

# Az angiogenezis gátlásának szerepe a vastagbél- és végbélrák kezelésében

Bodoky György

Fővárosi Szent László és Szent István Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

A szolid daganatok korszerű kezelésében napjainkban a molekuláris célzott terápia játszik meghatározó szerepet. Ezek közül a vastagbél-daganat rutin kezelésében a monoklonális antitestek kerültek bevezetésre. Az alábbiakban az angiogenezis gátlásával ható bevacizumab hatásmechanizmusát, terápiában betöltött szerepét és kezelési eredményességét kívánjuk áttekinteni. *Magyar Onkológia 51:139-144, 2007*

In our time, molecular targeted therapy plays a key role in the modern therapy of solid tumors. Of these modalities, in colorectal cancer monoclonal antibodies are introduced in routine use. In our article we provide an overview of the mechanism of action, place in treatment and efficacy of bevacizumab, an angiogenic inhibitor. *Bodoky G. Role of angiogenesis inhibitors in the treatment of colorectal cancer. Hungarian Oncology 51:139-144, 2007*



## Bevezető

Az angiogenezis központi szerepet játszik a legtöbb szolid és hematológiai daganat patogenezisében, növekedésében és progressziójában egyaránt. Az első irodalmi adatok J. Folkman nevéhez fűződnek, aki feltételezte, hogy a daganatok növekedéséhez saját vérellátásra van szükség, ezért különböző növekedési faktorok termelésével a környező ereket arra bírják, hogy új erek képződésével a tumorprogresszióhoz szükséges fokozott oxigén- és tápanyagigényt biztosítsák (8). A daganatok gyors exponenciális növekedése 1-2 mm nagyság felett – az oxigén elégtelen diffúziós kapacitásából következően – új erek nélkül megáll, melyet jól mutat az a megfigyelés, hogy a legközelebbi kapilláristól mért távolság függvényében meredeken csökken a daganatsejtek proliferációs indexe. Azt az átkapcsolási folyamatot, amikor a daganat a diffúziós táplálásról áttér az éreredetű formára „angiogén switch”-nek nevezzük. Hasonló folyamat zajlik le a mikrometasztázisok növekedése során is (7), melyet szekunder angiogenezisnek hívunk (1. ábra). Az angiogenezis hátterében az áll, hogy felborul a fiziológiai egyensúly a proangiogén faktorok javára a folyamatosan megtalálható, angiogenezist gátló tényezők ellenében. A legfontosabb proan-

giogén faktor a VEGF (vaszkuláris endotheliális növekedési faktor), mely erősen mitogén hatással van a vaszkuláris endotheliumra, ezen kívül fokozza az endothelsejtek migrációját. A VEGF ugyancsak elengedhetetlen tényező az újonnan képződött endothelsejtek fennmaradásához is.

## Az angiogenezisgátló kezelés ésszerűsége

Az angiogenezisgátló kezelés két évtizeddel a kezdeti tanulmányokat követően, a 90-es évek végén került be az orvosi köztudatba. Számtalan potenciális angiogenezist gátló célpontot ismerünk a folyamatban, mégis ezek közül a VEGF-ellenes kezelés jelentette az első gyógyszeres lehetőséget. A VEGF az összes proangiogén faktor közül a legszorosabb összefüggést mutatja a tumorprogresszióval és a metasztázisképződéssel. A VEGF-expresszió fokozott a legtöbb daganattípusban, emellett szoros korrelációt mutat a beteg prognózisával. Kutatási eredmények azt mutatják, hogy a daganat fejlődésének korai szakaszában jobban függ a VEGF molekulától, mint a későbbi progresszió során, ezért feltételezések szerint, ha korábban sikerül gátolnunk a VEGF-indukálta folyamatot, a VEGF-ellenes kezelés jobb eredményt adhat.

