

Terapie kolorektálního karcinomu – stav v roce 2011

Tomáš Büchler

Onkologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Základem terapie karcinomu kolon bez vzdálených metastáz je kompletní chirurgické odstranění nádorové tkáně a adekvátní adjuvantní systémová chemoterapie. U nemocných s metastatickým nádorem je nutné identifikovat ty pacienty, kteří by mohli mít prospěch z metastazektomie. U generalizovaného kolorektálního karcinomu chemoterapie a terapie cílenými léky významně prodlužují dobu dogrese, celkové přežití a zlepšují kvalitu života pacientů.

Klíčová slova: nádory kolon, nádory rekta, chemoterapie, cílená léčba.

Treatment of colorectal cancer in 2011

Complete surgical removal of the primary tumour and regional lymph nodes is the most important step in curative treatment of non-metastatic colorectal cancer. Adjuvant chemotherapy significantly increases the proportion of patients surviving long-term without evidence of disease. Chemotherapy and targeted therapy have become the mainstay of metastatic colorectal cancer treatment. It is critical to identify those patients with metastatic disease who could benefit from metastasectomy.

Key words: colon cancer, rectal cancer, chemotherapy, targeted therapy.

Onkologie 2011; 5(4): 215–218

1. Úvod

Kolorektální karcinom (CRC) je nejčastějším nádorem české populace. Jeho incidence v roce 2008 byla 78,7 případů na 100 tisíc obyvatel (8 236 nových nemocných) a mortalita 41,2 na 100 tisíc obyvatel (4 313 úmrtí). Incidence CRC v ČR má trvale vzestupnou tendenci (1). Ve většině případů se jedná o adenokarcinom. Postiženo je u 15 % pacientů caecum nebo colon ascendens, u 10 % colon transversum, u 5 % colon descendens, u 25 % colon sigmoideum a u 45 % rektum (2). Asi 3 % nemocných má synchronní kolorektální nádory a u mnoha dalších jsou spolu s karcinomem nalezeny premaligní polypy.

Cílem tohoto sdělení je poskytnout aktualizovaný přehled terapie kolorektálního karcinomu na základě českých a nejvlivnějších zahraničních *guidelines* (3–7).

2. Lokalizovaný kolorektální karcinom (stadia 0–III)

2.1. Nádory colon

Základem terapie karcinomu colon bez vzdálených metastáz je kompletní odstranění nádorové tkáně s adekvátním lemlem tkáně ne-nádorové. Pokud je předpokládána diagnóza invazivní karcinom, provádí se resekce příslušného úseku tlustého střeva a lokoregionálních lymfatických uzlin. Přibližně třetina pacientů s nádory colon musí být operována neodkladně pro střevní obstrukci nebo perforaci. Pacienti, u nichž byla provedena neodkladná

operace, mají celkově horší prognózu než pacienti, u nichž byl chirurgický výkon proveden elektivně (8).

Cílem adjuvantní systémové léčby u nádorů colon je snížit počet vzdálených recidiv nádoru zničením mikrometastáz. Podmínkou pro adjuvantní terapii je vyhovující celkový klinický stav (performance status 0–2) a nepřítomnost komorbidit výrazně snižujících očekávanou dobu života.

U nádorů ve stadiu II je adjuvantní chemoterapie vhodná u pacientů s vysokým rizikem recidivy nádoru. Akceptovanými rizikovými faktory jsou malý počet (<12) resekovaných uzlin, kdy je nemožné jednoznačně vyloučit lokoregionální lymfatické metastázy, nízká diferenciacie nádoru (grade 3 nebo 4), prorůstání nádoru přes celou stěnu střeva (stadium T4), perforace nebo obstrukce tlustého střeva jako první projev nádoru, angioinvaze/lymfangioinvaze a zvýšená hladina onkomarkeru CEA (3–5, 9). U pacientů s CRC ve stadiu II s vysokým rizikem nicméně adjuvantní chemoterapie podle studie QUASAR prokázala absolutní redukcí rizika úmrtí jen o 3,6 % (10).

Adjuvantní chemoterapie po kompletní resekci nádoru kolon stadia III zvyšuje šanci na dlouhodobé přežití bez známek onemocnění přibližně o 30 %, a je proto jednoznačně indikovaná (4, 11).

