

Biologická liečba kolorektálneho karcinómu

MUDr. Jozef Dolinský

Klinika klinickej onkológie, interné oddelenie E, Národný onkologický ústav, Bratislava

V posledných 10 – 15 rokoch sa významne rozšírilo armamentárium preparátov na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu, ich počet vzrástol z jedného (1995) na celkovo 7 (2006). Naposledy boli Americkým úradom pre dohľad nad liekmi a potravinami (FDA) a následne aj Európskou agentúrou pre lieky (EMA) zaregistrované 3 tzv. cieleňé lieky: monoklonová protilátka proti VEGF: bevacizumab a 2 anti-EGFR monoklonové protilátky: cetuximab a panitumumab. Práca prináša aktualizovaný prehľad výsledkov klinických štúdií s uvedenými monoklonovými protilátkami a diskutuje o ich význame a postavení v manažmente metastatického kolorektálneho karcinómu (mKRC). Najväčší benefit bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou sa prejavuje najmä v prvolíniovej (resp. v skorších líniiach) liečby mKRC. Bevacizumab nie je účinný v monoterapii. Doteraz neboli identifikované žiadne prediktívne faktory odpovede na liečbu bevacizumabom. V prvolíniovej liečbe nemá byť podávanie bevacizumabu prerušené/ukončené predčasne, pred progresiou.

Naopak (v porovnaní s bevacizumabom) sa zdá, že účinnosť anti-EGFR monoklonových protilátok je najvyššia, ak sú podávané v neskorších líniiach liečby mKRC, dokonca aj v monoterapii. EGFR expresia (podľa imunohistochemického vyšetrenia) nekoreluje s efektivitou anti-EGFR monoklonových protilátok. Účinnosť cetuximabu a panitumumabu je limitovaná na populáciu KRAS „wild type“ mKRC, prítomnosť mutácií v KRAS onkogéne je teda negatívny prediktívny faktor (jediný doteraz identifikovaný) odpovede na liečbu EGFR inhibítormi. Účinok bevacizumabu nie je závislý od KRAS mutačného stavu, bevacizumab je teda efektívny aj v populácii pacientov s KRAS mutovaným mKRC. Existujú však 3 skupiny pacientov, u ktorých sa má zvážiť použitie anti-EGFR mAbs už v prvej línii: u ktorých významné zmenšenie ochorenia umožní napr. radikálnu resekciu pečenečných metastáz (tzv. konverzná liečba), u ktorých z dôvodu veľkej nálože ochorenia a z toho vyplývajúcich príznakov je potrebné dosiahnutie skoršej a významnej odpovede, a ktorí sú vzhľadom k známemu spektru toxicity bevacizumabu kontraindikovaní k jeho podaniu. Anti-EGFR monoklonové protilátky sa nemajú kombinovať s režimom FOLFOX v populácii pacientov s KRAS mutovanými nádormi. Duálna blokáda (anti-EGFR a VEGF) v kombinácii s chemoterapiou sa vzhľadom na negatívne výsledky klinických štúdií v súčasnosti neodporúča, preto bevacizumab a cetuximab/panitumumab majú byť používané sekvenčne.

Kľúčové slová: cieleňá liečba, metastatický kolorektálny karcinóm, monoklonová protilátka, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, KRAS mutačný stav.

Biological therapy in colorectal cancer

In the past 10 – 15 years, the number of approved agents for treatment of colorectal cancer has expanded from only one (1995) to seven (2006), with the most recent additions being the targeted agents: anti VEGF monoclonal antibody bevacizumab and 2 anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab. All three targeted agents have been approved for use by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). This is an updated overview of all important recent clinical studies using monoclonal antibodies bevacizumab, cetuximab and panitumumab to treat metastatic colorectal cancer patients (mCRC), it also focuses on their current position in the management of mCRC. The greatest benefit of the VEGF inhibitor bevacizumab added to chemotherapy appears to be in first line treatment. Bevacizumab has no single agent activity. No predictive markers for response to bevacizumab have yet been identified. Bevacizumab in the first-line setting should be used until disease progression, this may be essential to reach the full antitumor effect of this agent. In fact, the benefit of anti-EGFR antibodies is greater when the antibodies have been used as salvage treatment or even as single agents compared with earlier lines of therapy. EGFR expression by immunohistochemistry does not correlate with the activity of EGFR antibodies in colorectal cancer. Cetuximab and panitumumab are both only effective in patients with KRAS 'wild type' tumors, so the identification of mutations of KRAS is the only evaluated and reproducible predictive factor of resistance to anti-EGFR antibodies. The clinical benefit from the bevacizumab therapy, unlike EGFR-targeted antibodies, appears to be independent of KRAS status, at a practical level KRAS testing is unnecessary to determine which patient should receive bevacizumab. If cure is the aim and substantial tumor shrinkage might allow for surgical resection of metastases (conversion chemotherapy), or if a rapid response to alleviate threatening symptoms from bulky tumor burden is highly needed, or if patients do have contraindications to receive bevacizumab, EGFR antibodies together with chemotherapy should be considered in front-line therapy. FOLFOX should not be combined with an EGFR antibody in KRAS mutated tumors. Given that EGFR antibodies, at this point in time, should not be combined with bevacizumab and thus have to be used sequentially.

Key words: targeted therapy, metastatic colorectal cancer, monoclonal antibody, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, KRAS mutational status.

Kolorektálny karcinóm (KRK) je štvrtým najčastejšie sa vyskytujúcim nádorovým ochorením u mužov a žien (1). V roku 2006 v Európe zaznamenali celkovo 412 900 nových ochorení, čo predstavovalo 12,9 % všetkých prípadov rakovi-

ny. V tom istom roku zomrelo v Európe v dôsledku KRK 217 400 pacientov, išlo o 12,2 % všetkých nádorových úmrtí (2). Podľa posledných údajov z Národného onkologického registra Slovenskej republiky v roku 2006 diagnostikovali 1 891 no-

vých nádorov hrubého čreva a konečníka u mužov a 1 409 u žien, z celkového počtu 25 894 novozistených zhubných nádorov (3).

