelt átlag túléléssel.

Ez alapján a szerzők a progressiomentes túlélést tekintik az előrehaladott vastagbél-daganatos vizsgálatok végpontjának. (58) Hasonló vizsgálatot végeztek a szerzők további 10 klinikai vizsgálat adatainak áttekintése során. A vizsgálatok során összesen 4352 beteg adatait tekintették át. 6 hónapon belül a betegek 57%-a hunyt el, vagy progrediált. 12 hónapon belül a betegek 52%-a halt meg. Ez alapján a szerzők megállapítják, hogy a progressiomentes túlélés alapján az átlag túlélésre lehet következtetni. (59) Az adjuvans kezelést illetően is új végpontok meghatározása vált szükségessé, a gyorsan változó terápiás lehetőségek mellett. 18 fázis, 3 vizsgálat 20898 betegét elemezve megállapítást nyert, hogy a 2, illetve 3 éves betegségmentes túlélés az 5 éves átlag túlélés eredményeit követi. (60) Hasonló eredményre jutnak más szerzők is 52 adjuvans vizsgálat értékelése során. (61) Előrehaladott vastagbél-daganatoknál végzett klinikai vizsgálatok során fontos szempont a megfelelő stratifikációs paraméterek kiválasztása. 143 klinikai vizsgálat, 21214 betegének adatát áttekintve a szerzők megállapítják, hogy a kor, a nem, a klinikai állapot, az áttét localizációja, a primer daganat elhelyezkedése és az adjuvans kemoterápia alkalmazása gyakran kerültek stratifikálásra (99-63%), míg a laboratóriumi értékek, mint AP, LDH, fvs csak ritkábban került stratifikálásra (5-9%). Ezért a szerzők a klinikai vizsgálatok stratifikációjának egységesítését javasolják a jövőbeli metaanalízisek elvégzésének céljából. (62)

Vastag- és végbélrák szűrés

Az NCCN 2007-es vastagbél rák szűrésére vonatkozó ajánlása szerint a vastagbélrákra átlagos kockázatú az a személy aki: 50 évnél idősebb, a családi anamnézisben nem szerepel vastagbél rák, nem szenved FAP vagy HNPCC betegségen, nincs colitis ulcerosa, vagy Crohn betegsége, nincs az anamnézisében CRC ill. kimutatott adenomatosis polypusa. A CRC 70-75%-a átlagos kockázatú személyeknél alakul ki. Szűrővizsgálati módszerként 10 évenkénti colonoscopiás és évenkénti guaiac vagy immunkémiai székletvér vizsgálatot (FOBT) (1. kategória) javasolnak. Amennyiben sigmoidoscopiát (min. 60 cm hosszú) végeznek, akkor azt 5 évenként javasolt ismételni. Ha az endoscopos vizsgálat nem volt teljes értékű, vagy a vizsgált személy nem egyezik bele a colonoscopiába, akkor javasolt a kettős kontrasztos irrigoscopia, vagy inkább, a virtualis colonoscopia. A szűrés során kimutatott polypok colonoscopiával végzett eltávolítása a vastagbélrák mortalitását 45-79%-kal csökkenti.

