

A TÁVOLI ÁTTÉTES KOLOREKTÁLIS RÁK (MCRC) ELSŐ VÁLASZTÁSÚ KEZELÉSÉNEK FEJLŐDÉSE

Landherr László¹, Nagykálnai Tamás²

¹ Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Központ,

²Bajcsy-Zsilinszky Kórház Rendelőintézet, Onkológiai Gondozó, Budapest

A távoli áttétes, IV. stádiumú kolorektális rák (metastatic colorectal cancer, mCRC) gyógyszeres kezelése jelentős fejlődésen ment át az utóbbi években. A standard fluorouracil/folinát-kezelések mellett új hatóanyagok jelentek meg (oxaliplatin, irinotecan), de legújabbban a „célzott” biológiai terápiai szerek (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) is bizonyították hatékonyságukat. A közlemény összefoglalja az mCRC első választású kezelésének fejlődését. Magyar Onkológia 53: 237–246, 2009

Kulcsszavak: kolorektális rák, célzott biológiai kezelés, első választású kemoterápia

Chemotherapy options of metastatic colorectal cancer (mCRC) have been progressed rapidly in the last years. Besides of the standard fluorouracil/folinic acid treatment some new active agents (oxaliplatin and irinotecan) have been introduced, and more recently the „targeted” biologicals (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) have demonstrated their high effectiveness. This review summarizes the development of the first line treatment of mCRC. Hungarian Oncology 53: 237–246, 2009

Keywords: colorectal cancer, targeted therapy, first line chemotherapy

Közlésre érkezett:
2009. április 14.

Elfogadva:
2009. augusztus 5.

Levelezési cím:
Dr. Landherr László
Fővárosi Önkormányzat
Uzsoki utcai Kórháza
Onkoradiológiai Központ
1145 Budapest
Uzsoki u. 29–41.
Telefon/Fax:
(06-1) 467-3776
E-mail:
landherr@uzsoki.hu

BEVEZETÉS

Globálisan évente csaknem 1 millió ember betegszik meg kolorektális rákban (CRC-ben), és kb. 500 000 halálesettel kell számolni. Hazánkban közel 9000 évi új megbetegedés várható, és hozzávetőleg 5000 a CRC-ben évenként elhalálozottak száma.

Az egészen kicsi, felszínes daganatok (Dukes A és B1 stádium) ablasztikus műtétje után nem szükséges gyógyszeres utókezelés. A II. stádiumban (Dukes B2) a gyógyszeres utókezelés (adjuválás) – a standard fluorouracil/leukovorin (FU/FA) kombinációval – már megfontolandó. Sajnos a kolorektális rák sok esetben már a diagnózis felállításakor sem korlátozódik csak a bélfalra: a betegek 36%-ának helyileg előrehaladott betegsége (Dukes C, St. III), 20%-uknak pedig már áttétes folyamata van (St. IV). A III. és IV. stádiumban tehát feltétlenül gyógyszeres kezelés szükséges.

Az áttétes kolorektális rák gyógyszeres kezelésének fejlődése 1990-től 2009-ig a következő szakaszokra osztható:

- 5-FU/FA, progresszió esetén a legjobb támogató ellátás (best supportive care, BSC)
- 5-FU/FA, progresszió esetén irinotecan
- 5-FU/FA + irinotecan vagy 5-FU/FA + oxaliplatin (azaz FOLFIRI vagy FOLFOX), progresszió esetén az orvos döntése szerint

- 5-FU/FA + irinotecan vagy oxaliplatin (azaz FOLFIRI vagy FOLFOX), majd váltás (FOLFIRI-ről FOLFOX-ra, illetve fordítva), progresszió esetén az orvos döntése szerint.
- 5-FU/FA + irinotecan vagy oxaliplatin (tehát FOLFIRI, illetve FOLFOX) + bevacizumab, illetve capecitabin + irinotecan vagy oxaliplatin (tehát XELIRI /CapIRI/, illetve XELOX /CAPOX/) + bevacizumab, progresszió esetén irinotecan helyett oxaliplatin-tartalmú kombináció, illetve fordítva ± cetuximab, később az orvos döntése szerint
- Capecitabin + irinotecan vagy oxaliplatin + bevacizumab + cetuximab, progresszió esetén az irinotecan helyett oxaliplatin vagy fordítva bevacizumabbal és cetuximabbal, panitumumabbal, később az orvos döntése szerint.

A közleményben igyekszünk összefoglalni a IV. stádiumú CRC gyógyszeres kezelésének fejlődését.

A BÁZIS KEZELÉS: AZ 5-FU

Az mCRC esetén alkalmazott kezelések alapja kezdetben a rövid infúzióban („bolusban”) adott 5-fluorouracil (5-FU), ami egyedüli lehetőség volt szinte a 90-es évek második feléig. A biomodulátor folinsavval (FA, vagy

1. táblázat. A szokásos 5-FU regimenek

| Regimen elnevezése | Dózisok és adagolás |
|---|---|
| Mayo Klinika | 5-FU (425 mg/m ²) iv. bolus + FA (20 mg/m ²) az 1–5. napokon, 4 hetente |
| Módosított (Roswell Park) regimen | 5-FU (500 mg/m ²) iv. bolus + FA (20 mg/m ²) hetente 4 héten át, 6 hetenként |
| de Gramont | FA (200 mg/m ²) 2 óra alatt + először 5-FU iv. bolus (400 mg/m ²), majd 5-FU (600 mg/m ²) 22 órás infúzióban két egymás utáni napon, kéthetenként |
| Módosított de Gramont | FA (175–200 mg/m ²) két óra alatt + először 5-FU iv. bolus (400 mg/m ²), majd 5-FU (2400–3000 mg/m ²) 46 órás infúzióban, kéthetenként |
| Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie (AIO) | 5-FU (2600 mg/m ²) 24 órás folyamatos infúzió + FA (500 mg/m ²) hetente, összesen 6x, minden 7. vagy 8. héten |
| Spanyol TTD | Nagy dózisu (3500 mg/m ²) 48 órás folyamatos 5-FU infúzió hetente, FA nélkül |

leukovorin) együtt adva jelentősen nőtt a válaszadási arány (11%-ról 21%-ra), és egy kissé meghosszabbodott a túlélés is (10,5 hónapról 11,7-re) (50).

Az 5-FU 24–48 órás folyamatos infúziós adagolása a bolus adagolással szemben tovább növelte a hatásosságot (a válaszadási arány 14%-ról 22%-ra nőtt), ugyanakkor csökkent a toxicitások súlyossága (36).

