

# A colorectalis carcinoma irinotecan kezelésének legújabb eredményei

## (irodalmi összefoglaló)

Láng István, Hitre Erika

Országos Onkológiai Intézet „B” Belgyógyászati Onkológiai Osztály, Budapest

A 2003-as ASCO Kongresszuson bemutatott új eredmények további fontos adatokkal bővítették az irinotecan CRC-ban való sikeres alkalmazhatóságára vonatkozó eddigi ismereteket: Az irinotecan - hasonlóan az oxaliplatinhoz - 5-FUFA-val kombinációban adott „neoadjuváns” kezelésként alkalmas az eredetileg irresecabilis, csak máj- vagy tüdőáttétes CRC-s betegek egy részének műthetővé tételére, és ezek egy részének a tartós túlélés reményét jelenti. Az irinotecan tartós infúziós 5-FU kombinációval a IV. stádiumú CRC ma ismert leghatásosabb palliatív szekvenciális polikemoterápiájának elengedhetetlenül fontos alkotóeleme. A FOLFIRI kombináció szekvenciálisan a FOLFOX kombináció előtt vagy után adva ma a polikemoterápiával elérhető leghosszabb összesített progressziómentes- és teljes túlélést biztosítja a távoli áttétes CRC-s betegek számára. Mindezidáig a FOLFIRI az egyetlen polikemoterápiás kombináció, amellyel palliatív kezelésként a IV. stádiumú CRC-s betegek teljes túlélése (OS) szignifikánsan meghosszabbítható. A palliatív kemoterápiával elérhető leghosszabb túlélés biztosításához mind a három kemoterápiás alapgyógyszer (5-FU, irinotecan, oxaliplatin) szekvenciális alkalmazása szükséges. A francia GERCOR csoport CIFUFA, oxaliplatin és irinotecan kombinációk szekvenciális alkalmazásával IV. stádiumú CRC-ban 26 hónapos medián túlélést ért el. Az eddigi nagy III. fázisú, 5-FU-t irinotecant és oxaliplatint alkalmazó klinikai vizsgálatok közös elemzése alapján úgy tűnik, hogy minél több beteg részesül mind a három hatásos alapgyógyszerrel végzett kemoterápiában, annál hosszabb az elérhető teljes túlélés. Idős betegekben az irinotecan hatásossága és toxicitása nem tér el számottevően a fiatalabb betegcsoportokban tapasztaltaktól. Ezért az irinotecan kezelés megfelelő óvatossággal adva idős CRC-s betegeknek is ajánlható. A korszerű biológiai terápiás szerek fokozzák az első vonalbeli Campto kezelés hatékonyságát (bevacizumab), illetve helyreállítják a Campto-rezisztens betegek irinotecan-érzékenységét (cetuximab) IV. stádiumú CRC-ban. Előrehaladott CRC-ban az irinotecan jól kombinálható orális capecitabinnal. *Magyar Onkológia 48:281-288, 2004*

New results presented at ASCO Conference in 2003 added further important data to our knowledge on successful use of irinotecan in colorectal cancer (CRC). Irinotecan – just like oxaliplatin – given as neoadjuvant therapy with 5-FU – folinic acid (FUFA) can render originally unresectable liver or lung metastases of CRC resectable, giving the hope of long-term survival for a proportion of patients. Irinotecan combined with 5-FU is an essential part of the most successful palliative sequential chemotherapy of stage IV CRC. Sequential FOLFIRI before or after FOLFOX combination ensures the longest possible progression-free and overall survival for metastatic CRC patients in the palliative setting. In order to achieve the longest survival time, sequential use of both 5-FU, irinotecan and oxaliplatin is necessary. The French GERCOR Group achieved 26 months median overall survival with the sequential use of continuous infusional FUFA, oxaliplatin and irinotecan combinations in stage IV CRC. The analysis of large phase III trials using 5-FU, irinotecan and oxaliplatin revealed that the higher proportion of patients was treated with all three drugs, the longer overall survival was achieved. If applied with caution, toxicity and efficacy of irinotecan in elderly patients is not significantly different from that seen in younger population. The anti-VEGF bevacizumab increases the efficacy of first-line irinotecan therapy, while the addition of cetuximab restores irinotecan sensitivity in second line treatment of stage IV CRC. The combination of irinotecan with oral capecitabine is safe and effective in advanced CRC. *Láng I, Hitre E Novel data on the irinotecan treatment of colorectal cancer. Hungarian Oncology 48:281-288, 2004*



Közlésre érkezett: 2004. május 25.  
Elfogadva: 2004. november 30.

Levelezési cím: Dr. Láng István, Országos Onkológiai Intézet „B” Belgyógyászati Onkológiai Osztály,  
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel.: 1-224-8763, fax: 1-224-8744, e-mail: lang@oncol.hu

## Bevezetés

A vastag- és végbélrák (CRC) ma is az egészségügy egyik legsúlyosabb megoldatlan problémája. Az összes diagnosztizált daganat közül a harmadik helyen áll, és a második leggyakoribb daganatos halálok. Az Egyesült Államokban 2003-ban közel 147 000 új beteget kórisméztek és 57 000 haláleset fordult elő CRC miatt. Magyarországon előfordulása kiemelkedően gyakori, 2001-ben 8142 új esetet észleltek és 4852-en haltak meg CRC-ban. Bár végleges gyógyulási esélyt csak a gyökeres műtét jelenthet, a belgyógyászati-onkológiai kezelés egyre fontosabb mind a kuratív, mind a palliatív terápiában. A legutóbbi időkig a belgyógyászati-onkológiai kezelést szinte kizárólag a kemoterápia jelentette. Legújabban ehhez kombinációként biológiai terápia is csatlakozhat. A következőkben a CRC kezelésében rendelkezésre álló egyik leghatékonyabb kemoterápiás szerrel, az irinotecannal (Campto) kapcsolatos újdonságokat mutatjuk be az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) 2003-as chicagói kongresszusán elhangzottak alapján. Kiemeljük a belgyógyászati onkológia új ígéretes területén, a biológiai terápiában közölt legújabb eredményeket is, melyeket a Campto kezeléssel kombináltan ismertettek, és a 2003-as ASCO Kongresszus legjelentősebb újdonságát szolgáltatták.

