

Role cetuximabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Luboš Holubec, Vít Martin Matějka, Václav Liška, Jiří Salvét, Jana Dreslerová, Vladimír Třeška, Jindřich Fínek

Komplexní onkologické centrum a Chirurgická klinika FN a LF UK v Plzni

Cílená biologická léčba se stává standardem personalizované medicíny nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním. Příkladem personalizované onkologie u nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem je léčba anti-EGFR protilátkou cetuximab u nemocných s nemutovaným typem genu K-ras. Autoři se v následujícím sdělení věnují problematice cetuximabu v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu se zaměřením na léčbu jaterních metastáz.

Klíčová slova: K-ras, cetuximab, kolorektální karcinom, jaterní metastázy.

Role of cetuximab in treating metastatic colorectal cancer

Targeted biological therapy is becoming a standard in personalized medicine in patients with advanced cancer. An example of personalized oncology in patients with metastatic colorectal cancer is the treatment with cetuximab, an anti-EGFR antibody, in patients with an unmutated form of the K-ras gene. The authors deal with the role of cetuximab in treating metastatic colorectal cancer with a focus on the treatment of hepatic metastases.

Key words: K-ras, cetuximab, colorectal cancer, hepatic metastases.

Onkologie 2011; 5(5): 298–300

Úvod

Česká republika zaujímá vedoucí postavení ve světových statistikách incidence a mortality kolorektálního karcinomu (KRK) (1). Kolorektální karcinom metastazuje nejčastěji do jater, a to přibližně u 60 % nemocných. V současné době je radikální resekce jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (JMKRK) předpokladem úspěšné terapie a dává spolu s podáním protinádorové onkologické léčby nemocnému šanci na dlouhodobé přežití (2).

Cílená biologická léčba pomocí monoklonálních protilátek

Cílená biologická léčba se stává standardem personalizované medicíny nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním (3). V případě nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mKRK) máme v současné době dvě možnosti: inhibici angiogeneze pomocí monoklonální protilátky bevacizumab či využití anti-EGFR protilátek. Zatímco u inhibice angiogeneze neznáme účinný prediktor léčby, u anti-EGFR protilátek hraje zásadní roli mutace genu K-ras.

Jednou z anti-EGFR protilátek je chimerická, monoklonální protilátka třídy IgG1 cetuximab (Erbix), která je zaměřena proti extracelulární části receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Zvýšená exprese tohoto tyrozinkinázového receptoru, označovaného též HER-1 (erbB-1), byla prokázána u většiny pacientů s mKRK (4, 5). Cetuximab se váže na extracelulární doménu

EGFR s vyšší afinitou než dva hlavní přirozené růstové faktory aktivující receptor: epidermální růstový faktor (EGF) a transformující růstový faktor alfa (TGF- α) a působí tak jako kompetitivní inhibitor jejich fyziologických účinků. Vazba cetuximabu na EGFR blokuje nitrobuňčnou signalizaci EGFR a vede na buněčné úrovni k inhibici proliferace, angiogeneze a dediferenciace, stimulaci apoptózy a blokuje uvolňování proteáz a jejich inhibitorů, čímž inhibuje tvorbu metastáz (6, 7). K dalším protinádorovým účinkům cetuximabu patří inhibice produkce angiogenních faktorů a stimulace protinádorové imunity. Jedná se především o aktivaci komplementu a zprostředkování na komplementu a protilátkách závislé buněčné cytotoxicity. V preklinických studiích cetuximab prokázal protinádorový účinek (a to jak in vitro, tak in vivo) s cytostatiky, především s irinotecanem. Byl popsán i mechanismus překonání rezistence k chemoterapii, na kterou již nebyla při předchozí léčbě zaznamenána žádná léčebná odpověď (5, 7–9).