Egymás után jelentek meg a különféle változatok a FU/FA adagolására vonatkozólag, a leggyengébb hatású (és legtoxikusabb), kizárólag bolus adagolást tartalmazó Mayo-protokolltól kezdve a progressziómentes és az átlagos túlélésben (PFS-ben, OS-ben), de a toxicitásban is sokkal kedvezőbb elnyújtott, folyamatos infúziós kezelésekkig, mely utóbbiak ma már minden kezelés alapját képezik. Az 1. táblázatban láthatók a leggyakrabban alkalmazott 5-FU/FA kombinációk Saunders és Iveson összefoglaló közleménye alapján módosítva (47).

Az áttétes CRC kezelésében az 5-FU-hoz topoizoméráz I-gátló szert (irinotecan, Campto®, CPT11), vagy harmadik generációs platina-vegyületet (oxaliplatin, Eloxatin®) adhatunk. Két alapvető vizsgálatban is igazolták a hozzáadott irinotecan előnyeit az eredeti 5-FU/FA-kezeléssel szemben (13, 42), melyek alapján az irinotecant mind Európában, mind az USA-ban törzskönyvezték 2000-ben. Hasonlóan ehhez, az oxaliplatin-tartalmú kombináció az 5-FU/FA-val 1999-ben Európában, majd 2004-ben az USA-ban került befogadásra.

Mindazonáltal a jövőben – bizonyos klinikai helyzetekben – az infúziós 5-FU-kezelés helyére léphetnek az orális fluoropirimidinek, az olyan „prodrug”-ok, melyek az infúziós 5-FU-kezelés hatását utánozzák (capecitabin, Xeloda®, illetve uracil-tegafur, UFT®). A FU/FA bázis capecitabinnal történő helyettesítésével, és ehhez oxaliplatin (pl. CAPOX, XELOX) vagy irinotecan hozzáadásával (pl. CAPIRI, XELIRI) már számos klinikai vizsgálat történt és folyik ma is. A rendelkezésre álló óriási adathalmazból az alábbiakban csak néhány általunk lényegesnek ítéltet emelünk ki.

A PER OS FLUOROPYRIMIDIN, A CAPECITABIN HELYETTESÍTHETI A KONVENCIONÁLIS FU/FA-KEZELÉST

Az orálisan is hatásos „prodrug” capecitabin egyre többször helyettesíti az 5-FU-t a kombinációkban. A tumoros sejtekben lévő magas timidinfoszforiláz enzimnek köszönhetően az 5-FU-infúziók okozta kellemetlenségek nélkül is a daganatsejtek hosszú idejű fluoropirimidin-expozícióját érhetjük el, hiszen a daganatszövetben a gyógyszer a környezethez képest kb. négyszeres koncentrációban jelenik meg. A capecitabin másik előnye, hogy nem szükséges folinát hozzáadása. Két nagy vizsgálat adatai alapján a bolusban adott 5-FU/FA-hoz képest kedvezőbb a capecitabin biztonságossága (56), és a betegek is inkább az orális kezelést részesítik előnyben az intravénás 5-FU-kezelés helyett. Adjuvánsan adva legalábbis azonos hatású, mint a bolus 5-FU, mindamellett szignifikánsan megnő a kiújulásmentes túlélés is a FU/FA-kezelést kapó betegekhez képest ($p=0,04$) (54). Ezeket az összehasonlító vizsgálatokat azonban csak bolus FU/FA-kezeléssel végezték, folyamatos, tartós FU-infúzióval (CIFU) nem. Fontos megemlíteni, hogy a capecitabin adjuvánsan csak kolontumorokban adható, végbélrákban nem.

Az áttétes CRC-ben bizonyítottan hatásos irinotecan és oxaliplatin is bekerült a FU/FA-t helyettesítő capecitabin-alapú kombinációkba: CAPIRI, CAPOX, XELOX, XELIRI, stb. elnevezésű kezelési protokollok jelentek meg. Kezdetben sokan úgy gondolták, hogy az orális fluoropirimidin nem képes a FU/FA-alapú kombinációk eredményeit utánozni, később azonban ezek a feltételezések nem bizonyultak valóságnak.

A capecitabin társítása oxaliplatinnal vagy irinotecannal az utóbbi évek klinikai vizsgálatainak egyik fontos tárgyát képezi (29, 30).

A capecitabin és oxaliplatin együtt adása (CAPOX, XELOX) preklinikai vizsgálatban xenograft modellen szupra-additívnek bizonyult, ezért a klinikumban is vizsgálták. A kombináció igen jó hatásúnak bizonyult: 96 betegből 53-nál (55%) objektív választ észleltek, 30

2. táblázat. Irinotecan + 5-FU/FA vs. 5-FU/FA vizsgálatok eredményei

| Végpont | Douillard 2000 (infúziós) | Saltz 2000 (bolus) | Köhne 2005 (infúziós) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| Válaszadási arány (%) | 35 vs. 22 | 39 vs. 21 | 54 vs. 32 |
| Progressziómentes túlélés (hó) | 6,7 vs. 4,4 | 7,0 vs. 4,3 | 8,5 vs. 6,4 |
| Teljes túlélés (hó) | 17,4 vs. 14,1 | 14,8 vs. 12,6 | 20,1 vs. 16,9 |

beteg (31%) pedig stabilizálódott, az átlagos túlélés 19,5 hónapnak adódott, mindez megjósolható, és a mellékhatások nem voltak súlyosabbak, mint a FOLFOX4 adása esetén (5).

Egy török vizsgálatban a XELOX-adagolás mellett az addig kezeletlen betegek 46%-ában objektív remissziót, 26,3%-ban stabilizálódást láttak mérsékelt toxicitások árán. A 76 betegből 1 év múltán még 66% volt életben (61).

Egy nagy német vizsgálatban 234 beteg FOLFOX-, 242 beteg CAPOX-kezelést kapott: előbbi kezelés mellett 74%-os válaszarányt, utóbbi mellett 68% választ észleltek, az átlagos PFS 35 hónap, illetve 30 hónap volt, ami nem szignifikáns különbség (3).

A capecitabin és az irinotecan (XELIRI) társítása is sikeresnek bizonyult: átlagosan 6 kezelési ciklus után 44 betegből 27-nél (61%) mérhető remissziót értek el, a klinikai haszon (clinical benefit, CB) összesen 84%-os volt, átlagosan 15,6 hónapos túléléssel (38).

Természetesen vizsgálat tárgyát képezte az orális fluoropirimidinhez adott oxaliplatin és irinotecan sorrendje is: a betegek XELOX-ot, majd progresszió esetén XELIRI-t kaptak, vagy ugyanezt kapták, de fordított sorrendben. Hatásosságban gyakorlatilag nem volt eltérés, a toxicitás természetesen különbözött: a XELIRI mellett főleg mucositis, hányás, alopecia és hasmenés, a XELOX mellett neutropenia, thrombopenia és neurotoxicitás volt a jellemző (43).