## Irrinotecan a távoli áttétes CRC kezelésében

*A „neoadjuváns” irinotecan kezelés szerepe az irresecabilis IV. stádiumú CRC műthetővé tételében és postmetastasectomiás „adjuváns” kezelésében*

Az összes CRC-s beteg mintegy 25%-ában már a kórismézéskor távoli áttétek mutathatók ki, és a korai stádiumban észlelt betegek felében is a betegség később előrehaladottá válik, távoli áttéteket ad. IV. stádiumú CRC-ban jelenleg a tartós túlélés egyetlen esélyét a kuratív műtét, azaz az összes áttét (és ha van, a primer tumor) gyökeres eltávolítása jelenti. Mivel ez csak a távoli áttétes betegek 10-15%-ában lehetséges, a többiek hosszútávú túlélésének egyetlen esélyét az jelentheti, ha az irresecabilis áttét(ek) „neoadjuváns” gyógyszeres kezeléssel műthetővé tehető(k). A másodlagos metastasectomizán átesett betegek túlélési esélye nem különbözik a primer metastasectomiával kezeltékétől (4, 12). Eddig két korszerű gyógyszer, az oxaliplatin és az irinotecan 5-fluorouracil (5-FU) folinsavas (FA) kombinációjával sikerült irresecabilis áttétes betegeket műthetővé tenni. „Neoadjuváns” tartós infúziós 5-FU-FA-oxaliplatin (FOLFOX) kezeléssel műthetővé tett májjáttétes betegekről először Bismuth és mtsai (4,12) számoltak be 1996-ban retrospektív analízis alapján. 434 csak májjáttétes CRC-s betegük közül 330 volt eredetileg inoperábilis. Ezek kronomodulált 5-FU-FA-oxaliplatin kezelést kaptak, és így 53 vált közülük műthetővé. 46 betegnél (14%) sikerült R0 resectiót végezni.

A műthetővé tett betegek 5 éves túlélése 40% volt.

Alberts és mtsai (2) II. fázisú prospektív vizsgálatban FOLFOX kezeléssel 50%-os objektív válaszarány (OR) mellett a csak májjáttétes CRC-s betegek 29%-ánál tudtak R0 resectiót végezni.

A 2003-as ASCO Kongresszuson Bismuth munkacsoportja ugyancsak retrospektív analízis alapján 124, 5-FU-FA + oxaliplatin vagy irinotecan „neoadjuváns” kezelést követően műthetővé tett, csak májjáttétes CRC-s beteg egy- és három éves posztoperatív túlélését értékelte aszerint, hogy a „neoadjuváns” kombinált kemoterápiára hogyan reagáltak (1). Az operált betegek három éves túlélése a „neoadjuváns” kemoterápiára jelentős tumorregressziót mutatók között 58%, a stabilizálódott betegek között 45%, míg a progrediálók között 0% volt, aláhúzva a „neoadjuváns” irinotecan-FUFA vagy oxaliplatin-FUFA kezelés jelentőségét a műthetővé tett betegek túlélésében.

Egy francia multicentrikus retrospektív tanulmány az 1998-2002 között operált 46, távoli áttétes CRC-s beteg adatait elemezte a „neoadjuváns” irinotecan-FUFA kombináció hatékonysága szempontjából (7). A betegek medián 9 ciklus irinotecan-FUFA „neoadjuváns” kemoterápiában részesültek. 63%-uknál részleges, 15%-uknál minimális tumorregressziót sikerült elérni. 22 beteg a metastasectomiát követően még „adjuváns”-an is kapott medián 6 ciklus irinotecan-FUFA kemoterápiát. 33 betegnél lehetett R0 resectiót végezni. Ezek kétéves túlélése 64%, medián teljes túlélése 35,2 hónap volt.

Egy cseh munkacsoport (26) 109, csak májjáttétes CRC-s beteg adatainak retrospektív elemzésével megállapította, hogy a „neoadjuváns” irinotecan kezelés szignifikánsan meghosszabbította a betegek medián túlélését (40 versus 15 hónap). Azoknak a betegeiknek, akik arteria hepaticába adott „neoadjuváns” infúziós (HAI) irinotecan kezelést kaptak, a medián teljes túlélése 42 hónap volt.

A 2003-ban kivonatosan publikált ASCO közlemények mellett egy teljes egészében közzétett német multicentrikus tanulmány is bizonyította retrospektív analízissel, hogy az irinotecan-bolus FUFA (IFL, Saltz protokoll) szerint végzett kombinált irinotecan kezelés alkalmas a májjáttétes CRC-s betegek egy részének műthetővé tételére (28). A betegség klinikai stabilizációját 75%-ban érték el (CR 10, PR 25, OR 35, SD 40%), és egy esetben patológiai teljes remissziót (pCR) is észleltek.

A fenti biztató retrospektív adatok alapján több munkacsoport II. fázisú prospektív vizsgálatban tanulmányozta a „neoadjuváns” irinotecan kombinációk szerepét CRC-s betegek májjáttéteinek műthetővé tételében.

Slater és mtsai (38) irinotecan + folyamatos infúziós 5-FU kombinációt alkalmaztak 2 hetes ciklusokban 32 májjáttétes CRC-s betegben. 34%-uknál sikerült jelentős tumorregressziót követően resectiót végezni. Ezek átlagos túlélése 38,6 hónap volt (szemben a nem operált betegek 22,4 hónapos túlélésével). 2 hónapos követéskor a

nem műthető betegek közül már egy sem élt, a műthetővé tett betegek közül viszont 51 hónapos követéskor még 62% életben volt.