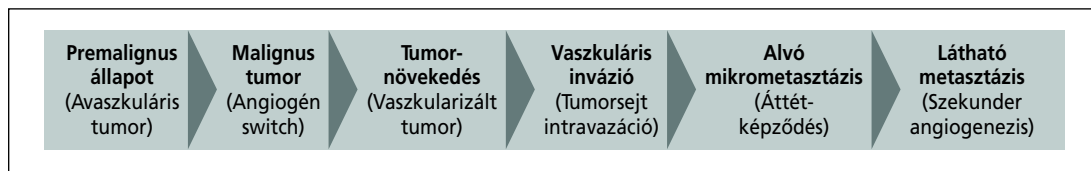
A VEGF-ellenes stratégia több módon fejti ki hatását. Az egyik lehetséges út a VEGF ligand gátlása. Lehetséges monoklonális ellenanyagokkal semlegesíteni magát a molekulát, vagy oldékony VEGF-receptor (VEGFR) segítségével ún. VEGF-csapidát alkalmazni. A másik lehetséges út a VEGFR gátlása. Ebben az esetben VEGFR-ellenes ellenanyag alkalmazható, vagy az endothelsejten

Közlésre érkezett: 2007. június 12.  
Elfogadva: 2007. június 25.

Levelezési cím: Dr. Bodoky György,  
Fővárosi Szent László és Szent István Kórház, Onkológia,  
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1., Telefon: 1-455-8273,  
Fax: 355-8107, e-mail: bodokygy@hungarnet.hu

## 1. ábra.

Az angiogenezis szerepe a daganatos progresszióban. Az angiogén „switch” során a VEGF-expresszió hatására az avaszkuláris, alvó tumorból vaszkularizált daganat fejlődik. Az új véredek képződése elengedhetetlen a daganat növekedéséhez, illetve a tumorsejtek intravazációja révén a mikrometasztázisok kialakulásához. Ugyanez az angiogén „switch” játszódik le később a metasztázisok fejlődése során (szekunder angiogenezis)



belül alkalmazott kis molekulású VEGFR-gátló használható.

A humanizált, rekombináns technológiával előállított monoklonális ellenanyag, a bevacizumab jelenleg a legelterjedtebben használt angiogenezisgátló szer a világon. A folyamat legfontosabb molekuláris mozgató elemét, a VEGF-A molekulát gátolja azáltal, hogy specifikusan kötődik hozzá, ezzel megakadályozza a VEGF-receptorhoz (VEGFR-1 és VEGFR-2) kötődését (6). A VEGF-csapsda esetén a VEGFR-1 és VEGFR-2 gátlásán kívül PlGF- és VEGF-B-gátlás is van (5). A kismolekulású VEGFR-gátlók közül a PTK/ZK-nak a VEGFR-1 és VEGFR-2 gátlása mellett PDGFR- és c-kit-gátló hatása is van (4), míg a sunitinib a VEGFR-2 mellett a PDGFR és c-kit gátlását okozza (15).

Az angiogenezis gátlása során egy olyan növekedési faktort gátolunk, melynek egészséges emberben csupán korlátozott a szerepe. Ennek köszönhető, hogy e kezelés mellett a kemoterápiás kezeléseknél ritkábban kell súlyos mellékhatásokkal számolnunk. A másik nagy előny, hogy mivel a gyógyszer elsődleges célpontja a genetikailag viszonylag stabil endothelsejt, a gyógyszerrezisztencia sem olyan lényeges probléma, mint a kemoterápia alkalmazása során. A VEGF-gátlás következménye három kedvező érhatással írható le: egyrészt a VEGF hatása nélkül a daganatos erek elkezdnek regrediálni, másrészt a fennmaradó erek elvesztik daganatos jellegzetességeiket, azaz normalizálódnak, érstruktúrájuk megváltozik, permeabilitásuk csökken, harmadrészt pedig az új véredek képződése leáll (1. táblázat). A daganat növekedése ennek következtében lelassul, a funkcionális és strukturális érnormálizációs mechanizmusok hatására az egyidejűleg adott kemoterápiás szerek tumorba jutása megnő, ezáltal terápiás szinergizmus érhető el. Így a hatások összegeződnek, a klinikai eredmények javulnak (12). Irodalmi adatok szerint az angiogenezisgátló kezelés progresszió előtti megszakítása ese-

tén gyors érújdonképződés indulhat meg a regrediált erek hátrahagyott bazális membránváza mentén (1).

