

Dopolnjena priporočila za sistemsko zdravljenje bolnikov z napredujočim rakom debelega črevesa in danke – 2009

M. Reberšek, J. Ocvirk, Z. Hlebanja, J. Benedik in N. Volk

Povzetek

Metastatski rak debelega črevesa in danke je večinoma še vedno neozdravljiva bolezen, vendar sta se prognoza in preživetje teh bolnikov v zadnjih 6 letih močno izboljšala. Od srednjega 10-mesečnega preživetja, ki smo ga dosegali z zdravljenjem s 5-fluorouracilom, ki je bilo pred nekaj leti edino učinkovito zdravilo za zdravljenje teh bolnikov, smo prešli na preživetje, daljše od 20 mesecev, kar so omogočili novi citostatiki. Kombinirano zdravljenje omogoča boljše kakovost življenja in daljše remisije, s tem pa tudi daljše celostne preživetje. Uporaba kombinacije citostatikov s tarčnimi zdravili vodi v nadaljnje podaljšanje srednjega preživetja teh bolnikov, srednje preživetje je tako daljše od 30 mesecev. To zdravljenje v kombinaciji z operacijo pljučnih ali jetrnih zasevkov pa omogoča tudi zazdravitve. Pomembna letošnja novost je določanje mutacij na genu KRAS. Za raka debelega črevesa in danke je gen KRAS prvi biomarker, ki napoveduje, kako se bodo bolniki odzvali na neko zdravljenje.

Uvod

Rak debelega črevesa in danke je najpogostejši rak, za katerim zbolevalo Slovenci. Po podatkih Registra raka Slovenije je v letu 2005 zbolelo 1212 ljudi. (1) Z naraščajočo incidenco narašča tudi umrljivost bolnikov, saj bolezen v 50–60 % še vedno odkrijemo v napredujoči obliki. Razsejana bolezen je večinoma še vedno neozdravljiva, vendar pa sta se prognoza in preživetje teh bolnikov v zadnjih letih močno izboljšala. Od srednjega 10-mesečnega preživetja, ki smo ga dosegali z zdravljenjem s 5-fluorouracilom, ki je bilo do leta 2001 edino učinkovito zdravilo za zdravljenje teh bolnikov, se je preživetje podaljšalo na več kot 36 mesecev, kar so omogočila nova zdravila. V zadnjih letih je bilo registriranih 6 novih zdravil za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke: citostatiki kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin in tarčna zdravila cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Kombinirano zdravljenje omogoča boljše kakovost življenja in daljše remisije, s tem pa tudi daljše celostno preživetje. Uporaba kombinacije citostatikov s tarčnimi zdravili vodi v nadaljnje podaljšanje srednjega preživetja teh bolnikov. Pri tako zdravljenih bolnikih je srednje preživetje daljše od 30 mesecev. Takšno zdravljenje v kombinaciji z operacijo pljučnih ali jetrnih zasevkov omogoča tudi zazdravitve, pri nekaterih bolnikih pa tudi ozdravitve.

Pri bolnikih se za zdravljenje navadno odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in mesta primarnega tumorja, števila in mesta zasevkov, bolnikove zmogljivosti in sočasnih bolezni. Pri velikih tumorjih, ki ožijo lumen črevesa, ali pri tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško odstranitev tumorja debelega črevesa ali danke ali pa predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja danke. Pri bolnikih s solitarnim zasevkom v jetrih ali pljučih priporočamo operacijo zasevka,

pri bolnikih z več zasevki v enem ali več organih pa sistemsko zdravljenje, če bolnikovo klinično stanje to dopušča. Po sistemskem zdravljenju vedno pretehtamo možnost operacije zasevkov.

Standardno zdravljenje bolnikov z napredujočim rakom debelega črevesa in danke vključuje zdravljenje s citostatiki in tarčnimi zdravili. Med citostatiki uporabljamo fluoropirimidine (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih shemah (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI, XELOX) in v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuksimab, bevacizumab).