Pacienti zomierajú najmä v dôsledku diseminovaného ochorenia, u približne 25 % sú vzdia-

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (2): 92–98

lené metastázy prítomné už v iniciálnom štádiu, u ďalších 50 % sa objavujú v nasledujúcom priebehu. Liečbou voľby pacientov s metastatickým KRK (mKRK) je systémová terapia, ktorá prešla v posledných 10 – 15 rokoch dramatickými zmenami. V roku 1995 jediným schváleným liekom v USA bol 5-fluórouracil (5-FU), do roku 2006 vzrástol ich počet na celkovo 7. Postupne boli registrované irinotekán (1996), perorálny analóg 5-FU kapecitabín (1998), oxaliplatina (2002) a napokon „targetové“ („cielené“) terapie: bevacizumab (2004), cetuximab (2004) a panitumumab (2006).

„Targetová“ liečba

Lejšie pochopenie procesov podieľajúcich sa na transformácii normálnych buniek na nádorové viedlo v poslednej dekáde k vývinu novej skupiny protinádorových liekov, ktoré sa označujú ako „cielené“ (alebo aj „biologické“) terapie. „Cielená“ liečba znamená, že daný liek je selektívne „zacielený“ proti špecifickej molekule (biologickému deju), ktorý sa zúčastňuje na tumorigenéze alebo na progresii nádoru. Spomínaný biologický dej prebieha prevažne alebo výlučne v nádorových bunkách. Konvenčné cytostatiká ovplyvňujú rovnako všetky tkanivá, nádorové aj nenádorové, pôsobia nešpecificky, a preto aj toxicky. Od „cielených“ terapií sa predovšetkým očakáva zvýšená efektívnosť pri nižšej toxicite.

Liečebné ciele: VEGF, EGFR a ostatné

Kaskáda vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF)

Angiogenéza predstavuje proces novotvorby ciev, ku ktorému dochádza nielen za fyziologických okolností akými sú hojenie rán a remodelácia tkaniva napr. pri menštruácii, ale aj za patologických: zápal, nádorové bujnenie. Angiogenéza je „viackrokový“ proces, zahŕňajúci vazodilatáciu, zvýšenie vaskulárnej permeability, degradáciu strómy, proliferáciu a migráciu endoteliálnych buniek, ktoré vedú ku formácii nových kapilár. Takto vzniknutá nádorová vaskulúra však nie je plnohodnotná, vedie ku nedostatočnej perfúzii a teda aj hypoxii tkanív, čo stimuluje ďalšiu angiogenézu. Angiogenéza tak podporuje rast nádoru a zároveň metastázovanie. Proces angiogenézy je regulovaný množstvom proangiogénnych a antiangiogénnych faktorov. VEGF je najpotentnejší, doteraz identifikovaný, angiogénny faktor. Rodina VEGF pozostáva z viacerých angiogénnych a lymfangiogénnych faktorov ako aj ich receptorov, ktoré sú exprimované na povrchu endoteliálnych i nádorových buniek, VEGF-A sa považuje za najpreskúmanejší. VEGF-A sa viaže na 2 typy

tyrozínkinázových receptorov označovaných ako VEGFR-1 a VEGFR-2 a spúšťa tak viaceré intracelulárne signálne cesty (ISC) a následne neovaskularizáciu, mitogénézu a supresiu apoptózy.

Tyrozínkinázové receptory pozostávajú z 3 častí: extracelulárnej, membránovej a intracelulárnej. Rastové faktory (ligandy) sa viažu na extracelulárnu časť receptora. Intracelulárna časť obsahuje enzýmy (tyrozínkinázy), ktoré spôsobujú fosforyláciu bielkovín a aminokyselín, a tá spúšťa v bunke súbor procesov označovaných ako ISC, pomocou ktorých sa prenáša informácia z aktivovaného receptora do jadra bunky.

Expresia VEGFR-2 na povrchu buniek KRK sa potvrdila až u 50 % vzoriek. Vysoká mikrovaskulárna denzita, ako marker extenzívnej angiogenézy a VEGF expresia sú negatívnymi faktormi prognózy metastatického KRK.

Účinok rastových faktorov je možné inhibovať zablokovaním extracelulárnej časti receptora pomocou „monoklonovej“ protilátky (moAb) alebo zablokovaním aktivity tyrozínkináz prostredníctvom tzv. malých molekúl (napr. o vatalanibe, o perorálnom inhibítore tyrozínkináz VEGFR-1, -2, -3 sa zmienujem v inej časti článku).

Bevacizumab je humanizovaná monoklonová protilátka proti VEGF. Väzbou na VEGF predchádza kontaktu ligandu s VEGFR-1 a VEGFR-2, následnej stimulácii intracelulárnych signálnych dráh a spusteniu procesu angiogenézy. Doteraz neboli identifikované žiadne prediktívne markery odpovede na liečbu bevacizumabom.

Kaskáda receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR)

EGFR, tiež známy ako ErbB1 alebo HER1, je člen rodiny HER transmembránových tyrozínkinázových receptorov. Väzba ligandu (ako EGF, TGF- α , epiregulín, amphiregulín) na EGFR navodzuje aktiváciu ISC vrátane Ras/Raf/MAPK, PI3K/Akt a JAK-STAT, čo vyúsťuje do proliferácie buniek, dediferenciácie a inhibície apoptózy. Nadmerná expresia EGFR sa potvrdzuje u 40 – 70 % KRK a je spájaná s kratším prežívaním.

V súčasnosti sú v liečbe mKRK registrované 2 anti-EGFR monoklonové protilátky. Cetuximab je chimerická IgG1 moAb a panitumumab je plne humánna IgG2 moAb.

Odpoveď na liečbu KRK anti-EGFR moAbs nie je závislá na expresii EGFR v nádorovom tkanive. Stav expresie EGFR v primárnom nádore nekorešponduje vždy s EGFR expresiou v metastatickom tkanive (konkordancia je v rozmedzí 78 – 100 %). Viaceré práce potvrdili, že aktivita anti-EGFR moAbs je limitovaná iba na skupinu pacientov bez mutácií v KRAS onkogéne (tzv. KRAS „wild type“

nádory). KRAS mutácie sú prítomné u asi 38 % pacientov s KRK, najčastejšie (v 96 %) ide o mutácie v kodóne 12 (celkovo 7) a v kodóne 13 (jedna). Mutácie v KRAS onkogéne spôsobujú aktiváciu Ras/Raf/MAPK signálnej dráhy, ktorá je nezávislá na aktivácii EGFR cesty podmienenej väzbou ligandu. Pretože pacienti s KRAS mutovanými nádormi neprofitujú z liečby anti-EGFR monoklonovými protilátkami, je podľa Európskej agentúry pre lieky (EMA) použitie týchto preparátov povolené iba u KRAS „wild type“ tumorov. KRAS mutačný stav je teda negatívny prediktívny faktor odpovede na liečbu anti-EGFR protilátkami.