Azonos hatással, kevesebb kényelmetlenséggel, kevesebb kórházi megjelenéssel – akár ambulánsan is – kezelhetők az mCRC-s betegek a folyamatos FU-infúziókat helyettesítő capecitabinnal. A standard kemoterápiák alkalmazása után újra progrediáló betegeknél (második választású kezelésre) – már célzott biológiai hatóanyagokkal kiegészítve – szintén használják a capecitabin-alapú kombinációkat.

IRINOTECAN HOZZÁADÁSA AZ ELSŐ VÁLASZTÁSÚ FU/FA-KEZELÉSHEZ

Először Rougier írta le, hogy az 5-FU sikertelensége esetén az irinotecan-adagolás hatásos (42).

Úgy az infúziós, mint a bolus 5-FU/FA-kezelések hatásosságát irinotecan hozzáadásával növelni lehet (2. táblázat). Ezek alapján alakultak ki a ma is használatos FU/FA + irinotecan (FOLFIRI) kombinációk. A toxicitások elviselhetőek: kétségtelenül emelkedik a grade 3 hasmenések gyakorisága, viszont a kombinációkban alkalmazott alacsonyabb 5-FU-dózisoknak köszönhetően csökken az 5-FU tipikus toxicitásainak (neutropenia, lázas neutropenia, mucositis) gyakorisága.

OXALIPLATIN HOZZÁADÁSA AZ ELSŐ VÁLASZTÁSÚ FU/FA-KEZELÉSHEZ

Az infúziós 5-FU/FA-hoz, illetve a kronomodulált 5-FU/FA-hoz oxaliplatin hozzáadásával szintén lényegesen javultak az előrehaladott CRC-ben a betegek kezelési eredményei (3. táblázat), de a túlélés nem változott (aminek oka a progresszió esetén mindkét csoportban egyformán alkalmazott „salvage” kezelésekből kevesebb). Ezen alapvizsgálatok jó eredményei alapján alakultak ki a ma is használatos FU/FA + oxaliplatin (különböző FOLFOX) kombinációk. Ezek használatával enyhén nőtt a gasztrointesztinális mellékhatások gyakorisága, de oxaliplatin mellett inkább a neurotoxicitás (rendszerint átmeneti paraesthesiák és disaesthesiák), és a neutropenia korlátozhatja a tervezett dózis beadását. A többedik ciklus oxaliplatin után számíthatunk kumulatív szenzoros neuropátiára, mely miatt a gyógyszer adagolásának felfüggesztésére lehet szükség. Ezért többféle neuroprotektív anyagot vizsgáltak ki (gabapentin, carbamazepin), de mai ismereteink szerint egyedül a xaliproden tűnik hatásosnak, bár a vizsgálatok még folynak. A neurotoxicitás csökkentésére illetve enyhítésére alkalmazható a remisszióban vagy tartósan stabil betegségben levő betegeknél a kezelés átmeneti felfüggesztése: „stop and go” (40, 53).

3. táblázat. Oxaliplatin + 5-FU/FA versus 5-FU/FA vizsgálatok eredményei

| Végpont | de Gramont 2000 (infúziós 5-FU/FA) | Giacchetti 2000 (kronomodulált 5-FU/FA) |
|--------------------------------|------------------------------------|---|
| Válaszadási arány (%) | 51 vs. 22 | 53 vs. 16 |
| Progressziómentes túlélés (hó) | 9,1 vs. 6,2 | 8,7 vs. 6,1 |

AZ ELSŐ VÁLASZTÁSÚ KEZELÉSEK RELATÍV HATÁSÓSÁGA KÖZELÍTŐLEG MEGEGYEZIK

Nyilvánvaló, hogy a FU/FA kombinálása oxaliplatinnal vagy irinotecannal mCRC-ben hatásosság szerint az egyedüli FU/FA-kezelés fölött áll. Úgy a FOLFOX, mint a FOLFIRI az mCRC standard első választású kezelésének számít. Bár nem volt teljesen azonos az adagolás, de a bolus 5-FU/FA + irinotecan (IFL kombináció) és az infúziós 5-FU/FA + oxaliplatin (FOLFOX kombináció) összehasonlításakor kiderült, hogy áttétes CRC első vá-

4. táblázat. Az N9741-es vizsgálat adatai

| Végpont | IFL | FOLFOX | IFL vs. FOLFOX | IROX |
|-------------------------------------|-----|--------|----------------|------|
| Válaszadási arány (%) | 31 | 45 | p=0,002 | 35 |
| Progresszióig eltelt idő (TTP) (hó) | 6,9 | 8,7 | p=0,0014 | 6,5 |
| TTP az update után | 6,0 | 9,2 | p<0,001 | 6,5 |
| Teljes túlélés (hó) | 15 | 19,5 | p=0,0001 | 17,4 |
| 5 éves túlélés (%) | 3,8 | 9,2 | p<0,001 | 5,4 |

lasztású kezelésekként a FOLFOX hatásosabb, ezért leginkább a FOLFOX-ot részesítik előnyben az „upfront” kezelésekként.

A háromkarú N9741 vizsgálat alapján (4. táblázat) (18) a FOLFOX szignifikánsan magasabb ORR-rel és OS-sel járt áttétes CRC-ben, mint a bolus 5-FU/LV + irinotecan (IFL). Ugyanezen vizsgálat 2007-es adatai szerint a FOLFOX-ot kapó betegeknek jóval nagyobb az esélyük az 5 éves túlélésre, mint az IFL-t kapóknak, vagy az oxaliplatin-irinotecan (IROX) kezelésben részesülőknél (45), ezért a bolus 5-FU/LV-adagolást többé nem tekintjük optimálisnak.

A FOLFOX-ot és FOLFIRI-t egymással közvetlenül Tournigand hasonlította össze: a betegek az egyik csoportban (109 beteg) FOLFIRI-t kaptak, progresszió esetén váltottak FOLFOX6-ra, a betegek másik csoportjában (111 beteg) fordított volt a sorrend: ők kezdetben kaptak FOLFOX6-ot, és csak progresszió esetén váltottak FOLFIRI-re. Az első csoport teljes túlélése 21,5 hónap, a második csoporté 20,6 hónap volt, azaz a két kombináció hatásossága nem különbözött, de a túlélés a kombinációk sorrendjétől függetlenül meghaladta a 20 hónapot. Ugyanakkor kiderült az is, hogy a FOLFOX6-tal kezdő betegcsoportban az áttétek magasabb arányban váltak reszekálhatóvá (p=0,02). A toxicitások természetesen lényegesen különböztek, mivel a FOLFIRI mellett gyakoribb volt a súlyos mucositis és a hányás, míg a FOLFOX6 mellett a neutropenia és a neuroszensoros toxicitás volt jellemző (52).