Tako FOLFIRI kot FOLFOX sta enako učinkoviti shemi, kar so pokazale randomizirane raziskave, v katerih so ju neposredno primerjali. Če ju uporabimo kot prvo zdravljenje metastatske bolezni, daje FOLFIRI odgovore v 56 % in FOLFOX v 54 % (2–9). Tudi preživetje je primerljivo, zato sta obe shemi enako priporočljivi v zdravljenju prvega in drugega reda. Obe imata tudi primerljivo toksičnost, le da je spekter različen. Nevrotoksičnost je značilna za FOLFOX, medtem ko so pri FOLFIRI pogostejše driske in alopecije. Nevrotoksičnost je lahko velika, je kumulativna in se pojavlja v poznejših ciklih zdravljenja s FOLFOX, medtem ko je toksičnost FOLFIRI zgodnja, pojavi se lahko že ob prvem ciklu.

V zadnjih dveh letih je bilo objavljenih več kliničnih raziskav o zdravljenju bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) ali oksaliplatinom (XELOX) (10–34). Pri zdravljenju s kemoterapijo po shemi XELOX je v prvem zdravljenju objektivni odgovor pričakovan v 55 %, pri XELIRI pa v 44 %. Srednji čas do napredovanja bolezni (TTP) je 7,6 meseca (XELOX) in 6,7 meseca (XELIRI), kar je primerljivo s shemama FOLFIRI in FOLFOX. Shemi XELIRI in XELOX imata tudi pričakovan in obvladljiv toksični profil. Poudarimo naj, da kombinacija s kapecitabinom omogoča ambulantno zdravljenje, potrebnih je manj hospitalizacij zaradi zapletov zdravljenja (tromboflebitisi, febrilna nevtropenija), za bolnika ugodnejši so tudi 3-tedenski intervali med cikli. Pri shemah FOLFOX oz. FOLFIRI so aplikacije v 2-tedenskih intervalih, zaradi česar je potrebna vstavev podkožne valvule za 3-dnevno terapijo oz. 3-dnevna hospitalizacija.

Kemoterapija v kombinaciji s tarčnimi zdravili

V Evropi in s tem tudi v Sloveniji so bila registrirana 3 tarčna zdravila za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke, in sicer junija 2004 cetuksimab, januarja 2005 bevacizumab, v decembru 2007 pa panitumumab.

Cetuksimab je himerno monoklonalno protitelo, ki se veže na zunajcelični del receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Kar 60–80 % tumorjev debelega črevesa in danke

čezmerno izraža EGFR. Predklinične in klinične raziskave so potrdile učinkovitost cetuksimaba v monoterapiji in v kombinaciji s FOLFIRI pri bolnikih, odpornih proti zdravljenju s FOLFIRI. Klinična raziskava III. faze je pokazala, da se izboljša preživetje brez bolezni pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo cetuksimaba in FOLFIRI, če so bili odporni proti FOLFIRI, pri tem pa se ni povečala toksičnost kemoterapije. Neželeni učinki zdravljenja s cetuksimabom so alergična reakcija in kožne reakcije in so obvladljivi. Ugotovili so, da imajo bolniki s kožno reakcijo II. stopnje večjo možnost, da se odzovejo na zdravljenje (35). Učinkovitost in varnost zdravila cetuksimaba v kombinaciji s irinotekanom, je bila pri bolnikih, ki imajo proti kemoterapiji odporno bolezen, potrjena še z drugima multicentričnima raziskavama: z MABEL (36) in LABEL (37). Uporabni podatki prihajajo tudi iz novejših raziskav, za katerimi lahko najdemo tudi številne raziskave II. faze. Vse to kaže na zelo primerljive in konsistentne ugotovitve. Cetuksimab je tudi edino tarčno zdravilo, ki je v monoterapiji v raziskave III. faze NCIC CO.17 potrdilo učinkovitost, varnost in izboljšano kakovost življenja pri bolnikih, pri katerih so bile izčrpane druge možnosti zdravljenja. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tedenskimi odmerki cetuksimaba (monoterapija), je bilo v primerjavi z bolniki, ki so dobivali najboljše podporno zdravljenje, preživetje pomembno podaljšano, izboljšala se je tudi kakovost življenja (38). Zelo uporabni klinični podatki sledijo tudi iz raziskave III. faze EPIC, v kateri so bolniki po neučinkoviti kemoterapiji z oksaliplatinom prejeli ali kemoterapijo z irinotekanom ali pa kombinacijo irinotekana s cetuksimabom. Tudi ta raziskava je pokazala, da dodatek cetuksimaba zdravljenju pomembno poveča število odgovorov na zdravljenje (za štirikrat), pomembno podaljša čas do napredovanja bolezni in hkrati izboljša kakovost življenja (39). Rezultati dveh randomiziranih raziskav (CRYSTAL, OPUS), v katerih so bolniki prejeli cetuksimab v prvi liniji zdravljenja razsejanega raka debelega črevesa in danke, so pokazali, da spremembe na genu KRAS pomenijo napovedni dejavnik uspešnosti zdravljenja tarčnih zdravil, ki delujejo prek receptorja EGFR. Za bolnike z rakom debelega črevesa in danke je to prvi biomarker, s katerim bomo lahko za vsakega posameznika izbrali zdravljenje, ki mu bo zagotovilo boljši odgovor, daljše preživetje in boljšo kakovost življenja (40–42). Glede na rezultate teh dveh kliničnih raziskav je Evropska agencija za zdravila 23. julija 2008 odobrila zdravljenje s cetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo za prvo linijo pri bolnikih z razsejanim rakom debelega črevesja in danke.