Az Egyesült Államok Rákkutató Tudományos Szervezeteinek ajánlásban megállapítják, hogy a teljes vastagbéltre vonatkozó szűrés a colorectalis rákok incidenciáját 60-70%-kal csökkentheti, a daganat specifikus mortalitás csökkenése a 80%-t is elérheti. Habár kontrollált klinikai vizsgálati eredmények a colonoscopiás szűrésre vonatkoztatva nincsenek, azonban ez a legérzékenyebb módszer és a rosszindulatú vastagbél és adenomák 90%-t kimutatja. A nem invazív jellegű, idő és költséghatékonyabb virtualis colonoscopia szűrővizsgáló módszerként való alkalmasságának megítélésére jelenleg klinikai vizsgálat folyik (National CT Colography Trial). A székletvér kimutatásán kívül megemlíti a különböző DNS analízisek jelentőségét is. (63) A szerzők 59 vizsgálat eredményei alapján azt vizsgálták, hogy az átlagos rizikó csoportba tartozó személyeknél végzett FOBT vizsgálatoknál a guaiac vagy immunkémiai alapú székletvér vizsgálat érzékenyebb-e. 33 vizsgálat alkalmazta a guaiac FOBT-t, 35 immunokémiai FOBT-t és 1 esetben mindkettő módszert egymásután használták. A közölt eredmények szerint guaiac FOBT érzékenysége a malignus folyamatok tekintetében 6.2% (specifititás 98.0%) és 83.3% (specifititás 98.4%) között volt, míg a publikált immunkémia FOBT vizsgálatok szenzitivitása 5.4% (specifititás 98.5%) és 62.6% (specifititás 94.3%) közötti értékeket mutatott. A specifititás 65.0% (szenzitivitás 44.1%) és 99.0% (szenzitivitás 19.3%) között, illetve 89.4% (szenzitivitás 30.3%) és 98.5% (szenzitivitás 5.4%) tartományba esett, az előbbi értékek a guaiac, az utóbbiak az immunkémiai módszerek eredményei voltak. A guaiac, vagy immunkémiai vizsgálatok között viszont egyértelmű hatékonyságbeli különbség nincs. (64) A szerzők népesség alapú multicentrikus randomizált vizsgálatban 55 és 64 év közötti személyeknél mérték fel, hogy milyen arányban vesznek részt két éves okkult székletvér (FOBT), vagy egyszeri sigmoidoscopiás (FT), illetve colonoscopiás (OC) vizsgálatban. Emellett felmérték az egyes vizsgálatok érzékenységét a colorectalis elváltozások kimutatásában. A részvételi arány 32.3% (1965/6075), 32.3% (1944/6018) és 26.5% (1597/6021) volt a FOBT, FT és OC vizsgálatok ajánlásakor. A FOBT segítségével a résztvevők 0.1%-nál, FS esetén 0,6%-nál és OC-vel való szűrés során 4,5%-nál mutattak ki colorectalis carcinomát. A FOBT-vel klinikailag jelentős (10 mm-t elérő) adenoma a szűrésben résztvevők 1.1%-nál volt kimutatható, FS-sel 0.8%-nál és OC-vel 6.3%-nál. 1 előrehaladott malignus folyamat kimutatásához FOBT vizsgálat során 264 embert kellett visszahívni, FS szűrés esetén 60-at, míg OC alkalmazásakor mindössze 53-at. (65) A szerzők olyan kockázati index kialakítását tűzték ki célul, amelynek segítségével azonosítani lehet azon alacsony kockázatú betegeket, akiknél a colorectalis carcinoma szűrése colonoscopia (OC) helyett CT-colonográfiával (CTC) is elvégezhető. Korábban colonoscopiás szűrővizsgálatban részt vett, legalább 50 éves személyeknél végezték a vizsgálatot. Előzetesen az életkor, a nem, a családi anamnézis alapján rizikóindexet dolgoztak ki, és a résztvevőket ez alapján veszélyeztetett ill. kevésbé veszélyeztetett csoportba osztották. Három szűrési módszert végeztek: első csoportban mindenki szűrő colonoscopiás, a másodikban mindenki CT-colonográfiás, a harmadik csoportban a veszélyeztetettek colonoscopiás, a kevésbé veszélyeztetettek CT-colonográfiás, illetve szűrővizsgálatban vettek részt. Ha nem rizikócsoport szerint végezték a CTC-t, akkor ezzel a módszerrel csak a rosszindulatú daganatok 70%-t tudták kimutatni, ha a rizikócsoport szerint választottak a vizsgálatok közül, akkor a colorectalis rákok 94%-át kimutatták. A rizikócsoport szerinti szűréseknél a vizsgált személyek 2/3-ban colonoscopiás és 1/3-ban CT-colonográfiát alkalmaztak. (66) A CT colonográfia (CTC) költséghatékonyság-