Kontroverze vyvolává indikace adjuvantní chemoterapie u pacientů, jejichž nádor vykazuje mikrosatelitovou instabilitu (MSI). Ta se zdá být

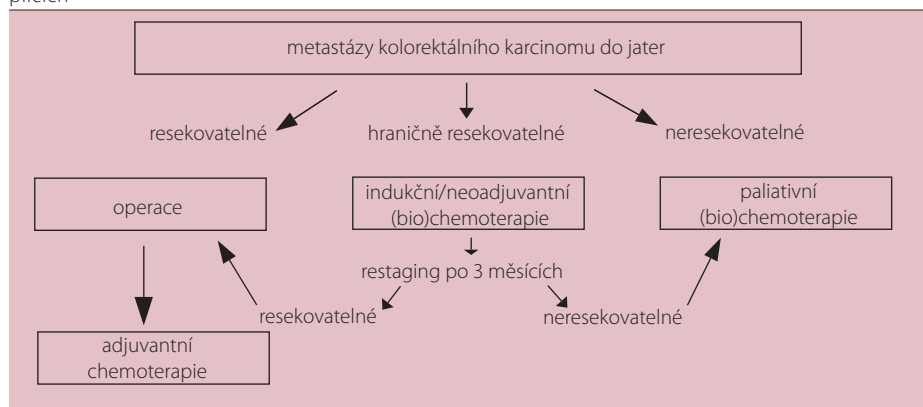
spíše prognostickým nežli prediktivním faktorem a její přítomnost koreluje s nižším stadiem nádoru a delším přežitím nemocných. Chemoterapie přináší zřejmě prospěch nemocným ve stadiu III, zatímco ve stadiu II u nádorů s MSI její rizika převyšují potenciální benefit (4).

2.2. Režimy adjuvantní chemoterapie CRC

Adjuvantní chemoterapie se má podávat po dobu 6 měsíců (4). Základem adjuvantní léčby CRC jsou fluoropyrimidiny s hlavním zástupcem 5-fluorouracil (5FU). Fluoropyrimidiny lze v adjuvanci CRC podávat v bolusových režimech 5FU (varianty podle Mayo a podle Roswell Park), v režimu s kontinuální 46hodinovou infuzí 5FU podle deGramonta a také v podobě perorálního prekursoru léku 5FU kapecitabinu.

Uvedené režimy se obecně považují za ekvivalentní stran účinnosti (tj. vlivu na OS a PFS). Podle novějších analýz lze ovšem kapecitabinem dosáhnout mírně lepších výsledků než bolusovými režimy a infuzní režim podle deGramonta má zase nejlepší profil toxicity (12, 13). V této souvislosti je potřeba zmínit, že fluoropyrimidinové režimy mají prokazatelně odlišnou toxicitu v různých geografických oblastech světa (například USA versus Evropa), což možná souvisí s dietním příjmem kyseliny listové.

Oxaliplatinu přidanou k intravenózně podávanému 5FU zvyšuje účinnost adjuvance za cenu vyšší toxicity (zejména neurotoxicity a hematotoxicity). Randomizovanými studiemi

Schéma 1. Schéma léčebného postupu u kolorektálního karcinomu s metastázami v játrech nebo plicích

jsou ověřené režimy přidávající oxaliplatinu k bolusovému 5FU (FLOX), infuznímu 5FU (FOLFOX4 a mFOLFOX6) a také ke kapecitabinu (XELOX nebo CapOX) (14–16).

Cílené léky (bevacizumab, panitumumab, cetuximab) ani irinotekan v adjuvanci v současnosti místo nemají. Při penetraci nádoru do fixované struktury (T4) lze zvážit adjuvantní (chemo)radioterapii na tuto lokalizaci (4).

2.3. Nádory rekta

U nádorů rekta stadia T1 a T2 bez postižení lymfatických uzlin je primární terapie chirurgická. Riziko lokální rekurence lze u nádorů rekta stadia T3 a T4 a nádorů s postižením lokálních lymfatických uzlin snížit asi na 5 % předoperační nebo pooperační chemoradioterapií. Předoperační chemoradioterapie kromě toho někdy umožní zachování análního svěrače při operaci. Přidáním chemoterapie 5FU k radioterapii se zvýší počet nádorových regresí, ale bez dopadu na PFS nebo OS pacientů oproti radioterapii samotné (17). Obvyklá dávka radioterapie je 45–50 Gy ve 25–28 frakcích na oblast malé pánve v konkomitanci s fluoropyrimidinovým cytostatikem. Většina našich pracovišť podává během radioterapie kapecitabin v dávce 825 mg/m² dvakrát denně, což je režim s prokázanou účinností a akceptovatelnou toxicitou (18–21). Zásady systémové adjuvantní chemoterapie nádorů rekta jsou jinak stejné jako u nádorů kolon.