Příkladem personalizované onkologie u nemocných s mKRK je vyšetřování biomarkerů. Již několik let je u těchto nádorů vyšetřována exprese receptoru pro EGFR. Nověji se ukázalo, že zásadní prediktivní roli hraje mutace genu K-ras. V případě mutace tohoto genu je dráha, na jejímž počátku stojí právě EGFR, trvale stimulována, a proto zablokování receptoru nezastaví proliferaci nádorové buňky. Naopak buňky s nemutovaným typem (wild-type) K-ras mají tuto signální dráhu funkční a cetuximabem ji

lze ovlivnit. K-ras je tedy onkogen, který se vyskytuje ve dvou alelách – přirozené (wild type) a mutované. Wild-type alelu lze zablokovat cetuximabem a tato léčba je pak maximálně účinná. V rámci studie CRYSTAL bylo prokázáno, že není korelace mezi léčebnou odpovědí a pozitivitou či negativitou imunohistochemického stanovení EGFR. Naopak v rámci této studie, stejně jako ve studii OPUS, byl prokázán prediktivní význam vyšetření K-ras. Na základě metaanalýzy obou studií je K-ras status nezávislý prognostický faktor asociovaný s mediánem přežití a dobou do progresu (10, 11). Význam mutace K-ras byl studován i v dalších klinických studiích (29). Diskutuje se i o dalších prediktivních faktorech, jako jsou mutace B-RAF, PTEN aj. Studie CRYSTAL prokázala, že mutace BRAF není prediktivním, ale prognostickým faktorem účinnosti cetuximabu v léčbě mKRK. Nemocní s mutací tohoto genu mají horší prognózu onemocnění bez závislosti na léčbě (10, 11). Dle doporučení odborných společností je tedy cetuximab určen k léčbě nemocných s mKRK s nemutovaným genem K-ras (wild type). V České republice je stále vyžadováno také stanovení exprese EGFR (12). Toto stanovení je stále požadováno zástupci zdravotních pojišťoven, proto je také v doporučení České onkologické společnosti. Například ale v doporučeních NCCN je výslovně uvedeno, že žádnému pacientovi nesmí být odepřena léčba inhibitory anti EGFR protilátkami jen na základě stanovení EGFR. V současné době není např. V USA testování EGFR doporučeno (12).

Postavení cetuximabu v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu

Efektivita cetuximabu ve druhé a dalších liniích léčby mKRK byla prokázána v rámci řady klinických studií. Klinická studie fáze II. BOND (*Bowel Oncology with erbitux antibody*) představovala zásadní studii v historii této monoklonální protilátky. U intenzivně předléčených nemocných s mKRK byla ve dvou ramenech srovnávána léčba samotným cetuximabem s kombinací cetuximabu a irinotecanu. Kombinovaná léčba vedla ke zlepšení léčebné odpovědi (23 % vs. 11 %), prodloužení doby do progresu (4,1 oproti 1,5 měsíce) a mediánu přežití (8,6 vs. 6,9 měsíce). Podmínkou zařazení pacientů do studie byla pozitivní nádorová exprese EGFR a selhání předchozí léčby irinotecanem (8). Na základě této studie byl cetuximab kategorizován a zařazen do léčby pacientů s mKRK nejprve v USA a následně v Evropě, od roku 2005 se začal používat cetuximab také v České republice. Podobných výsledků, jako ve studii BOND, bylo dosaženo i v dalších provedených studiích: např. ve studii NCIC CO. 17, studii LABEL (*Latin American erBitux prE-Licence study*), MABEL (*Monoclonal Antibody erBitux in a European pre-Licence study*), EVEREST (*Evaluation of Various Erbitux Regimens by means of Skin and Tumour biopsies*), studii 045, studii EPIC (*The Erbitux Plus Irinotecan in Colorectal Cancer*). Tyto studie přinesly nová data nejen ve zlepšení objektivních parametrů léčebné úspěšnosti, ale předmětem zájmu byla také bezpečnost podání biologické léčby a kvalita života nemocných (13–17).

Průkaz účinnosti cetuximabu v 1. linii léčby mKRK přinesla studie fáze III CRYSTAL (*Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapy for metaStatic colorectal cancer*) a studie fáze II. OPUS (*Oxaliplatin and Cetuximab in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*) (11, 18). Obě studie prokázaly, že u pacientů s wild-type (wt) K-ras byla léčba cetuximabem a standardní chemoterapií výrazně účinnější než u pacientů s mutovaným K-ras. Zvýšená účinnost se projevila především ve vyšším počtu terapeutických odpovědí a snížení rizika progresu onemocnění v porovnání s nositeli mutovaného K-ras v nádorových buňkách. Ve studii OPUS byla hodnocena účinnost a bezpečnost přidání cetuximabu k režimu FOLFOX4 u 337 nemocných. Výsledky studie ukázaly, že přidání cetuximabu k režimu FOLFOX4 zvyšuje četnost léčebných odpovědí o 65 % a prodlužuje střední dobu přežití

bez progresu o 7 %, avšak pouze v případě, že nádorové buňky vykazují přítomnost wild-type K-ras. Riziko progresu se snížilo o 43 %. Celkové přežití kombinace s cetuximabem činilo 22,8 měsíce, při samotné chemoterapii 18,5 měsíce.