gának elemzését végezték a szerzők, azzal a feltételezéssel, hogy 5 mm-es vagy nagyobb polyp észlelése esetén a betegnek polypectomia céljából hagyományos colonoscopián (OC) is át kell esnie. Az ajánlások szerint a 6 mm-t elérő polypusokat kell jelezni, így a felmérés az igen kicsiny eltéréseket ki nem mutató CTC veszélyeit, hasznosságát és költséghatékonyágát értékeli. Markov modell alkalmazásával egy 100 ezer fős 50 éves hipoteticus csoportot vizsgáltak. CTC (6 mm-es vagy határérték nélküli nagyságú kimutatott eltérés szerint), OC és flexibilis sigmoidoscoppal (FS) való vizsgálatokat feltételezve egy életév nyereség költségét számolták ki. Ezek 4361\$ (CTC 6 mm-es határértékkel), 7138\$ (CTC határérték nélkül), 7407\$ (OS), és 9180 \$ (FFS)-nak adódtak. Ha a 6 mm-es határértéknél kisebb elváltozásokat is számításba vették, a költség jelentősen nőtt, míg a colorectalis carcinoma valószínűsége csak 1,3%-kal csökkent. Az OC-vel összehasonlítva a 6 mm-es kimutathatósági határértéket figyelembe véve az invazív endoscopiás beavatkozások száma 77,6%-kal csökken, jelentősen csökkentve a komplikációk számát is (vérzés, perforáció) (67).

Irodalom:

1. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ.: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Quaasar Collaborative Group, Lancet 2007 Dec 15;370(9604):2020-9. Comment in: Lancet. 2007 Dec 15;370(9604):1980-1.
2. Wilson KS, Fitzgerald CA, Barnett JB, Gill S, Khoo KE.: Adjuvant therapy with raltitrexed in patients with colorectal cancer intolerant of 5-fluorouracil: British Columbia Cancer Agency experience. Cancer Invest. 2007 Dec;25(8):711-4.
3. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G.: Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4379-86. Comment in: J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4339-40.
4. André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, Achille E, Piedbois P, Toubiana-Mathieu N, Boutan-Laroze A, Flesch M, Lledo G, Raoul Y, Debrix I, Buyse M, de Gramont A.: Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3732-8.
5. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2198-204. Epub 2007 Apr 30. Comment in: J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2156-8.
6. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, Price T, Lim R, Van Cutsem E, Park YS, McKendrick J, Topham C, Soler-Gonzalez G, de Braud F, Hill M, Sirzén F, Haller DG.: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol. 2007 Jan 1;25(1):102-9.
7. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y.: Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. J Am Coll Surg. 2007 May;204(5):753-61; discussion 761-3. Epub 2007 Feb 23.
8. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M.: Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2007 Mar;14(3):1151-60. Epub 2006 Dec 31.

9. Min BS, Kim NK, Ahn JB, Roh JK, Kim KS, Choi JS, Cha SH, Kim H.: Cetuximab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan as a neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Onkologie*. 2007 Dec;30(12):637-43. Epub 2007 Nov 30.
10. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, Bralet MP, Bouchahda M, Machover D, Ducreux M, Castagne V, Azoulay D, Castaing D.: Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4593-602.
11. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, Delpero JR, Rivoire M, Quénet F, Portier G, Nordlinger B.: Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Sep 28 [Epub ahead of print]
12. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C.: Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer*. 2007 Oct 22; 97(8):1035-9. Epub 2007 Sep 25.
13. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliani F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G.: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(14):2037-45. Epub 2007 Sep 4.
14. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, Clary BM.: Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2008 Jan;206(1):96-106. Epub 2007 Sep 17.
15. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung KY, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny N, Blumgart LH, Saltz LB.: Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):759-65. Epub 2006 Nov 11.
16. Ceelen W, Boterberg T, Pattyn P, van Eijkeren M, Gillardin JM, Demetter P, Smeets P, Van Damme N, Monsaert E, Peeters M.: Neoadjuvant chemoradiation versus hyperfractionated accelerated radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):424-31. Epub 2006 Nov 10.
17. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA.: Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):860-8.
18. Craven I, Crellin A, Cooper R, Melcher A, Byrne P, Sebag-Montefiore D.: Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer*. 2007 Nov 19;97(10):1333-7. Epub 2007 Nov 6.
19. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoit T, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pockaj BA, Sticca RP, Alberts SR.: Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *Pitot HC 4th, Goldberg RM J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3469-74. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5339.
20. Pessino A, Artale S, Sciallero S, Guglielmi A, Fornarini G, Andreotti IC, Mammoliti S, Comandini D, Caprioni F, Bennicelli E, Andretta V, Siena S, Sobrero A.: First-line single-agent cetuximab in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2007 Dec 10 [Epub ahead of print]
21. E. Van Cutsem, G. Bodoky, J. Kyung Roh, G. Folprecht, Y.S. Park, J.L. Van Laethem, J.L. Raoul, F. Ciardiello, P. Lebrun, P. Rougier: CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 5 No 4, Page 235.