Ho és mtsai (18) 46 májjáttétes CRC-s beteget kezeltek „neoadjuváns” irinotecan-de Gramont FUFA kombinációval. A 2003-as ASCO Kongresszusig 28 beteg adatait értékelve medián 8 ciklus kombinált Campto „neoadjuváns” kemoterápiát követően egy éves medián követéskor a betegek 11%-a vált műthetővé. Az objektív válaszarány (OR) 55,5% volt. A műthetővé tett betegek a közlés idején recidíva mentesek voltak.

Egy olasz munkacsoport (32) 32 inoperábilis májjáttétes CRC-s beteget kezelte „neoadjuváns” Campto- de Gramont CIFUFA kombinációval. A betegek 25%-ának a májjáttétei radikálisan reseccálhatóvá váltak. További 6%-uknál a sebészi resectiót az áttétek nagy erekhez való közelsége miatt radiofrekvenciás thermoablatióval (RFA) kellett kombinálni. Az objektív válaszarány 40%, a betegségstabilizáció 28% volt. A 31% radikális metastasectomiában/RFA-ban részesült beteg több mint 2/3-a a közlés idejéig nem recidivált.

Piedbois (31) 31 inoperábilis májjáttétes CRC-s beteget részesített kombinált szisztémás (Campto-de Gramont CIFUFA) és arteria hepaticába adott infúziós (HAI: Pirarubicin = THP-Adriamycin) „neoadjuváns” kemoterápiában. 71%-os klinikai betegségstabilizáció mellett (PR 48%, SD 23%) a betegek 35%-a vált műthetővé. A medián progressziómentes túlélés 8,6 hónap, a medián teljes túlélés 21,7 hónap volt.

Az eddig áttekintett, nagyrészt absztrakt formájában közölt 4 retrospektív és 4 prospektív vizsgálat alapján egyértelmű, hogy az irinotecan 5-FU-val és FA-val kombinált „neoadjuváns” kezelés formájában alkalmas az eredetileg irresecabilis májjáttétes CRC-s betegek egy részének műthetővé tételére, és a sikeresen operált betegek egy része számára a tartós túlélés reményét jelenti. Eddigi ismereteink szerint hasonló képességgel csak az oxaliplatin rendelkezik (2, 4, 12). További kérdés, hogy a sikeres R0 metastasectomia (vagy RFA) után szükséges-e postmetastasectomiás „adjuváns” kemoterápia. Ezzel a kérdéssel három 2003-as ASCO absztrakt foglalkozik.

A New York-i Sloan-Kettering Rákközpont munkacsoportja (21) I. fázisú vizsgálatban tanulmányozta a HAI-FUDR (floxuridin) lokoregionális terápia mellett szisztémásan adott Campto kezelés májmetastasectomia utáni „adjuváns” alkalmazhatóságát. A toxicitási adatokat figyelembe véve további vizsgálatokra a kéthetenkénti 200 mg/m<sup>2</sup> irinotecan adagot ajánlják. 40 hónapos medián követéskor a fenti adaggal kezelt betegek két éves túlélése a májjáttétek resectiója után 90%-os, a tünetmentes túlélés 70% volt.

Billingsley és mtsai (3) 25 májmetastasectomián átesett CRC-s beteget kezeltek 6 ciklus irinotecan monoterápiával háromhetente 250-350 mg/m<sup>2</sup> adagban. Az egyéves relapsusmentes túlélés 68%, a másfél éves kiújulásmentes túlélés 39% volt. A jó tolerálhatóság alapján a postmetastasectomiás „adjuváns” irinotecan monoterápiát további, III. fázisú klinikai vizsgálatra ajánlják.

White és mtsai (41) II. fázisú vizsgálatban 20 májjáttétes CRC-s beteg percutan radiofrekvenciás teljes áttétablatióját követően 6 ciklus irinotecan-FUFA postablatiós „adjuváns” kemoterápia hatékonyságát vizsgálták. Az első részeredmények alapján az átlagos túlélés 21,4 hónap. 10,3 hónapos medián követéskor a kezelt betegek 70%-a volt életben, 60%-uk tünetmentesen.

A postmetastasectomiás/postRFA-s „adjuváns” irinotecan kezelés tényleges klinikai hasznosságát további randomizált vizsgálatok tisztázzák.

#### *Irinotecan a IV. stádiumú CRC palliatív szekvenciális kezelésében*

Az előrehaladott CRC kezelésében több évtizedes szünet után két új, a korábbi 5-FU-alapú kemoterápiánál lényegesen hatékonyabb gyógyszer került bevezetésre, az irinotecan és az oxaliplatin. Amint azt az előző alfejezetben bemutattuk, mindkettő alkalmasnak bizonyult az irresecabilis máj- (vagy tüdő-) áttétek műthetővé tételére. A betegek jelentős részénél azonban az előrehaladott távoli áttétek operábilissá tételére nincs esély, így a palliatív szekvenciális kemoterápia célja a lehető leghosszabb teljes- (OS) és tünetmentes (DFS) túlélés elérése minél jobb életminőség mellett. Az oxaliplatin három európai III. fázisú klinikai vizsgálatban első választásként a tumorválaszt az 5-FUFA-hoz képest jelentősen növelte (51 versus 22, 53 versus 16, illetve 48 versus 23%), a progressziómentes túlélést szignifikánsan meghosszabbította (9,0 versus 6,2, 8,7 versus 6,1, illetve 7,9 versus 5,3 hónap), azonban a teljes túlélést nem növelte szignifikáns mértékben (9, 13, 17). Az irinotecan egy-egy amerikai és európai III. fázisú vizsgálatban első választásként mind a tumorválaszt (39 versus 21% és 41 versus 23%), mind a teljes túlélést (14,8 versus 12,6 hónap, Saltz-féle bolus IFL protokoll, illetve 17,4 versus 14,1 hónap, de Gramont vagy AIO Campto kombináció, Douillard-protokoll) szignifikánsan növelte (10, 36). Goldberg vizsgálata (16) első vonalbeli kezelésként a tartós infúziós FUFA-oxaliplatin FOLFOX kombinációt eredményesebbnek találta a bolus FUFA-irinotecan (IFL, Saltz-protokoll) kombinációjánál. A két vizsgálati csoport közti lényeges különbség nemcsak az alkalmazott korszerű kemoterápiás szerben (irinotecan versus oxaliplatin), hanem a kombinációt adó FUFA adagolási módjában (bolus versus tartós infúzió) is megmutatkozott.