KONKOMITTÁLÓ VAGY SZEKVENCIÁLIS GYÓGYSZERADAGOLÁS

Két fázis III vizsgálatban (capecitabin, irinotecan, oxaliplatin = CAIRO, ill. fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan = FOCUS) az egyes gyógyszerek adagolásának sorrendjét vizsgálták. A kérdés az volt, hogy az egymást követő monoterápiák (a szekvenciális adagolás), vagy a már kezdetben is kombinációban alkalmazott kezelésekként-e a jobbak?

A CAIRO vizsgálatba 820 beteget választottak be, akik először capecitabint, másodszer irinotecant, harmadszor capecitabin plusz oxaliplatin kaptak, vagy kombinációs kezelésben estek át (első vonalban capecitabin + irinotecan, második vonalban capecitabin + oxaliplatin). A primer végpontként használt OS nem mutatott statisztikai különbséget: 17,4 hónap volt a kombináció, 16,3 hónap volt a szekvenciális monoterápiák

során (HR: 0,92, p=0,3281). A toxicitás szintén egyezett, kivéve a 3-as fokozatú kéz-láb-szindrómát, mely a szekvenciális csoportban gyakoribb volt (13% vs. 7%, p=0,004) (31). Igaz, hogy az első vonalban is már kombinációval kezelt betegeknél magasabb a válaszadási arány, és hosszabb a PFS is, de a teljes túlélésben gyakorlatilag nincs különbség (OS a kombinációban 17,4 hó, míg a szekvenciálisban 16,3 hó, p=0,33).

Az angol FOCUS vizsgálatba 2135 beteg került besorolásra, ahol több kezelési csoportba sorsolták a beteget (48). Csak csekély, nem szignifikáns túlélési előny jelentkezett a kombinált kezelésekként javára (HR: 0,86–0,96) a monoterápiás gyógyszereléshez képest. A FOLFOX kombináció úgy az első, mint a második vonalban hatásosabb a FOLFIRI-nél, de a teljes túlélésre gyakorolt végső hatáshoz irinotecan is szükséges. Ezek szerint az első vonalú konkomittáns kombinált kezelést nem toleráló betegeknél megfelelő alternatíva lehet a gyógyszerek szekvenciális adagolása is – jóval enyhébb fokú toxicitással. Cunningham 725 betegen végzett legújabb megfigyelése is ezt igazolja: az 5-FU-hoz oxaliplatin adva – a toxicitás komoly emelkedése árán – jelentősen javul a válaszadási arány (29,8%-ról 54,1%-ra, p<0,0001). Javul a progressziómentes túlélés is (5,9 hónapról 7,9 hónapra, p<0,0001), de a 2 éves teljes túlélés változása (24,8%-ról 27,3%-ra) nem volt számottevő (8).

Az mCRC kezelése során tehát az összes hatásos hatóanyagot fel kell használni – tekintet nélkül arra, hogy a kezelési folyamatban a gyógyszerek adagolása milyen sorrendben történik, hiszen csak minden gyógyszer alkalmazásától várható a túlélés javulása (19).

A HÁRMAS KOMBINÁCIÓ HATÁSOSÁGA ÉS TOXICITÁSA

Lehetőség van a bázisként szolgáló FU/FA kiegészítésére irinotecannal, oxaliplattal, vagy egyszerre mindkettővel. Az olasz GONO csoport 244 áttétes betegnél hasonlította össze a FOLFIRI kombinációt a FOLFOXIRI-vel, az utóbbi kombináció minden tekintetben lényegesen kedvezőbb eredményeket hozott (14) (5. táblázat). A májáttétek R0 reszekciója a triplet kezelés mellett 36%-ban, a doublet mellett csak 12%-ban vált lehetségessé (p=0,013). Viszont a FOLFOXIRI-t kapó betegeknél erősen megnőtt a grade 2–3 neurotoxicitás (0% vs. 19%, p<0,001), és a grade 3–4 neutropenia (28% vs. 50%, p<0,001) aránya, ami egyes gyengébb erőállapotú, idősebb betegek esetén nagy problémát jelenthet.

5. táblázat. Az olasz GONO csoport vizsgálatának eredményei (FOLFIRI vs. FOLFOXIRI)

| Végpont | FOLFIRI | FOLFOXIRI | FOLFIRI vs. FOLFOXIRI |
|---|---------|-----------|-----------------------|
| Válaszadási arány (%) | 41 | 66 | p=0,0002 |
| Válaszadási arány külső értékelés szerint (%) | 34 | 60 | p<0,0001 |
| Progressziómentes túlélés (hó) | 6,9 | 9,8 | HR: 0,63, p=0,0006 |
| Teljes túlélés (hó) | 16,7 | 22,6 | HR: 0,70, p=0,032 |

6. táblázat. A görög HORG csoport vizsgálatának eredményei

| Végpont | FOLFIRI | FOLFOXIRI | FOLFIRI vs. FOLFOXIRI |
|-------------------------------|---------|-----------|-----------------------|
| Válaszadási arány (%) | 33,6 | 43 | p=0,168 |
| Progresszióig eltelt idő (hó) | 6,9 | 8,4 | p=0,17 |
| Teljes túlélés (hó) | 19,5 | 21,5 | p=0,337 |

A görög HORG munkacsoport hasonló összehasonlítást végzett 283 mCRC-s betegen (49) (6. táblázat), de szignifikáns előnyt a FOLFOXIRI javára nem tudtak igazolni, viszont jelentősen megnőtt a toxicitások aránya: az alopecia (p=0,0001), a hasmenés (p=0,0001) és a neuroszenzoros eltérések (p=0,001) lényegesen gyakrabban jelentkeztek a tripla kombináció mellett.

Úgy tűnik, hogy a lehető leghosszabb túlélés eléréséhez a kezelési folyamat során mindhárom hatóanyag felhasználása szükséges, viszont a három gyógyszer egyidejű (konkomitáns) alkalmazása megnövekedett toxicitás miatt megfontolandó.

KEMOTERÁPIA ÉS CÉLZOTT BIOLÓGIAI SZEREK ELSŐ VONALBAN

A legújabb vizsgálatok szerint a betegség kimenetele tovább javítható az első vagy második választású kemoterápia mellé adott „célzott” biológiai hatóanyagokkal.