22. *Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, Van Laethem JL, Soulié P, Casado E, Verslype C, Valera JS, Tortora G, Ciardiello F, Kisker O, de Gramont A.*: Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5225-32.
23. *Zampino MG, Magni E, Massacesi C, Zaniboni A, Martignetti A, Zorzino L, Lorizzo K, Santoro L, Boselli S, de Braud F.*: First clinical experience of orally active epidermal growth factor receptor inhibitor combined with simplified FOLFOX6 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2007 Aug 15;110(4):752-8.
24. *Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, Comandini D, Bodoky G, Van Hazel G, Salek T, Wolf M, Devercelli G, Woolley M, Amado RG.*: Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer.* 2007 Dec 3;97(11):1469-74.
25. *Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, Neyns B, Kotasek D, Santoro A, Scheithauer W, Spadafora S, Amado RG, Hogan N, Peeters M.*: An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol.* 2008 Jan;19(1):92-8. Epub 2007 Sep 4.
26. *Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, Navale L, Amado RG, Meropol NJ.*: Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2007 Sep 1;110(5):980-8.
27. *Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG.*: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1658-64. Comment in: *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1639-41. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4691-2; author reply 4692.
28. *Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S, Hu E, Chan D, Malik I, Yang L, Amado RG, Hecht JR.*: Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2007 Mar;6(6):427-32.
29. *Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, Wong TW, Huang X, Takimoto CH, Godwin AK, Tan BR, Krishnamurthi SS, Burris HA 3rd, Poplin EA, Hidalgo M, Baselga J, Clark EA, Mauro DJ.*: Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3230-7.
30. *Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, Killian A, Sesboüé R, Tuech JJ, Queuniet AM, Paillot B, Sabourin JC, Michot F, Michel P, Frebourg T.*: Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer.* 2007 Apr 23;96(8):1166-9. Epub 2007 Mar 20.
31. *Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.*: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
32. *Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, Kalbakis K, Christophylakis C, Kalykaki A, Vamvakas L, Kotsakis A, Agelaki S, Diamandidou E, Touroutoglou N, Chatzidakis A, Georgoulas V, Mavroudis D, Souglakos J.*: Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer.* 2007 May 30;7:91.
33. *Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL, Belt RJ, Hurwitz HI, Eckhardt SG, Bergsland EK, Haller DG, Lockhart AC, Rocha Lima CM, Huang X, DePrimo SE, Chow-Maneval E, Chao RC, Lenz HJ.*: Phase II trial of sunitinib

in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4793-9.

34. Meyerhardt JA, Stuart K, Fuchs CS, Zhu AX, Earle CC, Bhargava P, Blaszkowsky L, Enzinger P, Mayer RJ, Battu S, Lawrence C, Ryan DP.: Phase II study of FOLFOX, bevacizumab and erlotinib as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2007 Jul;18(7):1185-9.
35. Gelibter AJ, Gamucci T, Pollera CF, Di Costanzo F, Nuzzo C, Gabriele A, Signorelli C, Gasperoni S, Ferraresi V, Giannarelli D, Cognetti F, Zeuli M.: A phase II trial of gefitinib in combination with capecitabine and oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2117-23.
36. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, Burzykowski T, Quinaux E, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, Tournigand C.: Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3224-9. Comment in: *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3191-3.
37. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ.: Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):143-52. Erratum in: *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):566. Comment in: *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):105-7.
38. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ.: Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):135-42. Comment in: *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):105-7.
39. Schmoll HJ, Sargent D.: Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):105-7. Erratum in: *Lancet*. 2008 Dec 22;370(9605):2102. Comment in: *Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1904-5; author reply 1905. Comment on: *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):135-42. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):143-52.
40. André T, Tournigand C, Mineur L, Fellague-Chebra R, Flesch M, Mabro M, Hebbar M, Postel Vinay S, Bidard FC, Louvet C, de Gramont A; GERCOR (French Oncology Research Group).: Phase II study of an optimized 5-fluorouracil-oxaliplatin strategy (OPTIMOX2) with celecoxib in metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Ann Oncol*. 2007 Jan;18(1):77-81. Epub 2006 Oct 9.
41. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest.: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670-6.
42. Bécouarn Y, Senesse P, Thézenas S, Boucher E, Adenis A, Cany L, Jacob JH, Cvitkovic F, Montoto-Grillot C, Ychou M; Digestive Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.: A randomized phase II trial evaluating safety and efficacy of an experimental chemotherapy regimen (irinotecan + oxaliplatin, IRINOX) and two standard arms (LV5 FU2 + irinotecan or LV5 FU2 + oxaliplatin) in first-line metastatic colorectal cancer: a study of the Digestive Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Ann Oncol*. 2007 Dec;18(12):2000-5. Epub 2007 Sep 4.
43. Maniadas N, Pallis A, Fragoulakis V, Prezerakos P, Georgoulas V.: of a multicentre, randomised, phase III trial comparing FOLFOXIRI with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer in Greece. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2251-7. The role of a drug holiday: revisited. Chu E. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 Jul;6(8):554-5.