V rámci podskupiny pacientov s KRAS „wild type“ tumormi sa zdá byť efektívnosť anti-EGFR moAbs limitovaná najmä na populáciu pacientov s BRAF „wild type“ nádormi (4). Z toho vyplýva, že prítomnosť BRAF mutácií (najčastejšia je V600E) u pacientov s KRAS „wild type“ tumormi má istú prediktívnu/prognostickú úlohu. Akokoľvek, výsledky aktuálneho štúdie (5) naznačili, že BRAF mutačný stav je viac prognostický ako prediktívny faktor. A. Rizzo a kol. (6) vo svojej aktuálnej práci záverom uvádzajú, že prítomnosť mutácií v KRAS onkogéne ostáva zatiaľ jediným prediktívnym faktorom rezistencie na EGFR inhibítory.

Bevacizumab

Výsledky klinických štúdií s bevacizumabom v kombinácii s 5-FU/LV, irinotekánom a oxaliplatinou, v 1. ako aj v 2. línii sú prehľadne uvedené v tabuľke 1.

Pilotná Hurwitzova štúdia fázy III (7) ukázala, že bevacizumab v kombinácii s režimom IFL v 1. línii liečby mKRK významne zvyšuje počet objektívnych odpovedí (44,8 % versus 34,8 %, $p = 0,004$) a zároveň významne predlžuje prežívanie bez progresie (PFS; 10,6 mes. versus 6,2 mes.; $p < 0,001$), ako aj celkové prežívanie (OS; 20,3 mes. versus 15,6 mes.; $p < 0,001$). Išlo o prelomovú štúdiu, v roku svojho uverejnenia (2004) predstavovalo predĺženie prežívania o takmer 5 mesiacov najdlhšie zdokumentované predĺženie prežívania vôbec (v randomizovanej klinickej štúdií fázy III, v prvolíniovej liečbe mKRK). Štúdia „de facto“ zadefinovala nový štandard prvolíniovej chemoterapie mKRK. Hoci je režim IFL v súčasnosti (napr. pri porovnaní s FOLFIRI) považovaný za suboptimálny (nižšia účinnosť, vyššia toxicita), v období plánovania štúdie bol štandardom prvolíniovej liečby mKRK v USA. Priame porovnanie FOLFIRI ± bevacizumab však chýba.

BICC-C štúdia (8), ktorá randomizovala pacientov do 4 ramien: IFL versus FOLFIRI versus CAPIRI (kapecitabín + irinotekán) ± Celecoxib, bola predčasne ukončená. Po registrácii bevaci-

Tabuľka 1. Bevacizumab (BEVA) v kombinácii s chemoterapiou, randomizované štúdie.

Autor Štúdia	Línia	Režim	Počet pac.	Primárny Cieľ	PFS Medián mes.	OS Medián mes.
Hurwitz et al. AVF 2107g (7)	1.	IFL IFL + BEVA 5	813	OS	6,2 10,6*	15,6 20,3*
±Kabbinavar et al. AVF 2192g(9)	1.	5-FU/LV 5-FU/LV + BEVA 5	209	OS	5,5 9,2*	12,9 16,6
±Hochster et al. (32) TREE 1,2	1.	FOLFOX, bFOL, CAPOX ± BEVA 5	373	Toxicita		18,2 23,7
Saltz et al. (11) NO 16966	1.	FOLFOX, CAPOX ± BEVA 5; 7,5	1401	PFS	8,0 9,4"	19,9 21,3
Giantonio et al. (10) E3200	5-FU a I predliečení	FOLFOX FOLFOX + BEVA 10 BEVA 10	829	OS	4,7 7,3* 2,7	10,8 12,9* 10,2

Modrou farbou je vyznačená široko diskutovaná klinická štúdia

BEVA 5: 5 mg/kg, á 2 týždne; BEVA 7,5: 7,5 mg/kg, á 3 týždne, BEVA: 10 mg/kg, á 2 týždne

I: Irinotekán

± randomizované štúdie fázy II

* $p \leq 0,001$, " $p < 0,002$

Tabuľka 2. Výskyt toxicity (%) asociovej s podávaním bevacizumabu.

Nežiaduci účinok (výskyt v %)	BRiTE (13)	BEAT (12)	Hurwitz (7)
Hypertenzia vyžadujúca liečbu	19,4	5	11
Proteínúria Gr. 3 – 4	–	1	0,8
(Pooperačné) Problémy s hojením rán	4,4	4	–
Arteriálna tromboembolická udalosť	2	2	5
Gastrointestinálna perforácia	1,9	2	1,5
Krvácanie Gr. 3 – 4	2,2	3	3,1

zumabu v roku 2004 bol ku všetkým ramenám tento pridaný; rameno CAPIRI bolo prerušené pre významnú toxicitu. V januári 2005 bolo kvôli toxicite prerušené podávanie Celecoxibu u všetkých štúdiových pacientov. Celkovo 117 pacientov zo 430 dostalo bevacizumab, medián prežívania pacientov liečených FOLFIRI + bevacizumab bol významne dlhší v porovnaní s ramenom IFL + bevacizumab (28 mes. verus 19,2 mes.).

Práce Kabbinavara (9) ďalej potvrdili efektívnosť bevacizumabu aj v kombinácii iba s 5-FU/LV v prvolíniovej liečbe pacientov, ktorí neboli vhodní na podanie irinotekánu. Na podklade pozitívnych výsledkov štúdie E 3200: bevacizumab + FOLFOX4 u pacientov predliečených 5-FU a irinotekánom (10), Americký úrad pre dohľad nad liekmi a potravinami (FDA) schválil použitie bevacizumabu v kombinácii s oxaliplatinou v druholíniovej liečbe mKRK (v porovnaní s prvými 2 štúdiami bolo však dávkovanie bevacizumabu v Giantoniovej práci dvojnásobné – 10 mg/kg, á 2 týždne).