Ve studii CRYSTAL bylo léčeno 1 198 pacientů. Kombinovaná léčba cetuximabu s FOLFIRI (5-fluorouracil, kyselina listová, irinotecan) měla tyto přínosy: 1letého přežití dosáhlo 43 % pacientů oproti 25 % při léčbě FOLFIRI, 2letého přežití dosáhlo 51 % pacientů oproti 44 % při léčbě FOLFIRI. Celková doba přežití byla při kombinaci s cetuximabem 23,5 měsíců (samotná chemoterapie 20,0, $p = 0,0094$). Riziko progresu onemocnění se při aplikaci cetuximabu snížilo o 30 %. Pravděpodobnost léčebné odpovědi se zvýšila téměř dvojnásobně. U pacientů s wild-type formou genu K-ras se zvýšil počet dosažených léčebných odpovědí ze 43 % na 59 %, tj. zvýšení o 37 % ($p = 0,0025$) a došlo ke snížení rizika progresu o 32 % a relativní riziko úmrtí o 16 %. Kombinace režimu FOLFIRI s cetuximabem posunula u pacientů s wild-type K-ras střední délku přežití (medián OS) za hranici 24 měsíců. U pacientů s metastázami pouze v játrech bylo při léčbě cetuximab+FOLFIRI dosaženo celkem 77 % léčebných odpovědí. Studie CRYSTAL se tak stala klíčovou studií, na základě které bylo Evropskou lékařskou agenturou (EMA) schváleno užití cetuximabu v 1. linii léčby mKRK. V červenci roku 2011 byla úhrada 1. linie léčby mKRK schválena také v České republice.

Metaanalýza studií CRYSTAL a OPUS byla navržena tak, aby zhodnotila dobu přežití (OS), dobu do progresu (PFS) a počet léčebných odpovědí (RR) u populace 482 pacientů s mKRK, kteří měli wild-type K-ras. Výsledky ukázaly, že riziko úmrtí se snížilo při léčbě kombinací cetuximab/chemoterapie o 19 % ($p = 0,0062$) v porovnání s pacienty na samotné chemoterapii. Riziko progresu onemocnění (PFS) se snížilo o 34 % ($p = 0,0001$) u nemocných s kombinovanou léčbou. Pravděpodobnost léčebné odpovědi se u nemocných s kombinovanou léčbou téměř zdvojnásobila ($p = 0,0001$) (11, 18).

Další studií, která se zabývala přínosem přidání cetuximabu ke standardní chemoterapii na bázi oxaliplatinu, byla studie COIN. Tato randomizovaná studie fáze III porovnávala u nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem kontinuální podání režimů FOLFOX a XELOX bez cetuximabu (rameno A), s cetuximabem (rameno B) a intermitentní aplikaci režimů FOLFOX/

XELOX (léčba 12 týdnů a následně při progresi – rameno C). Celkem bylo zařazeno 2 445 pacientů. Primárním cílem bylo zhodnocení OS u skupiny s wild-type K-ras. Analýza neprokázala benefit přidání cetuximabu k režimu s oxaliplatinou jak v celkovém přežití (17,0 vs. 17,9 měsíce, $p = 0,68$), tak v bezpříznakovém přežití (v obou ramenech 8,6 měsíce, $p = 0,6$). Tento výsledek je v rozporu s publikovanými daty studií CRYSTAL a OPUS, jež obě prokázaly benefit přidání cetuximabu (první k režimu FOLFIRI, druhá k režimu FOLFOX) jak v bezpříznakovém, tak i v celkovém přežití, i když ve studii OPUS nedosáhl rozdíl v celkovém přežití statistické významnosti. Intermitentní podání oxaliplatinu nebylo přínosem (31, 32). Jako příčina rozporu výsledků studie COIN s ostatními studiemi je udávána možná synergní toxicita capecitabinu a oxaliplatinu, diskutovány byly i prognostické a prediktivní faktory na základě subanalýz této studie (BRAF, NRAS, PIK3CA a další) (33).