44. *Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretzschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegeler W, Schmoll HJ; AIO Colorectal Study Group*: Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27): 4217-23. Epub 2007 Jun 4. Comment in: *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):5041-2; author reply 5042-3. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):5043-5; author reply 5045-6. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4165-7.
45. *Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E*: Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial*. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4224-30. Epub 2007 Jun 4. Comment in: *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):5043-5; author reply 5045-6. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4165-7.
46. *Souglakos J, Kalykaki A, Vamvakas L, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Vardakis N, Tzardi M, Kotsakis AP, Gioulbasanis J, Tsetis D, Sfakiotaki G, Chatzidaki D, Mavroudis D, Georgoulis V*: Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):305-10. Epub 2006 Nov 1.
47. *Patt YZ, Lee FC, Liebmann JE, Diamandidis D, Eckhardt SG, Javle M, Justice GR, Keiser W, Salvatore JR, Bexon A, Lin E*: Capecitabine plus 3-weekly irinotecan (XELIRI regimen) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: phase II trial results. *Am J Clin Oncol*. 2007 Aug;30(4):350-7.
48. *Bajetta E, Celio L, Ferrario E, Di Bartolomeo M, Denaro A, Dotti K, Mancin M, Bajetta R, Colombo A, Pusceddu S*: Capecitabine plus oxaliplatin and irinotecan regimen every other week: a phase I/II study in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2007 Nov;18(11):1810-6. Epub 2007 Sep 6.
49. *Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D*: Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5649-54.
50. *Gallagher DJ, Capanu M, Raggio G, Kemeny N*: Hepatic arterial infusion plus systemic irinotecan in patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer previously treated with systemic oxaliplatin: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2007 Dec;18(12):1995-9. Epub 2007 Oct 24.
51. *Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, Dromain C, Pocard M, Ducreux M*: Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):219-26. Epub 2007 Sep 26.
52. *Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, Van Cutsem E*: Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2007 May;8(5):387-94. Comment in: *Lancet Oncol*. 2007 May;8(5):366-7.
53. *Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand HS, Colangelo LH, Murphy K, Kuebler JP, Seay TE, Needles BM, Bearden JD 3rd, Colman LK, Lanier KS, Pajon ER Jr, Cella D, Smith RE, O'Connell MJ, Costantino JP, Wolmark N*: Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2205-11. Epub 2007 Apr 30. Comment in: *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2156-8.
54. *Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S, Sciandivasci A, Tassi R, Civitelli S, Tanzini G, Lorenzi M, Francini G*: Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Jan;61(1):105-11. Epub 2007 Apr 12.
55. *des Guetz G, Mariani P, Cucherousset J, Benamoun M, Lagorce C, Sastre X, Le Toumelin P, Uzzan B, Perret GY, Morere JF, Breau JL, Fagard R, Schischmanoff PO*: Microsatellite instability and sensitivity