Anti-EGFR monoklonális antitestek

Az epidermal growth factor (EGF) receptorának aktivációja számos sejten belüli jelátviteli utat (Ras/raf/MAPK) működésbe hoz, melynek következtében növekszik a proliferáció, az angiogenezis, az áttétképződés, és csökken az apoptózis. Az EGFR elleni monoklonális antitestek megakadályozzák az EGF-nek (a ligandnak) a receptorhoz való kötődését. CRC esetén két ilyen gyógyszer van jelenleg forgalomban: a cetuximab és a panitumumab. A helyzetet bonyolítja, hogy az intracelluláris jelátviteli út egyik állomásában, a KRAS-ban bekövetkezett mutációk a Ras/raf/MAPK jelátviteli utat („szerzett módon”) aktiválják, tekintet nélkül arra, hogy kötődött-e ligand a receptorhoz, vagy sem, és így az EGFR-gátlás hatástalanná válik (33). A KRAS mutációja az esetek közel 30%-ában észlelhető. A klinikai megfigyelés igazolta az elméletet: irinotecan-alapú kemoterápia után progrediáló 318 beteg került 5

különböző vizsgálatban cetuximab-kezelésre, és a nem mutáns (wild type) KRAS-sal rendelkezőknél 32–64%-ban, míg a mutáns KRAS esetén csak 0–10%-ban láttak hatást, a vad típus esetén a PFS 22–31 hét, a mutáns esetekben csak 10–12 hét volt (11, 34).

A BOND vizsgálatban irinotecan-refrakter CRC-s betegeknek irinotecan plusz cetuximabot, vagy egyedül cetuximabot adtak: a kombináció 22,9%-ban, a monoterápia 10,8%-ban volt hatásos (9). Úgy látták, hogy az EGFR-expresszió foka önmagában nem jelzi a várható választ, sőt, a cetuximabra néhány olyan beteg is választott, akiknél egyáltalán nem volt kimutatható EGFR-expresszió (6).

Olasz kutatók 113 áttétes vastagbél-tumoros mintát utólag vizsgálva a betegek 30%-ánál találtak KRAS-mutációt, mely a cetuximab- és a panitumumab-kezeléssel szembeni rezisztenciával függött össze (p=0,11), de a BRAF-mutációt is igen fontos negatív prognosztikai faktornak tartják (12). Anyagukban a 79 vad-típusú KRAS-t hordozó 11 betegnél a BRAF V600E mutációját észlelték. A BRAF-mutáció előfordulása mellett teljesen hatástalan volt a kezelés a wild-type KRAS ellenére, és egyik válaszoló betegnél sem volt kimutatható BRAF-mutáció (p=0,029). Ennek megfelelően a BRAF-mutáns betegeknek rövidebb volt a progressziómentes (PFS) (p=0,11) és az általános túlélés (OS) is (p<0,0001) a vad típust hordozókhoz képest. Ez arra utal, hogy a KRAS és a BRAF azonos jelátviteli út alkotóelemeit képezik, ellentétben a PIK3CA-mutációval, mely a Ras/raf/MAPK-val párhuzamos PI3K-AKT jelátviteli útvonal tagjaként szerepel, és közösen szinergista hatást fejthetnek ki a downstream mTOR jelátviteli útra (58).

Az olasz kutatók megfigyelése szerint a BRAF-gátló sorafenib adagolása esetén megmarad a daganatos sejtek cetuximab, illetve panitumumab iránti érzékenysége. A Royal Marsden Hospital-ban Wong és Cunningham figyelték meg ugyanezt: a vad típusú KRAS-t hordozókon a válaszadási arány és a PFS egyaránt hosszabb volt a FOLFIRI mellé adott cetuximab-kezelés mellett, míg mutáns KRAS-t hordozókon a cetuximab hozzáadása nem járt plusz előnnyel, a KRAS-mutáció esetén egyik beteg sem reagált panitumumabra (60).

394 CRC-daganatmintát feldolgozva ausztrál és kanadai kutatók úgy találtak, hogy a specimennek 42,3%-ában legalább egy mutáció volt a KRAS gén 2 exonján. A vad típusú KRAS mellett cetuximab-kezeléssel 9,5 hó, a legjobb szupportív ellátással (BSC) csak 4,8 hó volt a teljes túlélés (p<0,001), illetve 3,7 vs. 1,9 hó (p<0,001) volt a progressziómentes túlélés. A mutáns KRAS-t hordozóknál semmi előny nem jelent meg a cetuximab-

kezelés javára sem az OS-ben, sem a PFS-ben (28). Ma már tudjuk, hogy az EGFR jelátviteli útban downstream szereplő PTEN fehérje expresziójának hiánya is a cetuximab várható hatástalanságára utalhat (16).

A KRAS-mutáció és a panitumumab monoterápia hatástalansága közötti összefüggés szintén bizonyított: 208 beteg közül a mutáns KRAS-t hordozók 0%-ban, a vad típus hordozói 17%-ban válaszoltak panitumumab-kezelésre, a PFS és az OS szintén hosszabb az utóbbiaknál (1).

A CRYSTAL vizsgálatban FOLFIRI mellé adtak cetuximabot első vonalban 1217 EGFR-expresszálo mCRC-s betegnek. Az egyedüli FOLFIRI-hez képest a cetuximabos kombináció szignifikánsan hosszabb PFS-sel ($p=0,036$), és OR-rel ($p=0,005$) járt, viszont a grade 3–4 hasmenés is több volt (15,2% vs. 10,5%), a bőrreakciók szaporodtak: 18,7% vs. 0,2% (56, 57).

A CALGB 80203 vizsgálat előzetes eredményei szerint 238 betegnél magasabb objektív válaszadási arányt értek el FOLFOX és FOLFIRI mellé adott cetuximabbal, mint a kemoterápiával önmagában (52% vs. 38%, $p=0,029$). A vizsgálatot 2200 betegre tervezték, de a biológiai terápiák térnyerésével idő előtt lezárták. A grade 3–4 fokú toxicitási események a csoportokban hasonlóak voltak (59).

Egyetérthetünk tehát azzal a megállapítással, miszerint a KRAS-státusz a PFS-t és OS-t befolyásoló független prognosztikai faktor, az ilyen mutációk előre jelzik a cetuximabra várható választ és a cetuximabbal kezelt mCRC-s beteg várható túlélését (33, 34). A KRAS- és a BRAF-státuszon kívül az EGFR-génkópiák száma (melyet a kópiák számlálásával, vagy a 7. kromoszóma poliszómiájának százalékos mérésével értékelnek) is összefügg a válaszadási aránnyal: a 2,47-nél magasabb kópiaszám, vagy a 43%-nál több sejtben észlelhető 7. kromoszóma-poliszómia kb. 30%-os válaszadással jár, míg alacsonyabb értékek mellett a válasz 0% (46). Holland kutatók is úgy találták, hogy az EGFR-génkópiák száma a KRAS-státusztól függetlenül is szignifikánsan jelzi a cetuximab-kezelésre várható választ ($p=0,016$), valamint a teljes túlélést ($p=0,005$) (39). Tehát minden cetuximab- vagy panitumumab-kezelésre váró betegnél javasolható a KRAS (és BRAF) mutációinak vizsgálata, ezáltal ki lehet választani azokat a betegeket, akiknél az igen költséges cetuximab- és panitumumab-kezeléstől hatás nem várható, illetve akiknél így a felesleges (és drágán létrehozott) toxicitást is elkerülhetnénk.