3. Metastatický kolorektální karcinom

3.1. Terapie první linie

Medián celkového přežití pacientů od diagnózy metastatického CRC je při využití moderních léčebných postupů dnes již více než 2 roky, bez léčby ale jen přibližně 9 měsíců. Zásadní význam pro plánování strategie terapie má hodnocení celkového stavu pacientů (tj. odhad tolerance kombinované systémové léčby) a identifikace nemocných s resekabilními

a hraničně resekabilními metastázami (schéma 1). Jako jinde v onkologii, i zde je výhodné zařadit pacienty do klinických studií, jsou-li k dispozici.

U pacientů v dobrém celkovém stavu, bez závažných komorbidit a s předpokládaným relativně agresivním průběhem nádorové nemoci, je terapií první volby režim kombinující fluoropyrimidin s oxaliplatinou (FOLFOX nebo XELOX) nebo irinotekanem (FOLFIRI nebo XELIRI) a cíleným lékem.

Bevacizumab zvyšuje účinnost aktivní chemoterapie. V randomizovaných studiích zlepšoval PFS, OS a procento léčebných odpovědí s chemoterapiemi 5-FU/LV/irinotekan, 5-FU/LV a kapecitabin. Prodlužuje PFS také v kombinacích s 5FU nebo kapecitabinem a oxaliplatinou v první linii léčby metastatického CRC (4).

Cetuximab a panitumumab mají účinek jen u nemocných bez mutace onkogenu K-ras v nádorových buňkách. V první linii léčby dosahoval cetuximab nejlepší výsledky v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI (22), zatímco výhoda jeho kombinace s chemoterapií FOLFOX nebyla v první linii jednoznačně prokázána (23). Panitumumab lze v první a ve druhé linii použít v kombinaci s chemoterapií FOLFOX, resp. FOLFIRI (24, 25). Na základě výsledků randomizovaných studií probíhá v těchto dnech v Evropě registrace biochemoterapeutických režimů s panitumumabem.

Kombinace chemoterapie + bevacizumab + cetuximab/panitumumab celkové přežití zhoršuje a je kontraindikována (26, 27).

Chemoterapii či biochemoterapii lze podávat buď do předem plánovaného počtu cyklů (obvykle 12 cyklů, což odpovídá 6 měsícům terapie), nebo do progresu či limitující toxicity. Kombinované režimy lze po dosažení nádorové odpovědi buď přerušit, nebo, což je výhodnější, pokračovat v udržovací léčbě jen fluoropyrimidinem podle strategie použité ve studiích OPTIMOX1 a OPTIMOX2 (28, 29). Při progresi se doporučuje znovu zahájit terapii původně použitým kombinovaným režimem.

U pacientů s horší předpokládanou tolerancí léčby nebo neagresivním průběhem nemoci je možné podat režimy s infuzním 5FU, bolusovým podáním 5FU nebo perorální terapií kapecitabinem. Celkové přežití pacientů se mezi těmito režimy významně neliší (30).

Nezanedbatelnou částí onkologické terapie metastatického kolorektálního karcinomu je léčba podpůrná (terapie bolesti, péče o výživu, paliativní operace nebo endoskopické zákroky k udržení nebo obnově pasáže, paliativní radioterapie).

3.2. Terapie druhé a další linie

Pokud dojde k progresi, v léčbě druhé linie lze využít druhou z kombinovaných chemoterapií na bázi 5FU. Existují důkazy, že sekvence FOLFOX-FOLFIRI a FOLFIRI-FOLFOX jsou ekvivalentní (31). U pacientů bez K-ras mutace je možno i ve druhé linii přidat cílený lék (cetuximab/panitumumab po progresi na bevacizumabu nebo opačně). Je prokázáno, že také bevacizumab zlepšuje přežití pacientů v kombinaci s chemoterapií FOLFOX ve druhé linii terapie (32).