- to FOLFOX treatment in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2715-9. Erratum in: *Anticancer Res.* 2007 Sep-Oct;27(5b):3667.
56. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, Allegra CJ.: Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. National Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):767-72. Epub 2007 Jan 16. Comment in: *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):754-6.
 57. Lamberti C, Lundin S, Bogdanow M, Pagenstecher C, Friedrichs N, Büttner R, Sauerbruch T.: Microsatellite instability did not predict individual survival of unselected patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Feb;22(2):145-52. Epub 2006 May 25.
 58. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL.: Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4562-8. Epub 2007 Sep 17.
 59. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, Elfring GL, Pignon JP, Piedbois P.: Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5218-24. Comment in: *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5153-4.
 60. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, Haller DG, Gray R, Benedetti J, Buyse M, Labianca R, Seitz JF, O'Callaghan CJ, Francini G, Grothey A, O'Connell M, Catalano PJ, Kerr D, Green E, Wieand HS, Goldberg RM, de Gramont A.: End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. ACCENT Group. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4569-74. Epub 2007 Sep 17.
 61. Punt CJ, Buyse M, Köhne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pählman L, Sobrero A, Douillard JY.: Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jul 4;99(13):998-1003. Epub 2007 Jun 27.
 62. Sorbye H, Köhne CH, Sargent DJ, Glimelius B.: Patient characteristics and stratification in medical treatment studies for metastatic colorectal cancer: a proposal for standardization of patient characteristic reporting and stratification. *Ann Oncol.* 2007 Oct;18(10):1666-72. Epub 2007 Jul 28.
 63. O'Dwyer P.J., Eckhardt S.G., Haller D.G, Tepper J., Ahnen D., Hamilton S., Benson, A. B.: Gastrointestinal Scientific Leadership Council of the Coalition of Cancer Cooperative Groups : Priorities in colorectal cancer research: recommendations from the Gastrointestinal Scientific Leadership Council of the Coalition of Cancer Cooperative Groups. *Journal of clinical oncology*, 25 (16), p.2313-2321, Jun 2007.
 64. Burch J.A., Soares-Weiser K., St John D.B., Duffy S., Smith S., Kleijnen J., Westwood M.: Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *Journal of medical screening*, 14 (3), p.132-137, Jan 2007.
 65. Segnan N., Senore C., Andreoni B., Azzoni A., Bisanti L., Cardelli A., Castiglione G.: SCORE3 Working Group-Italy: Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*, 132 (7), p.2304-2312, Jun 2007
 66. Lin O.S., Kozarek R.A., Schembre D. B., Ayub K., Gluck M., Cantone N., Soon M -S., Dominitz J. A.: Risk stratification for colon neoplasia: screening strategies using colonoscopy and computerized tomographic colonography. *Gastroenterology*, 131 (4), p.1011-1019, Oct 2006.
 67. Pickhardt P.J., Hassan C., Laghi A., Zullo. A., Kim D.H., Morini, S: Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: the impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer*, 109 (11), p.2213-2221, Jun 2007.



Használjon Xeloda®-t 5-FU helyett az alábbi javallatokban:

- Új, kibővített indikáció: "A Xeloda® a metasztatikus **colorectalis rák** kezelésére javasolt."
- "A Xeloda® III. stádiumú (Dukes szerinti C stádium) **vastagbélrákos** betegek adjuváns kezelésére javasolt"
- "A Xeloda® platina-alapú sémával kombinálva az előrehaladott **gyomorrák** elsővonalbeli kezelésére javasolt"
- Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus **emlőrák** kezelésére docetaxellel kombinálva, vagy monoterápiában