A kemoterápia és célzott biológiai kezelés együttes adásának egyik legnagyobb sikere a kezdetben nem reszekálható májástétek operálhatóvá tétele. Egy fázis II vizsgálatba 62 nem reszekálható mCRC-s beteg választottak be, daganatuk EGFR-t expresszált. A FOLFOX4- és cetuximab-kezeléssel 79%-os válaszadási arányt értek el, további 16% betegségstabilizációval. 30,5 hónapos megfigyelés után a PFS 12,3 hó, a medián OS 30 hónap volt. 10 beteg (23%) májástétei reszekábilissá váltak, ezek közül 9-nél ép szélekkel (R0), tehát a teljes gyógyulás reményével lehetett a műtétet elvégezni. Vá-

ratlan toxicitás nem fordult elő: grade 3 acné/bőrkiütés 28%-ban, grade 3–4 hasmenés 26%-ban, neutropenia 23%-ban, paraesthesia 19%-ban és asthenia 9%-ban volt észlelhető (2). A Folprecht által vezetett német munkacsoport a FOLFOX plusz cetuximab és FOLFIRI plusz cetuximab kombinációt hasonlította össze a nem reszekálható májástétek neoadjuváns kezelésében (CELIM study). 111 beteget vontak be a vizsgálatba. Az első interim analízis szerint a betegek 42%-a vált operálhatóvá, közülük 35%-ban lehetett R0 reszekciót végezni. A KRAS vad típusú esetek közül a remissziós ráta elérte a 79%-ot (15). Ma már számos más közleményt is olvashatunk az irodalomban a májástétek preoperatív kezelés következtében való reszekcióra alkalmassá válásáról (21).

Anti-VEGFR kezelés

A vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) elleni bevacizumab-kezelés mind a vad, mind a mutáns KRAS-t hordozókon is jelentősen javítja a betegség kimenetelét, a vad típusban kétségtelenül nagyobb mértékben. A bevacizumabot az FDA 2004-ben törzskönyvezte mCRC-s betegek első vonalú kezelésében az 5-FU-alapú kemoterápia mellé adva, igaz, hogy ez a törzskönyvezés nagyrészt az IFL + bevacizumab „pivotális” vizsgálaton alapult (26). Az IFL-kezeléshez hozzáadva a bevacizumab 7,4 hónapról 13,5 hónapra emelte a PFS-t vad típusú KRAS esetén ($p<0,0001$), míg mutáns KRAS mellett is szignifikánsan növekedett a PFS (5,5 hónapról 9,3 hónapra, $p=0,0008$) (27). Később elkezdtek az IFL-nél sikeresebb kombinációk (FOLFOX és FOLFIRI) mellé is adni a bevacizumabot (24). Ismertté vált, hogy a bevacizumab hozzáadása a FOLFOX protokollhoz második vonalban (már előkezelt) mCRC-s betegknél előnyökkel jár, ezért első vonalban is megvizsgálták. A Three Regimens of Eloxatin Evaluation (TREE) vizsgálatokban 3 különféle oxaliplatin-alapú kezelést végeztek (módosított FOLFOX, bolus 5-FU/LV + oxaliplatin /bFOL/, valamint capecitabin + oxaliplatin /CapeOX/) mCRC-s betegek első vonalú kezelésére bevacizumab nélkül vagy bevacizumabbal (25). A válaszadási arány, a TTP és az OS kedvezőbb volt a TREE-2 (bevacizumabos) összeállításban (7. táblázat). Mindhárom oxaliplatin-t tartalmazó kombinációban megnyúlt az OS: 20,7–27,0 hónapra, a leghosszabb a FOLFOX és bevacizumab mellett (26 hó) és a CapeOX és bevacizumab mellett (27 hó) volt. Ha az összes beteget vesszük figyelembe, akkor a TREE-1-ben (bevacizumab nélkül) átlagosan 18,2 hónap, a TREE-2-ben (bevacizumabbal) 23,7 hónap volt a teljes túlélés. A kezelés jól tolerálható, nem növekedett a kemoterápia okozta grade 3–4 események száma, de a bevacizumab ismert mellékhatásai (grade 3–4 hipertenzió, rosszabb sebgyógyulás és bélperforációk) már jelentkeztek. Tehát az oxaliplatin-tartalmú kombinációkkal elérhető jó eredmények bevacizumabbal tovább javíthatók.

7. táblázat. A kemoterápia és a mellékük adott célzott biológiai szerek hatásossága mCRC első választású kezelésében

| Vizsgálat | Kombináció | ORR (%) | TTP vagy PFS (hó) | OS (hó) |
|-----------|-------------------------|---------|-------------------|-------------|
| TREE | Módosított FOLFOX | 41 | 8,7 | 19,2 |
| | Mód. FOLFOX + Bev | 52 | 9,9 | 26 |
| | Bolus FOLFOX | 20 | 6,9 | 17,9 |
| | Bolus FOLFOX + Bev | 39 | 8,3 | 20,7 |
| | CapeOx | 27 | 5,9 | 17,2 |
| | CapeOx + Bev | 46 | 10,3 | 27 |
| NO16966 | FOLFOX vagy XELOX | 38 | 8 | 19,9 |
| | FOLFOX vagy XELOX + Bev | 38 | 9,4 | 21,3 |
| BICC-C | FOLFIRI | 47 | 7,6 | 23,1 |
| | FOLFIRI + Bev | 63 | 9 | NR |
| | Módosított IFL | 44 | 5,8 | 17,6 |
| | Módosított IFL + Bev | 53 | 8,3 | 19,2 |
| | CapIRI | 39 | 5,7 | 18,9 |
| | CapIRI + Bev | NR | NR | NR |
| André | FOLFOX + cetuximab | 77 | 12,3 | 30 |
| Bokemeyer | FOLFOX4 | 35,7 | Folyamatban | Folyamatban |
| | FOLFOX4 + cetuximab | 45,6 | Folyamatban | Folyamatban |
| Lordick | FUFOX | 54 | NR | NR |
| | FUFOX + cetuximab | 71 | NR | NR |
| CRYSTAL | FOLFIRI | 39 | 8 | NR |
| | FOLFIRI + cetuximab | 47 | 8,9 | NR |

NR (not reported) = nem közölték

Az NO16966 vizsgálatban (44) a bevacizumabot a FOLFOX4 vagy a XELOX mellé adták, és azt észlelték, hogy a válaszadási arányok azonosak voltak (38–38%), de a PFS szignifikánsan növekedett a bevacizumabot kapóknál ($p=0,0023$). Az OS csak kissé emelkedett, 19,9-ről 21,3 hónapra, ugyanakkor a PFS-ben észlelt előny is csak a capecitabin-csoportra korlátozódott. Ez a meglepő és kedvezőtlen eredmény legalábbis részben annak a következménye, hogy sok beteg nem az előírásoknak megfelelően kapta a gyógyszereket, így a kezelés szuboptimális volt, és nem jelent meg a bevacizumab előnyös hatása.