Tournigand vizsgálatában (39) a de Gramont-féle CIFUFA kezelést kombinálták irinotecannal vagy oxaliplatinnal (FOLFIRI és FOLFOX), és ezek kétféle szekvenciális alkalmazását (FOLFIRI → FOLFOX vagy FOLFOX → FOLFIRI) hasonlították össze. Első választásként a két kombináció közel azonos mértékű tumorregressziót eredményezett (56 versus 54%), és az első vonalbeli kezeléstől számított medián progresszióig eltelt időben sem volt szignifikáns különbség (8,5 versus 8,1 hónap). Második vonalbeli kezelésként a FOLFOX a FOLFIRI után hatékonyabb volt, mint

fordítva (15 versus 4% objektív válasz). A kemoterápia kezdetétől a második vonalbeli kezelés utáni medián progresszióig eltelt idő a FOLFIRI → FOLFOX szekvenciával 14,4 hónap, a FOLFOX → FOLFIRI sorrenddel pedig 11,5 hónap volt. A teljes medián túlélésben viszont nem mutatkozott szignifikáns különbség (20,4 versus 21,5 hónap).

E fontosabb előzmények ismeretében a következőkben áttekintjük, milyen újdonságokat hozott a 2003-as ASCO Kongresszus a IV. stádiumú CRC palliatív szekvenciális irinotecan kezelését illetően.

Az EORTC Gastrointestinalis Munkacsoportja III. fázisú klinikai vizsgálatának első eredményeit mutatta be, melyben a hetenkénti CIFUFA (AIO protokoll) kezeléshez adott irinotecan első vonalbeli hatékonyságát vizsgálták (22). A medián progresszióig eltelt időt az irinotecan-CIFUFA

kombináció szignifikánsan meghosszabbította (6,4-ről 8,5 hónapra), és a medián túlélést is növelte (16,9-ről 20,1 hónapra, a szignifikanciaszámítást a vizsgálat végleges értékelésekor fogják elvégezni). Az eddigi eredmények alapján tehát az AIO protokoll szerinti CIFUFA-Campto kombináció a IV. stádiumú CRC kezelésében - hasonlóan a FOLFIRI vagy FOLFOX sémákhoz - 20 hónap körüli medián túlélést eredményezett (1. táblázat).

Salgado és mtsai (34) multicentrikus spanyol nem-randomizált szekvenciális FOLFOX-FOLFIRI kemoterápiás vizsgálat első eredményeit ismertették IV. stádiumú CRC-ban. Az első 113 beteg adatai alapján a klinikai kép stabilizációjában és a medián progresszióig eltelt időben nem volt számottevő különbség a két kombináció között. A FOLFIRI első vonalbeli alkalmazásával 50%-ban, a FOLFOX első vonalbeli alkalmazásával pedig 67%-ban észleltek tumorregressziót (2. táblázat).

Egy görög munkacsoport (23) hetente bolusban adagolt 5-FU-FA irinotecannal (70 mg/m<sup>2</sup>) vagy oxaliplatinnal (45 mg/m<sup>2</sup>) való kombinációját hasonlította össze II. fázisú vizsgálatban előrehaladott CRC első vonalbeli kezelésében 306 beteg. Az IFL és OFL bolus kezelések hatékonysága között sem a tumorválasz-arányban, sem a progresszióig eltelt időben, sem a teljes túlélésben nem találtak szignifikáns különbséget (3. táblázat). Ellentétben tehát Goldberg vizsgálatával (16), ahol az oxaliplatint tartós infúziós FUFA-val kombinálva (FOLFOX) eredményesebbnek találták, mint az irinotecan bolus FUFA-val kombinálva (IFL Saltz-protokoll), ebben a vizsgálatban, ahol azonos módon kombinálták a két korszerű gyógyszert bolus FUFA-val, az oxaliplatin-bolus FUFA (OFL) és irinotecan-bolus FUFA (IFL) kombinációk azonos hatékonyságúnak bizonyultak. A mellékhatásprofilban egyetlen lényeges különbség adódott, neurotoxicitást kizárólag az oxaliplatin kombinációval észleltek.

A G.O.N.O. olasz munkacsoport az áttétes CRC kezelésében eddig leghatékonyabbnak bizonyult három gyógyszer (5-FU, irinotecan, oxaliplatin) kombinációját (FOLFOXIRI) hasonlította össze III. fázisú vizsgálatban a referenciaként használt FOLFIRI kombinációval IV. stádiumú CRC első vonalbeli kezelésében (11). Egyelőre csak a toxicitási adatok állnak rendelkezésre. A hármas kombináció gyakrabban okozott neutropeniát (46 versus 17%), egyebekben lényeges különbséget nem találtak.