Výsledky štúdie fázy III NO16966: FOLFOX/CAPOX (kapecitabín + oxaliplatin) ± bevacizumab (11) vyprovokovali v odborných kruhoch veľkú diskusiu. Pridanie bevacizumabu ku prvolíniovej chemoterapii na báze oxaliplatiny nezvý-

šilo významne počet liečebných odpovedí (38 % v oboch ramenách), ani celkové prežívania (21,3 mes. verus 19,9 mes.). Aj keď primárny cieľ štúdie bol splnený, kombinovaná liečba významne predĺžila PFS (9,4 mes. verus 8 mes., $p = 0,0023$), rozdiel (1,4 mes.) nebol taký robustný, ako sa očakávalo. Predčasné ukončenie liečby bevacizumabom pred progresiou v dôsledku Gr. 3 – 4 toxicity (21 % v ramene s bevacizumabom verus 15 % v kontrolnom) by mohlo čiastočne vysvetliť spomínaný minimálny rozdiel v PFS. Pri analýze jednotlivých ramien štúdie navyše zisťujeme, že bevacizumab jednoznačne zlepšoval výsledky v kombinácii s CAPOX ($p = 0,0026$), avšak nezlepšoval výsledky s režimom FOLFOX ($p = 0,187$). Aj kvôli výsledkom tejto štúdie nie je v Európe kombinácia FOLFOX + bevacizumab široko akceptovaná ako štandardný prvolíniový režim mKRK (na rozdiel od USA). Viacerí špekulujú, že efekt bevacizumabu sa najviac ukáže v kombinácii so suboptimálnymi režimami (5-FU/LV, kapecitabín, IFL).

Toxický profil bevacizumabu

Najčastejším nežiaducim účinkom podávania bevacizumabu je hypertenzia, ktorá sa objavuje približne u 25 % pacientov a vyžaduje liečbu asi

v 10 % prípadov. K ostatným závažným, avšak skôr sporadicky sa vyskytujúcim komplikáciám patria: gastrointestinálne perforačné príhody, problémy s hojením rán, krvácanie a tromboembolické udalosti (riziko artériovej tromboembolickej udalosti je vyššie najmä u pacientov starších ≥ 65 r. a s anamnézou predchádzajúcej takejto udalosti: mozgová príhoda, infarkt).

V tabuľke 2 uvádzam incidenciu výskytu nežiaducich účinkov spájaných s aplikáciou bevacizumabu. Štúdie BEAT (v Európe) a BRiTE (v USA) sú veľké, postregistračné štúdie fázy IV, ktorých cieľom bolo vyhodnotiť bezpečnosť bevacizumabu v kombinácii s rôznymi registrovanými chemoterapeutickými režimami (12, 13) v heterogénnej populácii pacientov. Výskyt nežiaducich účinkov v týchto štúdiách bol nízky a porovnateľný s údajmi z pilotnej, registračnej Hurwitzovej štúdie.

Zásady podávania bevacizumabu v neodjuvantnej a pooperačnej adjuvantnej intencii (s prihliadnutím na riziko zhoršeného hojenia rán a iných možných komplikácií)

V súčasnosti neexistuje jednoznačný konsenzus o optimálnom bezpečnom intervale medzi poslednou dávkou bevacizumabu a chirurgickým výkonom (napr. resekcii metastáz z pečene). Aj keď niektoré centrá vykonávajú resekcii už po 5 – 6 týždňoch od posledného podania bevacizumabu, iné prísne dodržiavajú interval až 8 týždňov. Podľa práce D. Bosa (14), v MD Andersone postupujú tak, že 6 – 8 týždňov pred plánovaným výkonom prerušia podávanie bevacizumabu, avšak pokračujú v chemoterapii, ktorú ukončia až 3 – 4 týždne pred operáciou (čiže posledný cyklus neodjuvantnej liečby podajú bez bevacizumabu).

Aj keď medzi operáciou a začatím liečby bevacizumabom sa odporúča dodržať 28 dňový interval, rozhodnutie musí byť individualizované. U inak zdravého pacienta, ktorý sa skoro po operácii vrátil k normálnym denným aktivitám, s dobrým hojením rany, je 28 dňový interval považovaný za dostatočne bezpečný. Na druhej strane, u pacienta s komorbiditami (diabetes, obezita, periférne vasikulárne ochorenia), eventuálne s problematickým hojením rany (infekcia) sa odporúča predĺžiť interval medzi operáciou a prvou dávkou bevacizumabu na 6 – 8 týždňov (čiže prvý cyklus pooperačnej liečby sa odštartuje bez bevacizumabu).

Bevacizumab po progresii

Štúdia BRiTE (15) ukázala, že pacienti, ktorí aj po progresii pokračovali v liečbe bevacizumabom v kombinácii s druholíniovou chemoterapiou, dosiahli významne dlhší medián celkového

prežívania v porovnaní s tými, u ktorých bolo podávanie bevacizumabu zastavené (31,8 verus 19,9 mes., $p = 0,001$). Samozrejme, vzhľadom na skutočnosť, že rozhodnutie o pokračovaní bevacizumabu bolo ponechané na ošetrojúcom onkológovi, môžu byť výsledky zatažené selekčnou chybou (tendencia k pokračovaniu u pacientov s lepšou prognózou). Táto téma ostáva naďalej kontroverzná a „bevacizumab po progresii“ nie je zatiaľ považovaný za štandard liečby. Až prospektívne štúdie jednoznačne určia význam podávania bevacizumabu po progresii.

Anti-EGFR monoklonové protilátky: Cetuximab a panitumumab

Iniciálne sa zdalo, že liečba anti-EGFR monoklonovými protilátkami bude vyhradená pre pacientov s EGFR pozitívnymi tumormi (podľa imunohistochemického vyšetrenia), prvé štúdie však zlyhali v preukázaní korelácie medzi intenzitou EGFR expície a odpoveďou na liečbu. Novšie štúdie definovali iný (molekulárny) negatívny prediktívny faktor odpovede na liečbu EGFR inhibítormi, a síce prítomnosť mutácií v KRAS onkogéne. Aktuálne retrospektívne analýzy ukázali, že pacienti s KRAS mutáciami neodpovedajú na liečbu cetuximabom/panitumumabom. Neprítomnosť mutácií (tzv. KRAS „wild type“) však automaticky negarantuje priaznivú liečebnú odpoveď.

Prehľad klinických štúdií s cetuximabom a panitumumabom: tabuľka 3.