A BICC-C vizsgálatot részben azért tervezték, hogy három irinotecan-fluoropirimidin kombinációt vizsgáljanak: FOLFIRI-t, módosított IFL-t, vagy CapIRI-t, valamint, hogy a kemoterápiák mellé adott ciklooxigenáz-2-gátló (celecoxib) változtat-e az eredményeken (17). A celecoxib nem befolyásolta sem a hatásosságot, sem a biztonságosságot, ezért 430 beteg besorolása után módosították az eredeti protokollt. További 117 beteg FOLFIRI-t és bevacizumabot vagy módosított IFL-t és bevacizumabot kapott. A CapIRI kezelési kart nem folytatták a sok grade 3–4 hasmenés miatt. A vizsgálat későbbi fázisában a medián PFS a FOLFIRI + bevacizumab csoportban volt a leghosszabb. Az 1 éves túlélés is a FOLFIRI plusz bevacizumab mellett szólt (81%). A BICC-C vizsgálat bizonyította, hogy a FOLFIRI bevacizumabbal és nélküle is hatásosabb a többi irinotecan-tartalmú kombinációnál, a módosított IFL viszont szuboptimális, és ezért mCRC első vonalú kezelésére nem ajánlott. A FOLFIRI

+ bevacizumab kombináció képes tehát létrehozni a leghosszabb túlélést. Miután preklinikai vizsgálatok szerint a VEGF-gátlás tartós fenntartásával lehet a legjobb eredményeket elérni, az USA-ban nagy obszervációs vizsgálatot szerveztek BRiTE (Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety) elnevezéssel. A bevont és korábban nem kezelt 1953 beteg közül 1445-nél lépett fel progresszió. Őket három csoportra osztották: PD után nem kezelt, PD után bevacizumab nélkül kezelt és PD után bevacizumabbal kezelt. 32 hónap körüli teljes túlélést eredményezett, ha a bevacizumab adását azután is folytatták, hogy progresszió miatt a kemoterápiás komponenst megváltoztatták. A progresszió után bevacizumabot már nem kapó betegcsoportban ezzel szemben csak 20 hónap volt az átlagos túlélés (20). A 2008-as ASCO-kongresszuson mutatták be a First BEAT elnevezésű prospektív obszervációs vizsgálatot, mely a bevacizumab különböző protokollokhoz való hozzáadásának biztonságosságát vizsgálta 1965 bevont betegnél. Leggyakrabban a FOLFOX, FOLFIRI és a XELOX protokollt használták. A teljes túlélési időt illetően nem volt lényeges különbség a protokollok között, pl. a FOLFOX esetén 25,9, a FOLFIRI-nél 23,7 hónap (4).

CÉLZOTT TERÁPIÁK EGYÜTTES ADÁSA

A célzott terápiák együttes adása nem mindig fokozza a hatásosságot, pl. a bevacizumabot tartalmazó kemoterápiák és az anti-EGFR-kezelések kombinációjának

eredményei is ellentmondásosak. Holland kutatók 755 beteget számláló anyagában a capecitabin-oxaliplatin-bevacizumab kezelés mellé cetuximabot adva romlott a medián PFS (10,7 hónapról 9,4 hónapra), ami arra utal, hogy a bevacizumab és a cetuximab között negatív kölcsönhatás áll fenn (51). Hasonló eredményekre jutott a 823 beteget tartalmazó PACCE vizsgálat is, ahol a standard kemoterápia + bevacizumab mellé vagy adtak panitumumabot, vagy nem. A panitumumabot (is) kapó betegeknél a PFS és az OS is csökkent, a mellékhatások pedig fokozódtak, így a vizsgálatot le is állították. Nem véletlenül jegyzi meg Mayer, célozva a feleslegesen adagolt EGFR-ellenes kezelésre, hogy a „több nem mindig jobb” (23, 35). Nincs tehát szinergizmus a bevacizumab és a panitumumab között, sőt inkább antagonizmus áll fenn (22). Hogy ez a negatív hatás csak a bevacizumab és a panitumumab között, vagy a bevacizumab és a cetuximab között is fennáll-e, azt csak a SWOG/CALGB 80405 vizsgálat lezárása után fogjuk megtudni. Ezt a vizsgálatot 2005 novemberében indították, az orvos döntése szerinti FOLFIRI vagy FOLFOX bázisterápiával, melyhez bevacizumabot, cetuximabot, vagy mindkettőt adnak mCRC-s betegeknek első vonalban. 2300 beteget terveznek, a vizsgálat jelenleg több mint 50%-os bevonási aránynál tart, és súlyos mellékhatást eddig még nem észleltek (7). Egyéb vizsgálatok is folynak az mCRC első vonalú kezelésének optimalizálására: a DREAM (GERCOR) értékeli az OPTIMOX kombinációt, 6 ciklus FOLFOX-ot adnak, mely után a kemoterápiát leállítják, és fenntartó kezelés történik bevacizumabban önmagában, vagy erlotinibbel együtt. A CAIRO2 vizsgálat XELOX + bevacizumab, valamint XELOX + bevacizumab + cetuximab csoportokra randomizálja a betegeket (41). A VEGF- és EGF-receptorok egyéb tirozinkináz-gátlói is már klinikai vizsgálatokban szerepelnek. A PTK-ZK első- és második vonalban hatástalan volt, de más anyagok is fázis II vizsgálatokba kerültek: erlotinib (Tarceva®), sorafenib (Nexavar®), XL999, BIBF1120, BIBW2992, stb., sőt az imatinibet is vizsgálják capecitabinnal való kombinációban. A hisztondeacetiláz-gátlók (SAHA), valamint a PKC-gátlók is szóba kerültek fázis II vizsgálatok szintjén.

A vizsgálatok vélhetően igazolni fogják azt, hogy jelenleg egy optimális kemoterápia plusz egy célzott biológiai hatóanyag együttes adagolása tekintendő az mCRC első választású standard kezelésének.