Po další progresi již terapie nebývá příliš účinná. U části pacientů dochází k dočasné stabilizaci onemocnění při monoterapii irinotekanem (případně jeho kombinací s cetuximabem) nebo monoterapii cetuximabem či panitumumabem, nebyly-li již použity v předchozí terapii (33, 34). Bevacizumab bez chemoterapie je zcela neúčinný. Občas se ještě zdaří nemoc pozdržet podáváním kapecitabinu, i když pro tuto jeho aplikaci není opora v publikovaných studiích ani platných českých či mezinárodních guidelines (3, 4).

3.3. Terapie pacientů s resekabilními a hraničně resekabilními metastázami

Přibližně 20 % pacientů, u nichž se dosáhne kompletní resekce primárního nádoru a všech metastáz, přežívá dlouhodobě bez známek nádorové nemoci (4). Za resekabilní se považují metastázy v játrech nebo plicích, pokud lze kompletně chirurgicky odstranit při zachování adekvátní funkce postiženého orgánu. Podmínkou je samozřejmě také kompletní odstranění primárního nádoru a lokoregionálních uzlinových metastáz. Resekabilitu metastáz posuzuje chirurg se zkušenostmi v této oblasti ve spolupráci s dalšími členy multidisciplinárního týmu. U některých pacientů mohou být indikovány i opakované resekce metastáz.

U nemocných s inoperabilními metastázami v játrech nebo plicích je indikována indukční (neoadjuvantní) biochemoterapie s cílem zmenšit velikost ložisek a tím umožnit operační výkon.

Tabulka 1. Přehled výsledků vybraných studií biochemoterapie pro první linii léčby mCRC. Procento nádorových regresí (RR – response rate) je důležitým kritériem výběru neoadjuvantního režimu pro pacienty s potenciálně resekovatelnými metastázami

Studie	Terapie	K-ras	RR	PFS	p (PFS)
Hurwitz (40)	IFL		35	6,2	< 0,001
	IFL+bev		45	10,6	
Saltz (41)	XELOX/FOLFOX		38	8,0	0,0023
	XELOX/FOLFOX + beV		38	9,4	
CAIRO-2 (26)	CAPOX + bev	wt	61,4	10,6	0,3
	CAPOX + bev + cet	wt	50	10,5	
	CAPOX + bev	mut	45,9	12,5	0,003
	CAPOX + bev + cet	mut	59,2	8,1	
PACCE (27)	FOLFOX + bev	wt	56	11,5	0,44
	FOLFOX + bev + pan	wt	50,9	9,8	
OPUS (42)	FOLFOX4	wt	37	7,2	0,016
	FOLFOX4 + cet	wt	61	7,7	
	FOLFOX4	mut	49	8,6	0,62
	FOLFOX4 + cet	mut	33	5,5	
PRIME (24)	FOLFOX	mut	40	8,8	0,02
	FOLFOX + pan	mut	40	7,3	
	FOLFOX	wt	48	8,0	0,02
	FOLFOX + pan	wt	48	8,0	
HORIZON II (43)	FOLFOX/XELOX		50	8,2	0,01
	FOLFOX/XELOX + cediranib		51	8,6	
NORDIC VII (44)	FLOX + cet	wt	46	7,9	0,66
	FLOX	wt	47	8,7	
	FLOX + cet	mut	49	9,2	0,07
	FLOX	mut	40	7,8	
COIN (23)	FOLFOX/XELOX + cet	wt	59	8,6	0,6
	FOLFOX/XELOX + cet	wt	50	8,6	
	FOLFIRI	wt	43,2	8,7	0,02
	FOLFIRI + cet	wt	59,3	9,9	
	FOLFIRI	mut	40,2	8,1	0,75
	FOLFIRI + cet	mut	36,2	7,6	
Bev – bevacizumab, cet – cetuximab, pan – panitumumab, wt – wild type, mut – mutovaný, RR – response rate, PFS – doba do progresu					

Nejvyššího procenta nádorových regresí u nádorů bez mutace K-ras bývá dosaženo kombinací režimů FOLFOX nebo FOLFIRI s anti-EGFR léky cetuximabem nebo panitumumabem. V této indikaci je rozhodujícím indikátorem účinnosti terapie procento nádorových regresí (response rate, RR), a nikoli prodloužení OS nebo PFS daných chemoterapeutickým režimem. Léčba dosahujícího vysokého procenta RR totiž umožní vyšší procento kurativních resekcí (tabulka 1). Samozřejmě, parametrem pro posouzení účinnosti celého multimodálního postupu (systémová + lokální terapie) ve srovnání s léčbou jen systémovou nebo jen lokální zůstává OS a v této konkrétní situaci také procento pacientů dlouhodobě přežívajících v kompletní remisi.