Postavení cetuximabu v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

U 50–75 % nemocných s lokálně pokročilým KRK dochází v průběhu nádorového onemocnění ke vzdálenému metastazování do jater. V současné době pouze radikální chirurgická resekce dává těmto nemocným naději na potenciální vyléčení, evet. signifikantní prodloužení života. Z celkového množství pacientů s metastatickým postižením jater je k chirurgické léčbě primárně indikována necelá čtvrtina nemocných. U zbylých 75 % je onemocnění shledáno jako primárně neresekabilní. Kombinací léčby onkologické a chirurgické lze ale dosáhnout zvýšení resekability u dalších 15–40 % nemocných, a tím zlepšit jejich naději na dlouhodobé přežívání. Klíčovou roli zde sehrává odborný multidisciplinární tým (onkolog, radiodiagnostik, jaterní chirurg, internista). Tam, kde tato spolupráce dobře funguje, lze dosáhnout pětiletého přežití pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu přes 50 % (19, 20). Optimální léčebný postup první linie pro metastazující kolorektální karcinom nelze stanovit. U primárně neresekabilních jaterních metastáz je na místě zahájení onkologické léčby a po „downsizingu“ (zmenšení ložiska) provedení resekce (21). Neoadjuvantní (indukční) systémovou léčbou lze při použití moderních režimů chemoterapie s oxaliplatinou a irinotecanem přidaných k 5-fluorouracilu a leukovorinu nebo capecitabinu dosáhnout objektivní léčebné odpovědi více než 50 % a až

24měsíčního mediánu přežití (22). Přidání cílené biologické léčby současně s konvenční chemoterapií nadále zvyšuje počty objektivních léčebných odpovědí a délku přežití. Optimální indukční režim by měl být co nejméně toxický. Nežádoucí projevy hepatotoxicity konvenčních chemoterapeutik jsou všeobecně známy (23, 24). Cílená biologická léčba by tedy měla být zatížena minimem nežádoucích účinků na jaterní parenchym. Tato kritéria splňuje monoklonální protilátka cetuximab (25, 26). U nemocných s neresekovatelnými jaterními metastázami a (wt) K-ras byla účinnost indukční léčby cetuximabem prokázána v multicentrické, randomizované studii CELIM (27). Do studie bylo celkem zařazeno 111 nemocných s neresekabilními jaterními metastázami. Kritéria neresekability jaterních metastáz v této studii byla následující: 5 a více metastatických ložisek; technická neresekabilita; infiltrace jaterních žil; infiltrace obou jaterních arterií nebo infiltrace obou větví portální žíly. U těchto nemocných byla hodnocena účinnost cetuximabu v kombinaci s režimy FOLFIRI nebo FOLFOX 6. Studie ukázala, že u 79 % pacientů s nemutovaným genem K-ras došlo při léčbě cetuximabem k výraznému zmenšení velikosti a rozsahu metastáz, což umožnilo provést jejich resekci u 43 % pacientů (u 34 % pacientů se podařilo provést radikální R0 resekci). Účinnost cetuximabu v indukční léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu prokázala i studie POCHER, kde byla podána indukční léčba cetuximabem v kombinaci s intenzivní chronomodulační konvenční chemoterapií na bázi irinotecanu, 5-fluorouracilu, leukovorinu a oxaliplatinu. Do studie bylo zařazeno celkem 43 nemocných s primárně neresekovatelnými jaterními metastázami. Radikální R0 resekce bylo dosaženo u 60 % nemocných, medián celkového přežití byl 37 měsíců, a 2leté přežití bylo dosaženo u 68 % nemocných. Intenzivní terapie byla zatížena vyšší toxicitou léčby, při modifikaci dávkové intenzity však byla pro nemocné zvládnutelná (27).