### Prediktív faktorok keresése

Korai klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az angiogenezisgátló kezelés hatására a tumorban csökken a vaszkuláris denzitás és az interstitialis nyomás egyaránt. Kezdetben ezt találták, hogy a keringő endothelsejtek száma jó köztes végpont lehet a kezelés hatásának lemérésére. Ugyanakkor a további, nagy betegszámú vizsgálatok mindezt nem erősítették meg, s így nem ismerünk olyan prediktív faktort, amivel előre meg tudnánk jósolni a hatást. Több tanulmány foglalkozott azzal, hogy a kiindulási szérumban VEGF-szint befolyásolja-e az angiogenezisgátló kezelés hatékonyságát, melyek azt mutatják, hogy a VEGF-pozitív és a VEGF-negatív betegeknek egyaránt előnyük származik a kezeléssel. Ez nem is olyan meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy a szérumban VEGF-szintje nem pontosan jelzi a keringésben lévő valós VEGF-szintet. Ennek az az oka, hogy a VEGF a plazmából gyorsan a vérlemezkékbe kerül át és így szállítódik a vérben.

### Klinikai vizsgálatok

A vastagbél-daganat kezelésében jelenleg a legszélesebb körben alkalmazott angiogenezisgátló kezelés a bevacizumab (Avastin®).

Kabbinavar és mtsai (14) klinikai vizsgálatában került sor a metasztatikus vastagbél- és végbélrákos betegek optimális bevacizumab kezelési dózisának meghatározására.

A gyógyszer törzskönyvezését alátámasztó, első III. fázisú vizsgálat Hurwitz és mtsai (11) nevéhez fűződik, akik elsőként igazolták, hogy a metasztatikus vastagbél- és végbélrákos betegekben az elsővonalban adott IFL (bolus 5-FU/LV + irinotecan) kombináció bevacizumab alkalmazásával szignifikánsan javította a kezelési eredményességet. Azért választották kontroll karként az IFL kemoterápiás kombinációt, mert ez volt az USA-ban az elsővonalbeli standard kezelés vastagbél- és végbélrák kezelésében. A tanulmányban (n=923) biztonságossági okokból eredetileg három kezelési kárt terveztek. A betegek egyik része önmagában IFL-kezelést, a másik részük IFL+bevacizumab, a harmadik csoport pedig 5-FU/LV+bevacizumab-kezelést kapott. Az utóbbi kezelési kárt csupán biztonságossági megfontolásból indították. Mivel az IFL+ bevacizumab ágon nem tapasztaltak semmilyen új típusú toxicitást, az interim analízist követően az 5-FU/LV+bevacizumab kezelési ágat leállították és a későbbiekben a betegbeválasztás már 1:1 arány-

## 1. táblázat.

A VEGF-gátló kezelés hatása és terápiás következménye

VEGF-gátlás hatásai	Terápiás következmény
<b>Korai hatások</b>	
Meglévő daganatos érrendszer regressziója	Direkt és gyors hatások segítenek a tumorválasztási ráta jelentős növekedésében
A fennmaradó erek normalizálása	Elősegíti az egyidejűleg adott kemoterápiás szer daganatba jutását, ezzel maximalizálhatóak a klinikai eredmények
<b>Tartós hatások</b>	
Érújdonképződés gátlása	Túlélés növekedése és a progresszióig eltelt idő meghosszabbítása
Adjuváns kezelés lehetősége	A tumor növekedésének tartós gátlása folytán a betegség stabilizálása

ban csak a két kezelési csoportba történt. A bevacizumab hosszú felezési idejének ( $T_{1/2}$ : 18-23 nap) köszönhetően a betegek 2 hetenként kapták a gyógyszer intravénás infúzióban.