Na rozdiel od bevacizumabu, cetuximab a panitumumab začali svoj vývoj v populácii pacientov rezistentných na konvenčnú chemoterapiu. Cetuximab získal schválenie FDA (a EMEA) vo februári 2004 na liečbu irinotekán refraktérnych pacientov s EGFR pozitívnym mKRK, a to v kombinácii s irinotekánom (podľa výsledkov známej štúdie BOND, 16) alebo v monoterapii (u pacientov, ktorí by netolerovali irinotekán). 2 veľké klinické štúdie fázy III (17, 18) zdokumentovali jednoznačnú efektívnosť oboch preparátov v porovnaní s „best supportive care“ (BSC) v populácii pacientov predliečených 5-FU, irinotekánom, ako aj oxaliplatinou. Retrospektívna analýza vzoriek nádorov potvrdila exkluzívnu účinnosť u pacientov s KRAS „wild type“ tumormi. V roku 2006 FDA schválila panitumumab do monoterapie EGFR pozitívneho mKRK po zlyhaní 5-FU, irinotekánu a oxaliplatinu (EMA udelila lieku podmienený súhlas, preparát je možné použiť iba v populácii KRAS „wild type“ mKRK). V roku 2007 FDA vydala pozitívny súhlas aj s použitím cetuximabu v monoterapii EGFR pozitívneho mKRK po zlyhaní irinotekánu a oxaliplatinu.

V štúdiu CRYSTAL (1. línia mKRK, 19) boli pacienti rozdelení do 2 ramien: FOLFIRI verus FOLFIRI

Tabuľka 3. Výsledky štúdií fázy III s cetuximabom (CETUX) a panitumumabom (PANIT) u pacientov s KRAS „wild type“ mKRK (s výnimkou štúdie EPIC, v ktorej populácia KRAS „wild type“ nebola dostatočne identifikovaná).

Štúdia	Línia	Režim	Počet pacientov	RR (%)	PFS mes.	OS mes.
Van Cutsem et al CRYSTAL (19)	1.	FOLFIRI FOLFIRI+CETUX	666	40 57*	8,4 9,9*	20 23,5*
Maughan et al COIN (21)	1.	FOLFOX, XELOX ± CETUX	729	57 64±	8,6 8,6	17,9 17
Douillard et al PRIME (22)	1.	FOLFOX FOLFOX+PANIT	656	48 55	8 9,6±	19,7 23,9
Peeters et al (23)	2.	FOLFIRI FOLFIRI+PANIT	597	10 35*	3,9 5,9*	12,5 14,5
Karapetis et al (18)	salvage	BSC CETUX	225	0 13*	1,9 3,7*	4,8 9,5*
Van Cutsem et al (17)	salvage	BSC PANIT	243	0 17*	1,7 2,8*	7,6 8,1

Zelenou farbou je vyznačená negatívna klinická štúdia
BSC: „best supportive care“
* $p \leq 0,01$, $\pm p < 0,05$

+ cetuximab. Cetuximab v kombinácii s FOLFIRI viedol v populácii pacientov s KRAS „wild type“ nádormi k štatisticky významnému: zvýšeniu počtu objektívnych odpovedí (57 % verus 40 %; $p = 0,0001$), predĺženiu PFS (9,9 mes. verus 8,7 mes.; $p = 0,0012$) ako aj celkového prežívania (23,5 mes. verus 20 mes.; $p = 0,0093$). Niektorí autori však oponujú, že relatívne malý rozdiel v PFS (hoci štatisticky významný), prihladnuc k pridanej toxicite, nepodporuje jednoznačne myšlienku širokého využitia tohto režimu v prvolíniovej liečbe mKRK (u všetkých KRAS „wild type“ nádorov). Akokoľvek, v štúdiu CRYSTAL bol primárny cieľ (PFS) splnený a stala sa tak registračnou štúdiou pre prvolíniové použitie cetuximabu v kombinácii s FOLFIRI.

V relatívne malej randomizovanej štúdiu fázy II OPUS (20) boli 344 nepredliečení pacienti s mKRK randomizovaní do 2 skupín: FOLFOX ± cetuximab, primárny cieľ bol celkový počet objektívnych odpovedí (RR). Aj keď kombinovaná liečba zvyšovala RR, rozdiel nebol štatisticky významný (45,6 % verus 35,7 %), medián PFS bol rovnaký v oboch ramenách (7,2 mes.). Štúdia OPUS tiež priniesla 1 zaujímavú informáciu: pacienti s KRAS mutovanými tumormi, ktorí boli liečení kombináciou cetuximabu s FOLFOXom (v porovnaní s FOLFOX) dosiahli: menej odpovedí (33 % verus 49 %; $p = 0,1$) a významne kratšie PFS (5,2 mes. verus 8,6 mes.; $p = 0,02$). V roku 2010 boli prezentované výsledky ďalšej štúdie, ktorá testovala kombináciu cetuximabu s oxaliplatinovým režimom CAPOX (21) event. FOLFOX (rozhodnutie investigátora). Pridanie cetuximabu ku prvolíniovej chemoterapii na báze oxaliplatinu (v populácii KRAS „wild type“ pacientov) síce významne zlepšovalo liečebnú odpoveď (59 % verus 50 %; $p = 0,015$), v PFS a OS však nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi

obomi ramenami. Podskupinová analýza naznačila na interakciu medzi cetuximabom a partnerským chemoterapeutickým režimom. Cetuximab bol síce efektívny v kombinácii s modifikovaným FOLFOX (v porovnaní so samotným FOLFOX), avšak v kombinácii s CAPOX (v porovnaní so samotným CAPOX) dokonca zhoršoval liečebné výsledky.

Dve štúdie fázy III publikované v roku 2010 potvrdili účinnosť panitumumabu v kombinácii s FOLFOX IV (22) v prvolíniovej liečbe mKRK (štúdia PRIME; primárny cieľ – PFS dosiahnutý, nesignifikantný trend k predĺženiu OS), a v kombinácii s FOLFIRI (23) v 2. línii (primárny cieľ – PFS dosiahnutý, nesignifikantný trend k predĺženiu OS). Nález iba „nesignifikantného“ trendu k predĺženiu prežívania súvisel s dizajnom oboch štúdií (obe povoľovali tzv. cross over, čiže prestup medzi jednotlivými ramenami). Štúdia PRIME (rovnako ako spomínaný OPUS) poukázala na významné skrátenie PFS v populácii pacientov s KRAS mutovanými nádormi, ktorí boli liečení panitumumabom v kombinácii s FOLFOX IV. Pripomínam, že ide o prvé štúdie vôbec, ktoré prospektívne vzťahovali primárne ciele na populáciu pacientov s KRAS „wild type“ mKRK.