Rangos nemzetközi munkacsoport (27) 602, III. fázisú Campto klinikai vizsgálatban részt vett előrehaladott CRC-s beteg adatainak elemzésével megállapította, hogy az irinotecan is tartalmazó kezelés mind a progressziómentes túlélés, mind a teljes túlélés szempontjából a kedvezőbb prognózisra utaló független prediktív faktornak tekinthető.

Lal és mtsai (22) III. fázisú randomizált vizsgálatban tanulmányozták, hogy van-e különbség a 8 ciklusban adott, vagy az ezen túlmenően progresszióig adott irinotecan monoterápia hatékonysága között IV. stádiumú CRC második vonalbeli kezelésekként. Sem az egyéves túlélésben, sem az életminőségben nem találtak szignifikáns eltérést.

#### 1. táblázat.

Irinotecan kombinációk a IV. stádiumú CRC első vonalbeli kezelésében. III. fázisú klinikai vizsgálatok

| Kezelés                          | Betegszám | OR (%)   | PFS (hónap) | OS (hónap)   | Közlés              |
|----------------------------------|-----------|----------|-------------|--------------|---------------------|
| de Gramont/AIO FUFA + irinotecan | 387       | 23<br>41 | 4,4<br>6,7  | 14,1<br>17,4 | Douillard 2000 (10) |
| bolus FUFA (Saltz) + irinotecan  | 440       | 21<br>39 | 4,3<br>7,0  | 12,6<br>14,8 | Saltz 2000 (36)     |
| AIO FUFA + irinotecan            | 430       | 32<br>54 | 6,4<br>8,5  | 16,9<br>20,1 | Köhne 2003 (22)     |

#### 2. táblázat. FOLFOX-FOLFIRI szekvenciális kezelés IV. stádiumú CRC-ban (34). Első vonalbeli kezelés + crossover

|                      | FOLFIRI (→ FOLFOX) | FOLFOX (→ FOLFIRI) |
|----------------------|--------------------|--------------------|
| Betegszám            | 70                 | 43                 |
| OR (%)               | 50                 | 67                 |
| SD (%)               | 30                 | 14                 |
| OR+SD (%)            | 80                 | 81                 |
| mTTP (hónap)         | 9                  | 8                  |
| neutropenia (%)      | 11                 | 22                 |
| neutropeniás láz (%) | 3                  | 0                  |
| hasmenés (%)         | 5                  | 2                  |
| neurotoxicitás (%)   | 1                  | 8                  |

#### 3. táblázat. Oxaliplatin-bolus 5-FU-LV (OFL) és irinotecan-bolus 5-FU-LV (IFL) kezelés összehasonlítása előrehaladott CRC-ban (23)

|                       | Bolus OFL | Bolus IFL |
|-----------------------|-----------|-----------|
| Betegszám             | 148       | 147       |
| OR(%)                 | 32        | 33        |
| MTTP (hónap)          | 7,6       | 8,9       |
| MOS (hónap)           | 17,4      | 17,6      |
| hasmenés (%)          | 9,7       | 12,5      |
| Neutropenia (%)       | 4,8       | 8,3       |
| Lázás neutropenia (%) | 1,4       | 1,4       |
| Neurotoxicitás (%)    | 5,5       | 0         |

Mindezidáig a FOLFIRI az egyetlen polikemoterápiás kombináció, amellyel palliatív kezelésként a IV. stádiumú CRC-s betegek teljes túlélése (OS) szignifikánsan meghosszabbítható. A palliatív kemoterápiával elérhető leghosszabb túlélés biztosításához mind a három kemoterápiás alapgyógyszer (5-FU, irinotecan, oxaliplatin) szekvenciális alkalmazása szükséges (25). A francia GERCOR csoport CIFUFA, oxaliplatin és irinotecan kombinációk szekvenciális alkalmazásában IV. stádiumú CRC-ban 26 hónapos medián túlélést ért el. Az eddigi nagy III. fázisú, 5-FU-t irinotecan és oxaliplatin alkalmazó klinikai vizsgálatok közös elemzése alapján úgy tűnik, hogy minél több beteg részesül mind a három hatásos alapgyógyszerrel végzett kemoterápiában, annál hosszabb az elérhető teljes túlélés (4. táblázat) (19).

#### *Irinotecan az idős CRC-s betegek palliatív kezelésében*

Az idős CRC-s betegek kezelése külön problémát jelent, mert általában nem kapják meg a megfelelő dózis(intenzitás)ú terápiát. Noha az újonnan felismert CRC-s betegek 40–50%-a 70 év feletti, a klinikai vizsgálatokban kevesebb, mint 20%-ban vannak reprezentálva, így kevés a kezelésükre vonatkozó tudományos megalapozott adat. A 2003-as ASCO Kongresszuson egy-egy neves francia és spanyol munkacsoport számolt be idős betegek irinotecan kezelésével szerzett kedvező tapasztalatairól.

Rougier és mtsai (33) megállapították, hogy sem az objektív tumorválasz-arányban (31,5 versus 35,8%), sem a medián progressziómentes túlélésben (4,2 versus 6,7 hónap), sem a medián teljes túlélésben (16,8 versus 18,2 hónap) nincs szignifikáns különbség az irinotecan-CIFUFA kezelésben részesített 65 évnél fiatalabb és ennél idősebb betegek között. A mellékhatások közül egyedül a lázas neutropenia fordult elő szignifikánsan gyakrabban az idősek körében.

Egy spanyol munkacsoport (37) kilencven 72 évnél idősebb áttétes CRC-s beteget kezelt első vonalbeli irinotecan-CIFUFA kombinációval. Parciális remissziót 31,8%-ban, betegségstabilizációt 45,4%-ban sikerült elérniük, a medián progressziómentes túlélés 7,4 hónap volt. A kezelés hatékonysága tehát megegyezett a fiatalabb korosztályokban elérhető szokásos eredményekkel. 3/4 fokozatú súlyos neutropeniát 19%-ban, hasmenést 10%-ban észleltek. Mindezek alapján megállapították, hogy az irinotecan-CIFUFA 48 órás infúziós kombináció hatásos és biztonságos kezelés idős CRC-s betegek számára is.