A primer végpontnak számító teljes túlélés statisztikailag szignifikánsan, 30%-kal hosszabb volt a bevacizumabbal kombinált karon az önmagában alkalmazott IFL-kezeléshez képest (20,3 hónap vs. 15,6 hónap,  $p < 0,001$ ) (2. ábra). Azon betegek al csoportjában, akiknél a kezelést a betegség progresszióját követően az IFL+bevacizumab kombinációs karon oxaliplatin-tartalmú kemoterápiával folytatták, az átlagos túlélés meghaladta a kétéves határt (25,1 hónap) (9). A progressziómentes túlélés szignifikánsan, 71%-kal (10,6 hónap vs. 6,2 hónap,  $p < 0,001$ ) jobbnak bizonyult a kontroll karhoz képest. A 4,4 hónapos progressziómentes túlélésbeli növekedés a betegek életminősége szempontjából is fontos, ha összehasonlítjuk az 5-FU/LV-kezeléshez hozzáadott irinotecannal elért 2,7 hónapos javulással (7,0 hónap vs 4,3 hónap) (3) vagy az oxaliplatinnal kiegészített kezelés hasonló mértékű, 2,8 hónapos előnyével (9,0 hónap vs. 6,2 hónap) (2). A tumorválaszadási arány ugyancsak javulást mutatott a bevacizumab hozzáadásával (45% vs. 35%,  $p = 0,004$ ).

Hazánkban 82 előrehaladott vastagbél-daganatos beteg FOLFIRI+bevacizumab kezelési eredménye a válaszadási arány vonatkozásában 53%, míg a betegségkontroll arány a 89% volt (18).

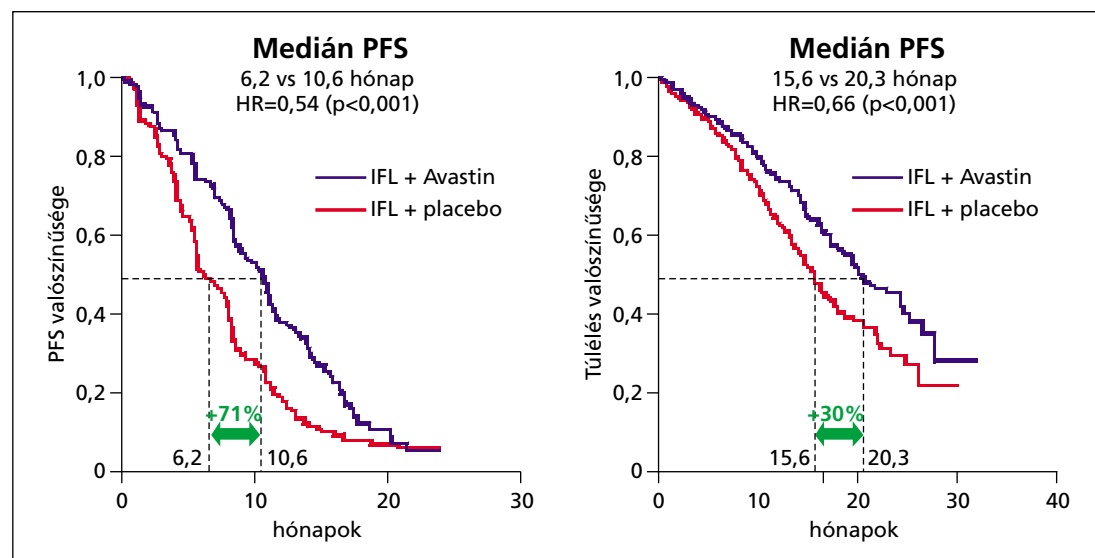
Több olyan vizsgálat kombinált elemzése alapján (13), melyben irinotecan-kezelésre alkalmatlan betegeket választottak be, a bevacizumab hozzáadása az 5-FU/LV terápiához a medián teljes túlélést ugyancsak szignifikánsan, 23%-kal javította (17,9 hónap vs. 14,6 hónap,  $p = 0,008$ ) az önmagában alkalmazott 5-FU/LV kemoterápiához képest. Ennek alapján az első vonalban elkezdett infúziós 5-FU/LV+irinotecan (FOLFIRI) +bevacizumab kombináció alkalmazása során észlelt irinotecan-toxicitás jelentkezése esetén az 5-FU/LV+bevacizumab-kezelés még tovább folytatható.