Porovnaním jednotlivých štúdií (v prvolíniovej liečbe aj v tzv. záchrannnej liečbe) môžeme bezpečne tvrdiť, že panitumumab aj cetuximab sa zdajú byť rovnako efektívne, a teda aj zameniteľné v klinickej praxi, a to ako v monoterapii, tak aj v kombinovanej liečbe s chemoterapiou, uvádza A. Grothey (24), v editoriáli *Journal of Clinical Oncology*, pri príležitosti uverejnenia 2 posledných menovaných štúdií fázy III s panitumumabom.

Výsledky štúdií s anti-EGFR mAbs v prvolíniovej liečbe mKRK môžeme komentovať takto: cetuximab v kombinácii s FOLFIRI v populácii

Obrázok 1. „Rash“ pri liečbe anti-EGFR monoklonovými protilátkami.**Tabuľka 4.** Incidencia (%) toxicity v štúdiách s cetuximabom a panitumumabom.

NÚ (%)	Van Cutsem et al CRYSTAL (19)	Karapetis et al BSC + CETUX (18)	Van Cutsem et al BSC + PANIT (17)
Rash akýkoľvek	–	88,5	62
Gr. 3	16,2	11,8	3,1
Hnačka Gr. 3 – 4	15,7	–	<1
Hypomagnezémia akákoľvek	–	47,9	–
Gr. 3 – 4	–	5,2	–
Infúzne reakcie Gr. 3 – 4	2,5	4,5	–
Akákoľvek Gr. 3 – 4 toxicita	79,3	78,5	34,5

Tabuľka 5. Randomizované klinické štúdie kombinácii bevacizumabu s anti-EGFR monoklonovou protilátkou v liečbe mKRC.

Štúdia	Línia	Režim	Počet pac.	Primárny cieľ	RR (%)	PFS mes.	OS mes.
Tol et al CAIRO2 (25)	1.	CAPOX+BEVA CAPOX+BEVA+CETUX	755	PFS	50 52,7	10,7 9,4±	20,3 19,4
Hecht et al PACCE (26)	1.	FOLFOX/FOLFIRI+ BEVA ±PANIT	823	PFS	46 48	11,4' 10	24,5" 19,4
*Saltz et al BOND 2 (33)	**I	BEVA+CETUX BEVA+CETUX+I	83	Toxicita	23 37	4,9 7,3	11,4 14,5

* randomizovaná štúdia fázy II

° prezentované výsledky platia pre kohortu pac. liečenú CHT FOLFOX

** I: Irinotekánom predliečení

± p = 0,01, p = 0,004, HR = 1,43; 95 % CI; 1,11 – 1,83

KRAS „wild type“ pacientov významne zlepšuje objektívne odpovede, PFS ako aj OS (registrovaná indikácia). V kombinácii s FOLFOX je tento efekt „menej pozitívny“, a teda aj jasný (aj keď cetuximab zlepšuje výsledky FOLFOX samotného). Partner (typ chemoterapie) v kombinácii je teda dôležitý, prihliadnuc k negatívnej interakcii medzi anti-EGFR moAbs a oxaliplatinou v populácii KRAS mutova-

ných nádorov (OPUS, 20; PRIME, 22); ako aj CAPOX v populácii KRAS „wild type“ tumorov (21).

Toxický profil anti-EGFR MoABs

Najčastejším nežiaducim účinkom aplikácie cetuximabu a panitumumabu je akneiformný kožný „rash“ (obrázok 1), ktorý sa vyskytuje u 62 – 90 % pacientov. Stupeň kožnej reakcie pozitívne

koreluje s odpoveďou na liečbu anti-EGFR moAbs. V Karapetisovej štúdi (18) bol medián celkového prežívania u pacientov s „rashom“ > Gr. 2 štatisticky významne dlhší (8,4 mes.) v porovnaní s prežívaním pacientov bez „rashu“ (2,6 mes., p < 0,001). Patofyziologický mechanizmus tohto fenoménu nie je presne známy. Prehľad najčastejších nežiaducich účinkov cetuximabu a panitumumabu v štúdiách sumarizujem v tabuľke 4.

Kombinácie bevacizumabu a anti-EGFR MoABs

Predklinické štúdie naznačili, že ligandy viažuce sa na receptor EGF „upregulujú“ VEGF expresiu, a teda že kombinácia antiangiogénnych látok a anti-EGFR preparátov povedie ku zvýšeniu protinádorového účinku. Výsledky štúdií s kombináciou bevacizumabu, chemoterapie a cetuximabu, event. panitumumabu prehľadne prezentujem v tabuľke 5.

Celkovo, výsledky štúdií CAIRO2 a PACCE sú porovnateľné (25, 26). V oboch štúdiách kombinácia chemoterapie a duálnej blokády (VEGF a EGFR) viedla ku skráteniu prežívania bez progresie (PFS), ako aj ku exacerbácii toxicity (celkovo vyšší výskyt Gr. 3 – 4 nežiaducich udalostí), v porovnaní s chemoterapiou a len bevacizumabom. V štúdií CAIRO2 sa negatívny efekt kombinácie 2 protilátok pozoroval najmä v populácii pacientov s KRAS mutovanými nádormi, v štúdií PACCE boli horšie výsledky naopak zaznamenané v skupine pacientov s KRAS „wild type“ tumormi. Navyše v oxaliplatinovom ramene štúdie PACCE (nie však v irinotekánovom) sa zistilo aj štatisticky významné skrátenie celkového prežívania. Štúdia CAIRO2 takéto skrátenie celkového prežívania neodhalila, nebolo to však ani jej primárnym cieľom (štúdia nemala adekvátnu štatistickú silu zdokumentovať rozdiel v celkovom prežívaní). Vyšší výskyt toxicity zaznamenaný v oboch štúdiách nevedol k predčasnému ukončeniu liečby, event. k redukcii dávkovej intenzity, čiže toxicita sotva ovplyvnila celkové negatívne výsledky. V štúdií CAIRO2 sa v ramene s duálnou blokádou pozoroval nižší výskyt hypertenzie (9,3 % verzus 14,8 % v skupine CHT + BEVA), čo len podporuje teóriu negatívnej interakcie medzi oboma protilátkami. Negatívny efekt protilátok by mohol súvisieť aj s vybraným partnerom (chemoterapeutikom) v kombinácii. Oxaliplatinu sa vo významnej miere viaže na sérové bielkoviny, preto vysoké hladiny protilátok môžu spôsobiť zníženie jej biologickej dostupnosti, a teda aj účinku.