Kényelmes, szájon át szedhető, hatékony és jól tolerálható kezelés



A Xeloda® rövidített alkalmazási előírása

Hatóanyag: kapecitabin **Terápiás javallatok:** A Xeloda® III. stádiumú (Dukes szerinti C stádium) vastagbélrákos betegek műtét utáni adjuváns kezelésére javasolt. A Xeloda® a metasztatikus colorectalis rák kezelésére javasolt. A Xeloda® platina-alapú sémával kombinálva az előrehaladott gyomorrák elsővonalbeli kezelésére javasolt. A Xeloda® docetaxellel kombinálva lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javasolt eredménytelen citotoxikus kemoterápia után. Az előző terápiának tartalmaznia kell egy antraciklint. A Xeloda® javasolt mint monoterápia lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére sikertelen taxán és antraciklin tartalmú kemoterápia után, vagy olyan betegeken, akiknek további antraciklin terápia nem javallt. **Alkalmazás módja:** A Xeloda®-t csak olyan orvos rendelheti, aki megfelelő képzettséggel és gyakorlattal rendelkezik a daganatellenes szerek alkalmazásában. **Ajánlott adagolás:** Önmagában adva a Xeloda® szokásos kezdő adagja a vastagbélrák adjuváns kezelésére, a metasztatikus colorectalis rák, vagy lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére 1250 mg/m² naponta kétszer (reggel és este, ez 2500 mg/m² napi összedagot jelent) 14 napig, amit 7-napos szünet követ. A III. stádiumban lévő vastagbélrákos betegeket ajánlott összesen 6 hónapon keresztül adjuváns kezelésben részesíteni. Colorectalis rák és gyomorrák kombinációs kezelése esetén a Xeloda® kezdő adagját vagy 800-1000 mg/m²-re kell csökkenteni, ha 14 napig naponta kétszer adják, utána 7 napos szünet, vagy 625 mg/m²-re kell csökkenteni, ha naponta kétszer, folyamatosan adják. Biológiai terápiák bevonása a kombinációs kezelésbe nem befolyásolja a Xeloda® kezdő dózisát. Metasztatikus emlőrák kezelésében a Xeloda® javasolt kezdő adagja docetaxellel kombinálva 1250 mg/m² naponta kétszer 14 napig, amit 7-napos szünet követ. **Ellenjavallatok:** Fluoropyrimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben; a készítmény hatóanyagával, valamint fluorouracillal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység; ismert dihidropyrimidin-dehidrogenáz (DPD) hiány; terhesség és szoptatás; súlyos leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia; súlyos májkárosodás; súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance 30 ml/min alatt); sorivudinnal vagy kémiai analógjaival, pl. brivudinallal történő kezelés. Amennyiben a kombinációs

kezelési sémákban szereplő bármely gyógyszerrel szemben ellenjavallat áll fenn, az érintett gyógyszer nem alkalmazható.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások (nagyon gyakori, $\geq 10\%$): Monoterápia: anorexia, hasmenés, hányás, hányinger, stomatitis, hasi fájdalom, palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, fáradtság, asthenia. Xeloda® és ciszplatin kombináció (a monoterápia során észlelteken kívül): Neutropenia, leukopenia, anaemia. Xeloda® és docetaxel kombináció (a monoterápia során észlelteken kívül): neutropeniás láz (3.-4. fokozat), étvágycsökkenés, ízlelési zavar, paresthesia, fokozott könnyezés, alsó végtagi oedema, torokfájás, székrekedés, dyspepsia, alopecia, köröm elváltozás, myalgia, arthralgia, pyrexia, gyengeség. Xeloda® kombináció epirubicinnel és oxaliplatinnal (a monoterápia során észlelteken kívül): leukopenia, neutropenia, letargia. Xeloda® kombináció epirubicinnel és ciszplattinnal (a monoterápia során észlelteken kívül): leukopenia, neutropenia, anaemia, letargia, thromboembolia.

Felhasználhatósági időtartam: 3 év **Különleges tárolási előírások:** Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. **Kiadhatóság:** Szakorvosi / kórházi diagnózist követően, folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény.

TB támogatás: Colorectalis rák és metasztatikus emlőrák kezelése az E. Alapból a 959 A-L HBCs-k szerint finanszírozott*. A Xeloda®-t tartalmazó protokollok számai: 7019, 7140**. **Fogyasztói ár:** Xeloda® 150mg filmtabletta (60x):15578.-Ft, Xeloda® 500mg filmtabletta (120x): 96204.-Ft

Forgalomba hozatali engedély száma: Xeloda® 150 mg filmtabletta: EU/1/00/163/001, Xeloda® 500 mg filmtabletta: EU/1/00/163/002

* Egészségügyi Közlöny, LVII. évf., 8. szám, 2007. március 30. 8003/2007. EüM tájékoztató **Daganatellenes Terápiák Kézikönyvének módosítása <http://www.gyogyinfok.hu/magyar/fekvo.html#kod>

Kérjük olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását! (EMA, 2008. január 31.) A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu>) található.

További információ: Roche (Magyarország) Kft., 2040 Budaörs, Edison u. 1., Tel: 23-446-800, Fax: 23-446-860, E-mail: info@roche.hu, www.roche.hu

Az angiogenezis gátlás

az életet jelenti

Gátolt érképzés

Hosszabb túlélés

INDIKÁCIÓBŐVÜLÉS!