Az utóbbi pár évben megismerhettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményeit, melyek a

különböző oxaliplatin-tartalmú kombinációkhoz hozzáadott bevacizumab hatását vizsgálták első és másodvonalba egyaránt. A TREE-tanulmány (10) azért érdekes ezek közül, mert a vizsgálatot eredetileg arra tervezték, hogy a különböző oxaliplatin-tartalmú kombinációk toxicitását hasonlítsa össze metasztatikus vastagbél- és végbélrák elsővonalbeli kezelésében. A bevacizumab törzskönyvezését követően a vizsgálat második szakaszában lehetőség volt bevacizumab alkalmazására is. Így a folyamatban lévő vizsgálat adatait is felhasználva lehetőség nyílt a metasztatikus vastagbél- és végbélrák elsővonalbeli kezelésében az oxaliplatin-tartalmú kombinációk eredményességét értékelni bevacizumab hozzáadásával. A TREE vizsgálatok eredménye alapján mind a tumorválaszadási arány, mind a túlélés növekedett. Egy másik, nagyobb betegszámon végzett tanulmány (NO 16966) hasonló eredményeket hozott (16). Az oxaliplatin-tartalmú kombinációhoz hozzáadott bevacizumab a progressziómentes túlélés (20%-os) növekedését eredményezte az önmagában alkalmazott kemoterápiához képest (9,4 hónap vs. 8,0 hónap,  $p = 0,0023$ ).

Az E3200 vizsgálat (18) alapján bevacizumab-kezelésben korábban nem részesült előrehaladott vastag- és végbélrákos betegekben másodvonalba a FOLFOX4 kombinációhoz hozzáadott bevacizumab 2 hónappal hosszabbította meg a teljes túlélést az önmagában adott FOLFOX4 kombinációhoz képest (12,9 hónap vs. 10,8 hónap,  $p = 0,0011$ ). Ebben a vizsgálatban a szokásos bevacizumab-dózis dupláját (10 mg/ttkg) alkalmazták, de a magasabb dózis sem okozott toxicitásbeli növekedést.

2008 elején várhatóan Európában is törzskönyvezésre kerül a különböző oxaliplatin-tartalmú kemoterápiákhoz hozzáadott bevacizumab-terápia. A szélesebb első- és második vonalú gyógyszerválaszték a későbbiekben segíthet bennünket abban, hogy személyre szabottabb kezelést indíthassunk metasztatikus vastagbél- és végbélrákban. A bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatok összefoglaló táblázatát külön is feltüntettük (2. táblázat).