#### **Új ígéretes irinotecan kombinációk. Irinotecan kombinációk biológiai terápiával**

##### *Irinotecan-anti-EGFR kombináció*

A cetuximab (Erbix) az epidermális növekedési faktorreceptora (EGFR) elleni monoklonális antitest. Cunningham és mtsai (8) 329, irinotecan te-

rápia alatt vagy három hónapon belül azt követően progrediált metastaticus CRC-s betegben tanulmányozták a monoterápiaként vagy irinotecan kombinációban adott cetuximab hatását a tumorválaszra, a progresszióig eltelt időre és a túlélésre. A cetuximab telítő adagja iv. 400 mg/m<sup>2</sup>, fenntartó adagja heti egyszeri 250 mg/m<sup>2</sup> volt.

A vizsgálatba csak EGFR-pozitív CRC-s betegeket választottak be. Több mint 60%-uk korábban irinotecanon kívül oxaliplatint is kapott. Ebben a rendkívül súlyos állapotú, kemoterápiával jelentős mértékben előkezelt beteganyagban (a betegek mintegy 40%-a már a harmadik vonalbeli kemoterápián is túl volt!) cetuximab monoterápiával 11%, Campto-cetuximab kombinációval 23% részleges remissziót, 32 illetve 55%-os klinikai betegségstabilizációt (PR+SD) és 1,5 illetve 4,1 hónapos progresszióig eltelt időt (TTP) sikerült elérni 6,9, illetve 8,6 hónapos medián teljes túlélés mellett (5. táblázat). 3/4-es fokozatú hasmenés monoterápiával 1,7%-ban, kombinált kezeléssel 21,2%-ban fordult elő.

A jellegzetes akneiform bőrtotoxicitás megléte és fokozata nagymértékben összefüggött a kezelés hatékonyságával. Az EGFR-expresszió mértéke és a cetuximab sikeressége között – ellentét-

#### *4. táblázat.*

*A teljes túlélés (OS) összefüggése mindhárom citotoxikus gyógyszer (5-FU, irinotecan, oxaliplatin) alkalmazásával IV. stádiumú CRC palliatív kezelésében (19, 25)*

| Vizsgálat       | Kombináció                                | Mindhárom gyógyszerrel kezelt betegek (%) | mOS hónap            |
|-----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
| Saltz (36)      | IFL                                       | 5                                         | 14,8                 |
| Douillard (10)  | irinotecan+ infúziós 5-FU-FA              | 10–15                                     | 17,4                 |
| De Gramont (9)  | FOLFOX-4                                  | 25–30                                     | 16,2                 |
| Giacchetti (13) | oxaliplatin+ infúziós 5-FU-FA             | 60–65                                     | 19,4                 |
| Grothey (17)    | 5-FU-FA<br>5-FU-FA-oxaliplatin            | 31<br>67,5                                | 16,1<br>19,7         |
| Goldberg (16)   | IFL<br>irinotecan-oxaliplatin<br>FOLFOX-4 | 17<br>45<br>52                            | 14,1<br>16,51<br>8,6 |
| Tournigand (39) | FOLFOX/FOLFIRI                            | 62                                        | 21,5                 |
| Köhne (22)      | irinotecan-AIO                            | 54                                        | 20,1                 |

#### *5. táblázat. IV. stádiumú, irinotecan-rezisztens CRC-s betegek cetuximab terápiája (8)*

|                      | cetuximab-irinotecan kombináció | cetuximab monoterápia |
|----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Betegszám            | 218                             | 111                   |
| PR (%)               | 22,9                            | 10,8                  |
| PR+SD (%)            | 55,5                            | 32,4                  |
| mTTP (hónap)         | 4,1                             | 1,5                   |
| mOS (hónap)          | 8,6                             | 6,9                   |
| Gr. 3/4 hasmenés (%) | 21,2                            | 1,7                   |
| Gr. 3/4 akne (%)     | 9,4                             | 5,2                   |

ben a HER-2-expresszióval emlőrákban – nem találtak összefüggést. Mindezek alapján a cetuximab a rendkívül előrehaladott, kemoterápia-rezisztens CRC egyik legígéretesebb bioterápiás lehetősége, különösen irinotecannal kombinálva.

Ugyancsak biztató eredményekről számoltak be Van Laethem és mtsai (40) 23 betegen végzett II. fázisú vizsgálatuk alapján. Ők is hasonló adagban kombinálták a cetuximabot FOLFIRI kezeléssel. Részleges remissziót 67%-ban, betegségstabilizációt 22%-ban észleltek a szokásos akne-szerű bőrtotoxicitás mellett.

A New York-i Memorial Sloan-Kettering Rákközpont és a houstoni MD Anderson Rákközpont munkacsoportjai az eddigi II. fázisú cetuximab klinikai vizsgálatok együttes elemzése alapján szoros korrelációt találtak az akne-szerű bőrtoxicitás és az Erbitux kezelés hatékonysága között, többek között CRC-ban is (35).