Další režimy, které lze indikovat bez ohledu na přítomnost mutace K-ras v nádoru, jsou FOLFOX nebo FOLFIRI s bevacizumabem, vysoce agresivní chemoterapie režimem FOLFOXIRI nebo (jen ve specializovaných centrech) regionální podávání fluoropyrimidinů do arteria hepatica. Při použití optimálního léčebného režimu se navíc daří dosáhnout resekability u asi 30% pacientů s původně neresekovatelnými metastázami v játrech nebo plicích, což u asi 25% z nich vede k dlouhodobé kompletní remisi (35, 36).

Neoadjuvantní biochemoterapie neovlivňuje výrazněji pooperační morbiditu (37, 38).

Někteří autoři doporučují neoadjuvantní chemoterapii i před operací primárně resekovatelných metastáz, a to na základě výsledků randomizované

studie EORTC 40983 (39). V této randomizované studii bylo tříleté přežívání bez progresu významně vyšší u pacientů léčených 6 cykly chemoterapie FOLFOX4 před operací a 6 cykly po operaci ve srovnání s kontrolní skupinou bez systémové léčby (42% versus 33%). Žádná randomizovaná studie zkoumající podání čistě adjuvantní chemoterapie modernějšími režimy po metastazektomii zatím publikovaná nebyla. Současná léčebná doporučení se ovšem shodují na užitečnosti nejúčinnější známé adjuvantní terapie, kterou je FOLFOX (varianty mFOLFOX6 a FOLFOX4) u nemocných po radikální metastazektomii.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Gelnarová E, et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23: 311–324.

2. Alberts SR, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancers. In: Casciato DA, Territo MC (eds). *Manual of Clinical Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009: 188–236.

3. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 13. vydání. 1. 8. 2011.

4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer Version 3.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf [přístup 26.6.2011].

5. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): 70–7.

6. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): 93–97.

7. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): 82–6.

8. Anderson JH, Hole D, McArdle CS. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1992; 79(7): 706–709.

9. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17: 1347–1159.

10. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370(9604): 2020–2029.

11. IMPACT Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT). *Lancet* 1995; 345: 939–44.

12. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007 Jun; 25(16): 2198–2204.

13. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (N016968): No impact of age on disease-free survival (DFS). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract No: 284, http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=2193 (přístup 9.6.2010).

14. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 102–109.

15. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.

16. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxa-

liplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008; 19(10): 1720–1726.

17. Bonnetain F, Bosset J, Gerard J, et al. An analysis of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3–4 rectal cancer on survival in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: Surrogacy in question? *J Clin Oncol* 29; 2011; (Suppl): 3506.

18. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006; 17: 246–251.

19. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 762–771.

20. Slampa P, Kocáková I, Sefr R, et al. Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine. *J BUON* 2004; 9: 33–40.

21. Soumarova R, Skrovina M, Bartos J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine followed by laparoscopic resection in locally advanced tumors of middle and low rectum – toxicity and complications of the treatment. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 251–256.

22. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 200; 360(14): 1408–1417.

23. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011; 377(9783): 2103–2114.

24. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4697–4705.

25. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706–4713.

26. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–572.

27. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 672–680.

28. 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* 2006; 24: 394–400.

29. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5727–5733.

30. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper 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* 2004; 90: 1190–1197.

31. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.

32. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–1544.

33. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.

34. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–1664.

35. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005; 16: 425–429.

36. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243–9249.

37. 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* 2008; 26: 1830–1835.

38. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38–47.

39. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–1664.

40. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.

41. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.

42. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.

43. Hoff P, Hochhaus A, Pestalozzi B, et al. Cediranib + FOLFOX/XELOX versus placebo + FOLFOX/XELOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. Program and abstracts of the 35th European Society of Medical Oncology Congress; October 8–12, 2010; Milan, Italy. Abstract LBA19.

44. Tveit K, Guren T, Glimelius B, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl 4): 365.

45. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–2019.

MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Videňská 800, 140 59 Praha 4
tomas.buchler@fn.cz