2. ábra. Hurwitz tanulmányában a progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) eredménye (11)

## A bevacizumab (Avastin®) biztonságossága

A metasztatikus vastagbél- és végbélrák indikáció alapjául szolgáló Hurwitz-tanulmány alapján az IFL kombinációhoz hozzáadott bevacizumab hatására a 3-4. fokozatú toxicitás előfordulása közel 10%-kal magasabb volt a kontroll karhoz képest. Ugyanakkor a toxicitás okozta hospitalizáció, illetve terápiamegszakítás nem emelkedett a kombinációs karon. A leggyakoribb bevacizumab-mellékhatás a hipertenzió volt, mely a betegek 22%-át érintette, a legtöbb esetben orális vérnyomáscsökkentőkkel jól kezelhető volt és nem vezetett a terápia megszakításához (15). A 3-4. fokozatú vérzés előfordulása nem nőtt a bevacizumabbal kombinált karon, még azokban a betegekben sem, akik antikoaguláns kezelésben részesültek. A kisdózisú aszpirin-kezelés biztonságosan adható bevacizumab mellett. A vérzés leggyakrabban epistaxis formájában jelentkezik. A proteinuria előfordulása úgyszintén azonos volt a két karon. Két ritka mellékhatás a gastrointestinalis perforáció, illetve az artériás thromboembolia. A perforáció előfordulása 1,5-2% között változik, a nem reszekált primer tumor, az adjuváns sugárkezelés, sigmoidoscopia vagy colonoscopia a körelőzményben enyhén hajlamosít kialakulására. Öt randomizált, kontrollált, metasztatikus vastagbél- és végbélrákos betegek végzett tanulmány összesített eredménye alapján az artériás thromboembolia gyakrabban fordult elő a 65 év feletti populációban, ezért e betegek bevacizumab-kezelése során fokozott figyelemmel kell eljárunk.

A hatásmechanizmusból adódó mellékhatás a lassult sebgyógyulás (17), ezért a tervezett műtét előtt 6-8 héttel, a műtét után pedig 4 héttel vagy a teljes sebgyógyulást követően lehet a gyógyszert biztonságosan alkalmazni.

## Összegzés

Metasztatikus vastagbél- és végbélrákban a bevacizumab (Avastin®) kezeléssel elérhető több mint kétéves túlélési adatok átalakították az eddigi terápiás szokásainkat. Európában a FOLFIRI + bevacizumab kombináció az elsőkonzultációs kezelés standardjává vált. Az Egyesült Államokban ugyanakkor a FOLFOX + bevacizumab elsőkonzultációs kezelés terjedt el szélesebb körben. A multimodális terápiák eredményei alapján várhatóan magasabb reszekabilitási arányt fog biztosítani a májmetasztázissal rendelkező vastagbél- és végbélrákos betegekben. Ezért törekednünk kell arra, hogy a leghatékonyabb neoadjuváns kezeléssel a potenciálisan reszekabilis tumorok esetében ösztönözzük a kuratív megoldásnak a sikeres megvalósulását. Ezzel a gyógyszer hamarosan a szisztémás daganatellenes kezeléseink önálló pillérévé válhat.

Több ígéretes bevacizumab-vizsgálat folyik a vastagbél- és végbéldaganatok adjuváns kezelésében is, ezek első eredményeire 2008-ban számíthatunk.

A jövőbeli fejlődési irány bizonyára a molekulárisan célzott terápiák kombinált kezelése lesz metasztatikus vastagbél- és végbélrákban annak ellenére, hogy az eddigi adatok eléggé elmentmondásosak. Ma még kérdés, hogy több célzott terápiás szer együttes adása javítja-e a klinikai kimenetelt. Megválaszolásra váró kérdés még az is, hogy meddig érdemes a bevacizumab-kezelést folytatni. Esetleges kemoterápiaváltás vagy terápiás szünet esetén tovább adható-e a készítmény? A legnagyobb kérdés azonban mégis az, hogy jelenlegi finanszírozási viszonyok mellett az új molekuláris célterápiák mikorra kerülhetnek be a rutinszerűen alkalmazott kezelések sorába.