Na základe uvedených informácií konštatujem, že výsledky štúdií CAIRO2 a PACCE nepodporujú použitie chemoterapie v kombinácii s blokádou VEGF a EGFR v prvolíniovej liečbe mKRC.

Ostatné ciele lieky v klinickom skúšaní

Vatalanib (PTK787/ZK 222584) je perorálny TKI VEGFR-1, -2, -3. Štúdie fázy III CONFIRM randomizovali pacientov do 2 ramien: FOLFOX verus FOLFOX + vatalanib v 1. línii (CONFIRM-1) a v 2. línii (CONFIRM-2). Obe štúdie zlyhali v dosiahnutí primárnych cieľov, a to viedlo k ukončeniu ďalšieho vývoja a testovania vatalanibu v mKRK (27, 28). Jedna z hypotéz označovala za možnú príčinu zlyhania tohto lieku spôsob jeho dávkovania. Dávka 1 x denne pri krátkom biologickom polčase (asi 6 hodín) neumožnila nástup normalizácie nádorovej vaskulatúry.

Prehľad ďalších testovaných preparátov je podrobne uvedený v tabuľke 6.

Záver (Ktorú monoklonovú protilátku a kedy použiť?)

Ide o kontroverznú a široko diskutovanú otázku. Z informácií, ktoré som uviedol v predchádzajúcom texte tohto prehľadu však vyplývajú minimálne isté indície, event. návody, ako postupovať pri výbere optimálneho režimu.

Vo všeobecnosti môžeme konštatovať, že najväčší benefit bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou sa prejavuje v prvolíniovej, resp. v skorších líniiach liečby mKRK. Doteraz neboli identifikované žiadne prediktívne faktory odpovede na liečbu bevacizumabom (29). Efekt bevacizumabu (na rozdiel od anti-EGFR monoklonových protilátok) je nezávislý od KRAS stavu (30). Výsledky Saltzovej štúdie NO16966 (11) ukázali, že v prvolíniovej liečbe má byť bevacizumab podávaný až do progresie ochorenia (liečba by nemala byť prerušená predčasne, pred progresiou). Štúdia fázy IV BRiTE (13) zase naznačila, že liečba bevacizumabom by zrejme mala pokračovať aj po progresii, v kombinácii s druholíniovou chemoterapiou (významné predĺženie celkového prežívania), podávanie bevacizumabu po progresii však zatiaľ nie je považované za štandardný postup.

Naopak (v porovnaní s bevacizumabom) sa zdá, že účinnosť anti-EGFR moAbs (PFS) je najvyššia, ak sú podávané v neskorších líniiach liečby mKRK, event. dokonca v monoterapii. Zároveň, výsledky 2 posledných veľkých panitumumabových štúdií (22, 23), ktoré boli ovplyvnené povoleným „cross over“ (významné predĺženie PFS, ale nie OS) indikujú, že obe protilátky by mohli byť použité aj v sekvencii (bez zníženia ich efektivity). Preto, pri paliatívnej liečbe, ktorej cieľom je čo najviac predĺžiť život a zlepšiť jeho kvalitu, by mali byť anti-EGFR moAbs rezervované do neskorších línii liečby mKRK.

Existujú však aj situácie, v ktorých sa má zvažovať použitie anti-EGFR moAbs už v prvej línii

Tabuľka 6. Iné ciele preparáty v klinickom skúšaní (34, 35).

Preparát	Mechanizmus účinku	Režimy/línia	Prebiehajúce štúdie fázy
Inhibítory angiogenézy			
Cediranib (AZ 2171)	TKi VEGFR-1, -2, -3, c-kit	+ FOLFOX/2. (fáza II)	III (+ FOLFOX) verus FOLFOX + BEVA HORIZON, 1. línia
Aflibercept (VEGF Trap)	fúzny proteín extracel. domén VEGFR-1, -2 a Fc časti ľudského IgG	v monoterapii/predliečený BEVA (fáza II)	III (+ FOLFIRI) po zlyhaní oxaliplatinu
Brivanib	TKi VEGFR-2 a FGFR	+ CETUX	III (CETUX ± brivanib) predliečení pac.
Axitinib	TKi VEGFR-1, -2, -3	+ FOLFOX + BEVA fáza I	II (CHT + BEVA) 1. línia
Sunitinib	multi TKi (vrátane VEGFR a PDGFR)	v monoterapii fáza II	III (FOLFIRI ± sunitinib) 1. línia
AMG 706	multi TKi VEGFR, PDGFR, c-kit	+ PANIT + FOLFOX/FOLFIRI 2. línia	
Ostatné prístupy			
Tremelimumab Ipilimumab	anti-CTLA4 moAb		Tremelimumab + CHT Ipilimumab + CETUX I – II
Temsirolimus Everolimus	mTOR inhibítory	Everolimus + 5-FU u predliečených pacientov	II
Pertuzumab	inhibítory HER-2 dimerizácie		+ CETUX II
Enzastaurín	TKi EGFR, VEGFR, PKC, Akt	+ BEVA	+ BEVA + 5-FU II
	anti IGF1R moAb	v monoterapii event. +CETUX	I
<p><i>TKi: Inhibítory tyrozínkinázy</i> <i>FGFR: receptor rastového faktora fibroblastov</i> <i>moAb: monoklonová protilátka</i> <i>PKC: proteínkináza C</i> <i>IGF1R: receptor "insulin-like" rastový faktor</i></p>			

(prihliadnuc k potvrdenému faktu, že pridanie cetuximabu ku prvolíniovej chemoterapii v skupine KRAS „wild type“ významne zvyšuje počet objektívnych odpovedí). Ide najmä o 3 skupiny pacientov: u ktorých významné zmenšenie ochorenia umožní napr. radikálnu resekciu pečenných metastáz (tzv. konverzná liečba), u ktorých z dôvodu veľkej nálože ochorenia a z toho vyplývajúcich príznakov je potrebné dosiahnutie skorej a významnej odpovede, a ktorí sú vzhľadom k známemu spektru toxicity bevacizumabu kontraindikovaní k jeho podaniu.