Závěr

Monoklonální anti-EGFR protilátka cetuximab představuje, za předpokladu stanovení nemutovaného genu K-ras, cílenou biologickou léčbu, která se stává standardem personalizované medicíny nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

*Tato publikace byla podpořena grantem
IGA MZCR 10230.*

Literatura

1. Zavoral M, Suchánek S, Závada F, a kol. Colorectal cancer screening in Europe. *J Gastroenterol* 2009; 15: 5907–5915.
2. Ryska M, Pantoflíček J, Dušek L. Chirurgická léčba jaterních metastáz kolorektálního původu v České republice: současný celostátní survey. *Rozhl Chir* 2010; 89(2): 100–108.
3. Holubec L, Matějka VM. Role cetuximabu ve 2. linii terapie metastatického kolorektálního karcinomu s následnou udržovací monoterapií monoklonální protilátkou cetuximab. *Onkologie* 2011; 5(2): 99–101.
4. Ciardiello F, Tortora G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer* 2003; 39(10): 1348–1354.
5. Kocáková I, Kocák I, Němeček R. Cetuximab a irinotecan v léčbě chemorezistentního metastazujícího kolorektálního karcinomu. *Onkologie* 2009; 3(5): 303–307.
6. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001; 13(6): 506–513.
7. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Caputo R, Pomato G, De Placido S, Bianco AR, Mendelsohn J, Tortora G. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6(9): 3739–3747.
8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jul 22; 351(4): 337–345.
9. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann Oncol* 2002; 13(12): 1841–1851.
10. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zübel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. 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(15): 2011–2009.
11. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zübel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1535–1546.
12. Česká onkologická společnost. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 13. vydání 2011.
13. Wilke H, Glynn-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, Aapro MS, Esser R, Loos AH, Siena S. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol* 2008; 33(3): 5335–5343.
14. Buzaid AC, Mathias Cde C, Perazzo F, Simon SD, Fein L, Hidalgo J, Murad AM, Esser R, Senger S, Lerzo G. Cetuximab Plus irinotecan in pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: the LABEL study. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9(5): 282–289.
15. Tabernero J, Ciardiello F, Rivera F, Rodriguez-Braun E, Ramos FJ, Martinelli E, Vega-Villegas ME, Roselló S, Liebscher S, Kisker O, Macarulla T, Baselga J, Cervantes A. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1537–1545.
16. Humblet Y, Peeters M, Geldetblom H, et al. Cetuximab dose-escalation in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on standard treatment: pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD)

and efficacy data from the EVEREST study. *Eur J Cancer* 2007; 4(Suppl 5): Abstract 3040.

17. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhilber EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, Kisker O, Zübel A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 2(14): 2311–2319.
18. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–1417.
19. Oliverius M, Šafanda M, Petruželka L. Soudobý pohled na léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 73–77.
20. Třeška V, Skalický T, Sutnar A, Liška V. Chirurgická léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. *Rozhledy v chirurgii* 2009; 88(2): 69–74.
21. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2038–2048.
22. Kubala E, Petruželka L, Sedláčková E. Chemoterapie a biologická léčba v komplexní léčbě karcinomu tlustého střeva a konečníku. Kdy, proč, jak? *Rozhledy v chirurgii* 2009; 88(6): 303–307.
23. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200(6): 845–53.
24. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(8): 1082–8.
25. Pessaux P, Panaro F, Casnelli S, Zeca I, Marzano E, Bachellier P, Jaek D, Chenard MP. Targeted molecular therapies (cetuximab and bevacizumab) do not induce additional hepatotoxicity: preliminary results of a case-control study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(6): 575–582.
26. Liška V, Třeška V, Holubec L, et al. Immediately preoperative use of biological therapy does not influence liver regeneration after large resection – Porcine Experimental Model with monoclonal antibody against Epidermal growth factor. *Anticancer Research* 2011, in press.
27. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Gonopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. 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.
28. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettorre GM, Zeuli M, Campanella C, Vennarecci G, Mottolero M, Sperduti I, Cognetti F. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010; 103(10): 1542–1547.
1. Ocivirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, Koza I, Pápai Z, Messinger O, Yilmaz U, Faluhelyi Z, Yalcin S, Papamichael D, Wenczl M, Mrcic-Krmpotic Z, Shacham-Shmueli E, Vrbanc D, Esser R, Scheithauer W, Zielinski CC. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol* 2010; 16(25): 3133–3143.
2. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelinesin Oncology v.1/2012, USA <http://www.nccn.com>.

3. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS; MRC COIN Trial Investigators. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 642–653.

4. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP; MRC COIN Trial Investigators. 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.

5. Weber T, Link KH. Multimodal therapy for colon cancer: state of the art. *Zentralbl Chir* 2011;136(4): 325–333.

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

*Radioterapeutické a onkologické oddělení FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
holubec@fnplzen.cz*