2. táblázat.  
A bevacizumab (Avastin®) hatékonysága metasztatikus vastagbél- és végbélrákos betegekben

Vizsgálat	Fázis	Gyógyszer	RR	PFS/TTP	OS hónap
Kabbinavar	II, randomizált, első vonalban	5-FU/LV bevacizumab (5 vagy 10 mg/ttkg)	5-FU/LV: 17%	5,2 hónap	13,8
			5-FU/LV+bevacizumab (5 mg/ttkg): 40%	9,0 hónap	21,5
			5-FU/LV+bevacizumab (10 mg/ttkg): 24%	7,2 hónap	16,1
Hurwitz	III, randomizált, első vonalban	IFL vs. IFL+bevacizumab (5 mg/ttkg)	IFL: 35%	6,2 hónap	15,6
			IFL+bevacizumab: 45%	10,6 hónap	20,3
Kabbinavar	II, randomizált, első vonalban	5-FU/LV±bevacizumab (5 mg/ttkg)	5-FU/LV: 15,2%	5,5 hónap	12,9
			5-FU/LV+bevacizumab: 26,0%	9,2 hónap	16,6
Hochster (TREE)	II/III, randomizált, első vonalban	FOLFOX± bevacizumab vs. bFOL±bevacizumab vs. XELOX±bevacizumab	FOLFOX±bevacizumab: 4% vs. 52%	FOLFOX±bevacizumab: 8,7 hónap vs. 9,9 hónap	–
			bFOL±bevacizumab: 20% vs. 39%	bFOL±bevacizumab: 6,9 hónap vs. 8,3 hónap	
			XELOX±bevacizumab: 27% vs. 46%	XELOX±bevacizumab: 5,9 hónap vs. 10,3 hónap	
Saltz (NO16966)	III, randomizált, első vonalban	FOLFOX±bevacizumab vs. XELOX±bevacizumab	FOLFOX±bevacizumab: 50% vs. 47%	FOLFOX±bevacizumab: 8,6 hónap vs. 9,4 hónap	–
			XELOX±bevacizumab: 48% vs. 46%	XELOX±bevacizumab: 7,4 hónap vs. 9,3 hónap	
Giantonio (E3200)	III, randomizált, második vonalban	FOLFOX4 vs. FOLFOX4+bevacizumab (10 mg/ttkg)	FOLFOX4: 22,7%	FOLFOX4: 4,7 hónap	10,8
			FOLFOX4+bevacizumab: 8,6%	FOLFOX4+bevacizumab: 7,3 hónap	12,9

## Irodalom

1. Baluk P, Hashizume H, McDonald D. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 15:102-111, 2005
2. de Gramont A, Figuer 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
3. 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
4. Dreves J, Mross K, Medinger M, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic (PK) study of the VEGF inhibitor PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) in patients with liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:1142, 2003
5. Dupont J, Schwartz L, Koutcher J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of VEGF Trap administered subcutaneously (sc) to patients (pts) with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 22(14S): #3009, 2004
6. Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol* 106:148-156, 2001
7. Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 79:185-188, 1994
8. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 285:1182-1186, 1971
9. Hedrick EE, Hurwitz H, Sarkar S, et al. *J Clin Oncol* 22(14S): #3517, 2004
10. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *J Clin Oncol* 24(18S): #3510, 2006
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
12. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 7:987-989, 2001
13. Kabbinar F, Hambleton J, Mass R, et al. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23:3706-3712, 2005
14. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:60-65, 2003
15. Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, et al. SU011248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 22(14S): #4500, 2004
16. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR). *Gastrointestinal Cancers Symposium*, abstract #238, 2007
17. Scappaticci F, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Analysis of wound healing and bleeding postsurgery in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Proceedings of the 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium*, abstract 1: 235, 2004
18. Végh É, Petrányi Á, Szűcs Z, et al. A bevacizumab hatékonysága irinotecan + de Gramont kezeléssel kombináltan, metastaticus colorectalis carcinomás betegek első vombeli kezelésben. *Magyar Onkológia* 50(Suppl. 3):3S, 2006