ÖSSZEFOGLALÁS

Vannak olyan vélemények, melyek szerint a fluorouracil szabadalmaztatása óta eltelt ötven év sem hozott lényeges áttörést az áttétes vastagbél-daganatok kezelésében. Vitakoznunk kell ezzel a megállapítással. A kezdeti 6 hónapos átlagos túlélés megtöbbszöröződött, és ma már meghaladja a 30 hónapot is. A korábban nem operálható és így biztos halálhoz vezető májáttétek egy

része a korszerű terápiáknak köszönhetően eltávolíthatóvá válik, és az így megoperált betegek 5 éves túlélése eléri a 40–60%-ot. A vastagbél-daganatok molekuláris patológiai eltéréseinek feltérképezése segít a kezelések optimalizálásában és elméleti alapot teremt további hatékony biológiai szerek kifejlesztéséhez. A jelenleg rendelkezésre álló három citotoxikus szer és a három biológiai terápia alkalmazása, valamint az új kombinációk, melyek már klinikai vizsgálatok (EPIC, BOND, BRiTE, iBET, stb.) tárgyát képezik, egyre inkább a krónikus betegség kategóriájába sorolhatják az áttétes vastagbél-daganatokat, amikor a hosszú túlélés megtartott életminőséggel társulhat.

IRODALOM

- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626–1634, 2008
- André T, Tabernero J, Van Cutsem, et al. Phase II study with cetuximab plus FOLFOX-4 in first-line setting for epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007
- Arkenau H-T, Schmoll S, Kubicka A, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety and efficacy analysis. *Proc ASCO* 23:247s, Abstr 3507, 2005
- Berry SR, Van Cutsem E, Kretzschmar A, et al. Final efficacy results for bevacizumab plus standard first-line chemotherapies in patients with metastatic colorectal cancer: First BEAT. *J Clin Oncol* 26(15 Suppl):4025, 2008
- Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:2084–2091, 2004
- Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 23:1803–1810, 2005
- ClinicalTrials.gov. Cetuximab and/or bevacizumab combined with combination chemotherapy in treating patients with metastatic colorectal cancer. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00265850?order=1>
- Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 20:244–250, 2009
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337–345, 2004
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938–2947, 2000
- Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 96:1166–1169, 2007
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:5705–5712, 2008
- 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, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI)

- compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 25:1670–1676, 2007
15. Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases (CELIM-study). *ESMO* 2008, Abstr 510PD
 16. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 97:1139–1145, 2007
 17. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell EP, et al. Updated results of BICC-C study comparing first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in mCRC: Updated efficacy data. *J Clin Oncol* 25(18 Suppl):4027, 2007
 18. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23–30, 2004
 19. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22:1209–1214, 2004
 20. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRI TE). *J Clin Oncol* 20:5326–5334, 2008
 21. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 10:1830–1835, 2008
 22. Hecht JR, Chidiac T, Mitchell E, et al. An interim analysis of efficacy and safety from a randomized controlled trial of panitumumab with chemotherapy plus bevacizumab (bev) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *World Gastrointestinal Cancer Congress Meeting*, 2008
 23. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. An updated analysis of the safety and efficacy of oxaliplatin (Ox)/bevacizumab (bev) +/- panitumumab (pmab) for first-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC) from a randomized controlled trial (PACCE). *2008 Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2008
 24. Hedrick E, Kozloff M, Hainsworth J, et al. Safety of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated results from a large observational registry in the US (BRI TE). *J Clin Oncol* 24(18 Suppl):3536, 2006
 25. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Results of the TREE study. *J Clin Oncol* 26:3523–3529, 2008
 26. 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
 27. Hurwitz H, Yi J, Ince W, et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: Analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 14:22–28, 2009
 28. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359:1757–1765, 2008
 29. Köhne CH, Folprecht G. On prejudice and facts and choices. *Ann Oncol* 17:185–187, 2006
 30. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 23:4856–4865, 2005
 31. Koopman M, Antonioni NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 370:135–142, 2007
 32. Lakatos L, Lakatos PL. A colorectalis daganatok korszerű kezelése. *LAM* 15:177–186, 2005
 33. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 26:374–379, 2008
 34. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 66:3992–3995, 2006
 35. Mayer RJ. Targeted therapy for advanced colorectal cancer – more is not always better. *N Engl J Med* 2009, 360:623–625, 2009
 36. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16:301–308, 1998
 37. O’Neil BH, Goldberg RM. Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials. *Oncologist* 13:1074–1083, 2008
 38. Patt YZ, Liebmann J, Diamandidis D, et al. Capecitabine (X) plus irinotecan (XELIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (MCR): Final safety findings from a phase II trial. *J Clin Oncol* 22(Suppl):14S, Abstr 3602, 2004
 39. Personeni N, Fieuws S, Piessevaux H, et al. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent *in situ* hybridization study. *Clin Cancer Res* 14:5869–5876, 2008
 40. Petrioli R, Paoletti L, Marsili S, et al. FOLFOX-4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology* 70:345–350, 2006
 41. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 26(15 Suppl):LBA4011, 2008
 42. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan vs fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352:1407–1412, 1998
 43. Sakar B, Gumus M, Basaran M, et al. XELOX followed by XELIRI or the reverse sequence in advanced colorectal cancer. *Oncology* 73:298–304, 2007
 44. 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 (mCRC). *J Clin Oncol* 25(18 Suppl):4028, 2007
 45. Sanoff H, Sargent DJ, Campbell ME, et al. N9741: Survival update and prognostic factor analysis of oxaliplatin (Ox) and irinotecan (Iri) combinations for metastatic colorectal cancer (MCR). *J Clin Oncol* 25:4067, 2007
 46. Sartire-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 25:3238–3245, 2007
 47. Saunders M, Iveson T. Management of advanced colorectal cancer: state of the art. *Br J Cancer* 95:131–138, 2006
 48. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 370:143–152, 2007
 49. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 94:798–805, 2006
 50. Thirion P, Michelis S, Pignon JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated metaanalysis. *J Clin Oncol* 22:3766–3775, 2004
 51. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:563–572, 2009

52. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 22:229–237, 2004
53. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 24:394–400, 2006
54. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352:2696–2704, 2005
55. Van Cutsem E, Hoff PM, Haper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 90:1190–1197, 2004
56. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 25(18 Suppl):4000, 2007
57. Van Cutsem E, Lang I, D’Haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 26(15 Suppl):2, 2008
58. Velho S, Oliveira C, Ferreira A, et al. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. *Eur J Cancer* 41:1649–1654, 2005
59. Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase III study of irinotecan/5-FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC): CALGB 80203 preliminary results. *J Clin Oncol* 24(18 Suppl):3509, 2006
60. Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. *J Clin Oncol* 26:5668–5670, 2008
61. Yaman E, Uner A, Er O, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (xelox) in the treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 24:431–435, 2007