Až priame porovnávacie štúdie fázy III cetuximabu a bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou, ktoré v súčasnosti prebiehajú (1. línia: CALGB 80405; 2. línia: SWOG S0600), jednoznačne zodpovedajú otázku optimálneho použitia spomínaných moAbs v jednotlivých líniiach liečby mKRK.

Duálna blokáda (anti-EGFR a VEGF) v kombinácii s chemoterapiou sa vzhľadom na negatívne

výsledky klinických štúdií v súčasnosti neodporúča (25, 26, 43), preto bevacizumab a cetuximab/panitumumab majú byť používané sekvenčne.

V roku 2010 boli publikované výsledky dlho očakávanej štúdie NSABP C-08, bevacizumab v kombinácii s mFOLFOX VI v adjuvantnej liečbe KRC v štádiu II a III. 1 ročná liečba bevacizumab + mFOLFOX VI nepredložila významne bezchorobné prežitie (DFS), preto sa použité bevacizumabu v adjuvantnej intencii neodporúča (31).

Viaceré otázky sú otvorené, event. nezodpovedané, ako napr.:

- kombinácia bevacizumabu a FOLFOXu v 1. líniovej liečbe,
- pokračovať v liečbe bevacizumabom aj po progresii?,
- kombinácia cetuximabu a CAPOX (v 1. línii),
- negatívny dopad kombinácie anti-EGFR moAbs s oxaliplatinou v skupine KRAS mutovaných nádorov,

- antagonistický efekt trojkombinácie anti-EGFR moAbs, bevacizumabu a chemoterapie,
- budúcnosť cieľenej liečby v adjuvantnej intencii,
- optimálne použitie v sekvenčnej liečbe spolu s ostatnými liečebnými modalitami (vrátane chirurgie).

Akokoľvek 3 doteraz registrované cieľené lieky (bevacizumab, cetuximab a panitumumab) významne rozšírili armamentárium liečebných možností mKRC, očakávanie, že prežívanie bez progresie bežne dosiahne alebo prekročí hranicu 1 roka (pri prvolínovej kombinovanej liečbe) sa nenaplnilo. Vzhľadom na túto skutočnosť, ako aj na zaznamenanú zvýšenú toxicitu biologickkej liečby v niektorých štúdiách, by táto nemala byť použitá v neselektovanej populácii pacientov. Z doterajších skúseností jednoznačne vyplynula potreba čo najskôr identifikovať klinicky významné prediktívne faktory odpovede na cieľnú liečbu. Očakáva sa však aj príchod ďalších biologických liekov, ktoré atakujú úplne nové ciele.

Literatúra

1. WHO. Cancer. Key Facts. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>, accessed June 4, 2008.
2. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A et al. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practise guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supplement 5): 93-97.
3. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike, NCZI, Bratislava 2010.
4. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 98-99.
5. Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F et al. Impact of Fc (gamma) RIIa-FC (gamma) RIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab+irinotecan. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1122-1129.
6. Rizzo S, Bronte G, Fanale D et al. Prognostic versus predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: is KRAS and BRAF wild type status required for anti-EGFR therapy? *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36S3: 56-61.
7. 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.
8. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 689-690.
9. Kabbavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3706-3712.
10. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX IV) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
11. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W 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.
12. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847.
13. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational Cohort Study. *The Oncologist* 2009; 14: 862-870.
14. Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W et al. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care. *Lancet Oncol* 2010; 11: 373-82.
15. 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 (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326-5334.
16. 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(4): 337-345.
17. 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(13): 1658-1664.
18. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-RAS mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765.
19. 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* 2007; 25(18S): 4000.
20. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: the OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abs 4000.
21. Maughan TS, Adams R, Smith CG et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 261.
22. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabarnero 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: 4697-4705.
23. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28.
24. Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1-3.
25. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-572.
26. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 672-680.
27. Hecht JR, Trabach T, Jaeger E et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, phase III study in patients with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-FU/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): Abs.
28. Kohne C, Bajetta E, Lin E et al. Final results of CONFIRM2: a multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients with metastatic colorectal cancer receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo. *J Clin Oncol* 2007; 25: Abs 4033.
29. Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *Clinical Therapeutics* 2010; 32: 437-453.
30. Hurwitz H, Yi J, Ince W et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-RAS mutational status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2009; 14: 22-28.
31. Allegra CJ, Yothers G, O Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2010; 28.
32. 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. 2008; 26: 3523-3529.
33. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4557-4561.
34. Saltz LB. Colorectal cancer treatment: what is next? (or: is there life after EGFR and VEGF?). *Gastrointestinal Cancer Research* 2008; 4(2): 20-22.
35. Ortega J, Vigil E, Chodkiewicz C. Current progress in targeted therapy or colorectal cancer. *Cancer Control* 2010; 17(1): 7-15.
36. Fakih M. The role of targeted therapy in the treatment of advanced colorectal cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2008; 9: 357-374.
37. Kohne CH. How to integrate molecular targeted agents in the continuum of care. *Ann Oncol* 2010; 21 (S7): 134-139.
38. Kohne CH, Lenz HJ. Chemotherapy with targeted agents for the treatment of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2009; 14: 478-488.
39. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/WCGIT, Barcelona 2009. *Ann Oncol* 2010; 21: 1-10.
40. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practise guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21: 93-97.
41. Adam R, Haller DG, Poston G et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer – an expert review from the ICACT 2009. *Ann Oncol* 2010.
42. Pierotti MA, Negri T, Tamborini E et al. Targeted therapies: the rare cancer paradigm. *Molecular Oncology* 2010; 4: 19-37.
43. Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology* 2009; 77: 400-410.
44. Marshall JL. VEGF plus EGFR dual targeted therapy in metastatic colorectal cancer: synergy or antagonism? *Journal of Oncology* 2009.

MUDr. Jozef Dolinský

Klinika klinickej onkológie, interné oddelenie E
Národný onkologický ústav
Klenova 1, 833 10 Bratislava
jozef.dolinsky@nou.sk