OXALIPLATIN ALAPÚ KEMOTERÁPIÁVAL IS
KOMBINÁLHATÓ COLORECTALIS RÁK KEZELÉSÉBEN

PFS (hónap) – NO16966 vizsgálat^{1,2}

Avastin® + XELOX/FOLFOX (on treatment[†]; n=699)

10,4

HR=0,63
P<0,0001

Placebo + XELOX/FOLFOX (n=701)

7,9

[†]Progresszióig adott Avastin®, másodlagos végpont

- Az Avastin® az egyetlen biológiai terápia, amely meghosszabbítja a túlélést valamennyi jelentős kemoterápiás rezsimmel kombinálva¹⁻⁴
- Az Avastin® következetes PFS növekedést biztosít
- Az Avastin® biztonságos alkalmazása több mint 200 000 betegen nyert tapasztalatra alapozható

Referenciák: 1. Avastin Summary of Product Characteristics. 2. Saltz LB et al. J Clin Oncol. In press. 3. Hurwitz H et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342. 4. Kabbinnavar FF et al. J Clin Oncol. 2005;23:3706-3712.

AVASTIN®
bevacizumab
Turn down angiogenesis

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz-Rövidített alkalmazási előírás
Hatóanyag: bevacizumab **Terápiás javallatok:** Az Avastin (bevacizumab) metasztatikus vastagbél- vagy végbélnádorban betegek kezelésére javasolt, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva. Az Avastin paklitaxellel kombinálva javallt a metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére. Az Avastin platina-alapú kemoterápiához hozzáadva, inoperábilis előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt a hisztológiailag túlnyomóan laphám-sejtes daganatok kivételével. Az Avastin interferon alfa-2a-val kombinálva az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt. **Adagolás és alkalmazás módja:** Az Avastin-t a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni. A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig folytatni. Metasztatikus vastagbél- vagy végbélnádorban: Az Avastin javasolt adagja 5 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, illetve 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Az adagot mellékhatások jelentkezése miatt nem ajánlott csökkenteni. Amennyiben indokolt, a kezelést véglegesen be kell fejezni, vagy átmenetileg fel kell függeszteni. Metasztatikus emlőrákban: Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Nem-kissejtes tüdőrákban: Az Avastin platina-alapú kemoterápia kiegészítéseként legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül alkalmazandó, amit a betegség progressziójáig Avastin-monoterápia követ. Az Avastin javasolt adagja 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Az előnyös klinikai hatás mind a 7,5 mg/ttkg mind a 15 mg/ttkg adagolás mellett bizonyított a nem kissejtes tüdőrákban

szenvedő betegeknek. Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma: Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg, 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A kínai hőrség ovárium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység. Terhesség. Az Avastin ellenjavallt kezeletlen központi idegrendszeri metasztázisok esetén. **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatások lehetnek: hipertenzió, fáradtság vagy asthenia, hasmenés és hasi fájdalom. A legsúlyosabb mellékhatások lehetnek: gastrointestinalis perforáció, vérzés, beleértve a tüdővérzést/haemoptysist is, mely gyakrabban fordul elő nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknek, artériás thromboembolia. **Kiadhatóság:** Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszerek (I). **TB támogatás:** Az E. Alapból a 959 A-L HBCs-k szerinti finanszírozott.* A bevacizumabot tartalmazó protokollok számai: 7268: Bevacizumab+FOLFIRI; 7269: Bevacizumab monoterápia; 7270: Bevacizumab+DeGramont.** **Fogyasztói ára:** 96.810 Ft/1x4 ml; 360.152Ft/1x16 ml/*** EU tkv-i száma: EU/1/04/300/001(1x4ml); EU/1/04/300/002 (1x16ml) *Egységügyi Közlöny LV.Évfolyam 22.szám, 2005. december 30. ** Daganatellenes Terápiák Kézikönyvének módosítása: www.gyogyinfok.hu/magyar/kekfo.html#kemo ***Egységbiztosítási Közlöny V. Évfolyam 12.szám, 2005. december 30. **Kérjük tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást (2008.02.26.) a gyógyszer alkalmazása előtt!**