#### *Irinotecan-anti-VEGF kombináció*

A bevacizumab (Avastin) a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) elleni rekombináns humanizált monoklonális antitest. Hurwitz és mtsai (20) első vonalbeli kezelésként tanulmányozták a bevacizumab (5 mg/kg kéthetente) bolus IFL kemoterápiához való hozzáadásának a hatását placebo kontrolllos III. fázisú vizsgálatban több mint 800 metastaticus CRC-s betegen. A bevacizumab-bolus FUFA irinotecan kombináció szignifikánsan fokozta a tumorregressziós arányt, meghosszabbította a medián progresszómentes túlélést, a tumorválasz időtartamát és a medián túlélést (6. táblázat). A mellékhatások közül a thromboemboliás szövődmények és a hipertensio emelhető ki. Utóbbi rutin antihypertensív kezeléssel uralható volt. Hasonló eredményekről számoltak be Giantonio és mtsai (14) 92 előrehaladott CRC-s beteg első vonalbeli bevacizumab-irinotecan kezelése kapcsán II. fázisú vizsgálatban. E két vizsgálat alapján megállapítható, hogy a bevacizumab hozzáadása fokozza a bolus 5-FU-leucovorin irinotecan (IFL) kemoterápia hatékonyságát IV. stádiumú CRC első vonalbeli kezelésében.

#### *Irinotecan-capecitabine (Xeloda) kombinációk*

Az orális capecitabine kezelés helyettesítheti a tartós infúziós 5-FU ( $\pm$  FA) kezelést CRC-ban. A

2003-as ASCO Kongresszuson több munkacsoport ismertette első vonalbeli CAPIRI kombinációval végzett II. fázisú vizsgálati tapasztalatait előrehaladott CRC-ban (5-6, 15, 29-30).

Mind az öt vizsgálat hatásosnak és kevésbé toxikusnak találta a CAPIRI kombinációt előrehaladott CRC-s betegek első vonalbeli kemoterápiájaként. Az irinotecan hetenkénti és háromhetenkénti adagolásban is kipróbálták a kombinációkban. Heti adagként 60–100 mg/m<sup>2</sup>, háromhetenkénti adagként 225–240 mg/m<sup>2</sup> irinotecan alkalmaztak.

A Xelodát napi 2x1000 mg/m<sup>2</sup> adagban a 2-15. napig adták háromhetes ciklusokban. A CAPIRI kombinációval 33–55%-os objektív tumorválaszt sikerült elérni 7,2–9,9 hónapos medián progresszióig eltelt idő mellett. A várható szokásos mellékhatások (hasmenés, neutropenia, kéz-lábszindróma stb.) elfogadható mértékűek voltak. A fenti vizsgálatok alapján a CAPIRI kombináció kedvező hatású és jól tolerálható az áttétes CRC-s betegek első vonalbeli kezelésében,

#### *Irinotecan a CRC adjuváns kezelésében*

Ychou és mtsai (42) III. stádiumú (Dukes C) CRC-s betegekben vizsgálták az irinotecan de Gramont CIFUFA kezeléshez való hozzáadásának a hatását. A 2003-as ASCO Kongresszusig csak a toxicitási adatokat tudták értékelni. Ezek nem tértek el a IV. stádiumú betegek kezelése során szokásosan észleltektől.

Jelenleg legalább öt nagy adjuváns III. fázisú irinotecan vizsgálat (CALGB C89803, AERO 98, QUASAR II, ACCORD 2, PETACC-3) van folyamatban világszerte, több mint 8000 CRC-s beteg részvételével. Ezek alapján néhány éven belül eldönthető lesz az irinotecan szerepe a CRC adjuváns kezelésében.

#### *Rövidítések*

CRC: colorectalis carcinoma; 5-FU: 5-fluorouracil; FA: folinsav; CIFUFA: continuous infúziós FUFA; FOLFOX: 5-FUFA-oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FUFA-irinotecan; FOLFOXIRI: 5-FUFA-oxaliplatin-irinotecan; IFL: irinotecan-bolus FUFA; OFL: oxaliplatin-bolus FUFA; RO resectio: sem makroszkópos, sem mikroszkópos residuum nincs a tumor eltávolítása után; PR: parciális remisszió; CR: teljes remisszió; pCR: patológiai teljes remisszió; OR: objektív tumorválasz (CR+PR); SD: betegségstabilizáció; mTTP: medián progresszióig eltelt idő; mPFS: medián progressziómentes túlélés; mOS: medián teljes túlélés; AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; EGFR: epidermális növekedési faktor-receptor; VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor; ASCO: Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság; EORTC: Európai Rákkutató- és Terápiás Szervezet; HAI: arteria hepatica-infúzió; RFA: radiofrekvenciás ablatio; FUDR: floxuridin; DFS: betegségmentes túlélés; CAPIRI: cabecitabin-irinotecan

6. táblázat.  
Metastasisos CRC-s betegek első vonalbeli kombinált bevacizumab-irinotecan-bolus 5-FU-LV (IFL) kezelése (III. fázisú klinikai vizsgálat) (20)

|                                | IFL-placebo | IFL-bevacizumab |
|--------------------------------|-------------|-----------------|
| betegszám                      | 412         | 403             |
| OR (%)                         | 35          | 45              |
| A tumorválasz tartama (hónap)  | 7,1         | 10,4            |
| mPFS (hónap)                   | 6,24        | 10,6            |
| MOS (hónap)                    | 15,6        | 20,3            |
| súlyos vérzés (%)              | 2,5         | 3,1             |
| thromboemboliás szövődmény (%) | 16,1        | 19,3            |

## Irodalom

- Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of preoperative chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:296, abstr. 1188, 2003
- Alberts SR, Horváth W, Donahue JH, et al. Oxaliplatin (OXAL), 5-fluorouracil (5-FU), and leucovorin (CF) for patients (Pts) with liver only metastases (Mets) from colorectal cancer (CRC): a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 129a, 200
- Billingsley KG, Gallinger S, Berry S, et al. A multicenter phase II. Study of adjuvant irinotecan following resection of colorectal hepatic metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:363, 2003
- Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 24:509-520, 1996
- Bollina R, Beretta G, Toniolo D, et al. Capecitabine (C) and irinotecan (I) (CAPIRI): a good combination in elderly patients (PTS) with advanced colorectal cancer (ACRC) as first line chemotherapy (CT). Preliminary results of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 332, 2003
- Borner MM, Dietrich D, Popescu R, et al. A randomized phase II trial of capecitabine (CAP) and two different schedules of irinotecan (IRI) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:266, 2003
- Clavero-Fabri M-C, Mitry E, Chidiac J, et al. Results of surgery for liver metastases (LM) after neoadjuvant chemotherapy (CT) with irinotecan + infusional fluorouracil/leucovorin (IRI-FU/LV) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 340, 2003
- Cunningham D, Hublet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 252, 2003
- de Gramont A, Foger A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-2947, 2000
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000
- Falcone A, Masi G, Brunetti I, et al. FOLFOXIRI vs FOLFIRI as first line treatment in metastatic colorectal cancer (MCRC) patients: Preliminary safety result of a randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Nord Ovest G.O.N.O.). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 346, 2003
- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10:663-669, 1999
- Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-147, 2000
- Giantonio BJ, Levy D, O'Dwyer PJ, et al. Bevacizumab (anti-VEGF) plus IFL (irinotecan, fluorouracil, leucovorin) as front-line therapy for advanced colorectal cancer (ADVCR): Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study E2200. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 255, 2003
- Gold PJ, Godfrey T, Dhami M, et al. Capecitabine and irinotecan as 1st line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: phase II study preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 288, 2003
- Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ, et al. N9741: Oxaliplatin (oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 128a, abstr.511, 2002
- Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:129a, 2002
- Ho WM, Mok TS, Ma BB, et al. Liver resection after irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5FU) and folinic acid (FA) for patients (PTS) with unresectable liver metastases (METS) from colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:312, 2003
- Hobday TJ, Goldberg RM. Perspectives on the role of sequential or combination chemotherapy for first-line and salvage therapy of advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2:161-169, 2002
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright I, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: abstr.3646, 2003
- Jarnagin WR, Gonen M, Blumgart L, et al. Completed phase I trial of hepatic arterial infusion with floxuridine and dexamethasone in combination with systemic irinotecan after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:267, 2003
- Kohne C-H, Van Cutsem E, Wils JA, et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI Group Study 40986. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 254, 2003
- Kolofonos H, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Randomized phase II study of CPT-1 plus leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU) versus oxaliplatin (OXA) plus LV and 5-FU as first line treatment in advanced colorectal carcinoma (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:268, 2003
- Lai KR, Norman AR, Ross PJ, et al. A phase III, randomized, multicentre, trial of irinotecan until disease progression (PD) versus 8 cycles, in advanced colorectal cancer (CRC) resistant to fluoropyrimidines. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 254, 2003
- Maindrault F, Louvet C, Andre T, et al. Time to disease control (TDC) to evaluate the impact on survival of three chemotherapy lines in metastatic colorectal cancer (MRC) based on 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan (GERCOR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:146a, 2001
- Melichar Z, Boboril J, Cerman K, et al. Survival of patients with colorectal cancer metastatic to the liver treated by regional chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:310, 2003
- Mitry E, Douillard J-Y, Van Cutsem E, et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer (ACC). An individual data analysis of 602 patients included in CPT-11 phase III trials (V302 and V303). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 295, 2003
- Moehler M, Hoffmann T, Zanke C, et al. Safety and efficacy of outpatient treatment with CPT-11 plus bolus folinic acid/5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Anti-Cancer Drugs* 14:79-85, 2003
- Munoz A, Salut A, Escudero P, et al. Irinotecan (CPT-11) and capecitabine (C) as first line treatment of locally advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 317, 2003
- Patt YZ, Lin E, Leibmann J, et al. Capecitabine plus irinotecan for chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): US multicenter phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 281, 2003
- Piedbois PP. Intravenous CPT-11/5-FU/LV and hepatic artery infusion Pirarubicin in non operable liver metastases from colorectal cancer. A study of the A.E.R.O. Group. *Ann Oncol* 13 (Suppl 5):80, 2002

32. Pozzo C, Cassano A, Giulianti F, et al. Neoadjuvant treatment of metastatic liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil (5-FU) plus folinic acid (L-FA) in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 13 (Suppl 5):81, 2002
33. Rougier P, Mitry E, Cunningham D, et al. Is age a prognostic factor of toxicity and efficacy in patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (MCRC) receiving irinotecan in combination with 5-FU/folinic acid (FA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 267, 2003
34. Salgado M, Grande C, Ramos M, et al. A multicenter prospective non-randomized trial of irinotecan (IRI), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) versus oxaliplatin (OXA), 5-FU and LV, in Patients (PTS) with untreated metastatic colorectal carcinoma (MCRC): Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:354, abstr.1421, 2003
35. Saltz L, Kies M, Abbruzzese JL, et al. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 204, 2003
36. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 343:905-914, 2000
37. Sastre J, Marcuello E, Massuti B, et al. CPT-11 + 48h 5-FU continuous infusion (CI) as first line chemotherapy for elderly patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (MCRC). Preliminary results of a Spanish Digestive (TTD) Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 331, 2003
38. Slater R, Radstone D, Matthews L, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases after downstaging with irinotecan improves survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 320, 2003
39. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCRC): final results of a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 124a, 2001
40. Van Laethem J-L, Raoul J-L, Mitry E, et al. Cetuximab (C225) in combination with bi weekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR), preliminary safety and efficacy results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:264, 2003
41. White TJ, Cast J, Breen D, et al. Phase II trial of CPT-11/5FU/FA chemotherapy following radiofrequency ablation for patients with low volume inoperable colorectal liver metastases with the intent to achieve total gross disease ablation - A preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:348, 2003
42. Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, et al. LV5FU2 + CPT-11 versus LV5FU2 alone in adjuvant colon cancer: interim safety results of the phase III randomized FNCLCC ACCORD02/FFCD9802 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 295, 2003