Povečano izražanje žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF) je pomemben spodbujevalec tumorske angiogeneze pri raku debelega črevesa in danke ter pri številnih drugih rakih. Bevacizumab je rekombinantno humanizirano protitelo proti VEGF. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji po shemi IFL izboljša odgovor na zdravljenje za 10 %, s celokupnim odgovorom v 45 %, srednjim preživetjem 20,3 meseca in značilno podaljša preživetje za 5 mesecev, zaradi česar je to zdravljenje postalo doktrinarno v ZDA in tudi v Evropi (43). Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju z bevacizumabom so proteinurija, hipertenzija in tromboembolični zapleti.

Raziskava E3200 J. Giantonia in sodelavcev je preučevala učinkovitost bevacizumaba v odmerku 10 mg/kg v kombinaciji s shemo FOLFOX 4 pri bolnikih z napredovalim rakom debelega črevesa in danke, ki so bili predhodno zdravljeni. Sodelovalo je 829 bolnikov, ki so bili glede na režim zdravljenja randomizirani v tri skupine: FOLFOX 4 z dodatkom

bevacizumaba, FOLFOX 4 samostojno, bevacizumab samostojno. Zdravila so prejeli v 2-tedenski shemi zdravljenja. Dodatek bevacizumaba k zdravljenju po shemi FOLFOX 4 je statistično značilno podaljšal preživetje (12,9 vs. 10,8 meseca, $p < 0,001$). Opazili so tudi statistično izboljšanje v preživetju brez napredovanja bolezni (7,3 vs. 4,7 meseca, $p < 0,0001$) in objektivni odgovor na zdravljenje (22,7 % vs. 8,6 %). Rezultati klinične raziskave so pokazali, da je bil pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo bevacizumaba in kemoterapijo po shemi FOLFOX 4, srednje celokupno preživetje za 2,1 meseca daljše kot pri bolnikih, zdravljenih po shemi FOLFOX 4. Statistično pomembno daljši je bil tudi čas do napredovanja bolezni, tveganje za smrt pa se je zmanjšalo za 24 % (45, 46). V juniju 2006 je FDA odobrila zdravljenje z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo po shemi FOLFOX oz. XELOX za prvi in drugi red terapije pri napredovalem raku debelega črevesa in danke (46).

Panitumumab je popolnoma humanizirano protitelo proti zunanji domeni receptorja EGFR. Pri bolnikih z izčrpanimi standardnimi možnostmi sistemskega zdravljenja je v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem v randomizirani klinični raziskavi III. faze pomembno podaljšal čas do ponovitve bolezni, ni pa bilo pomembnega podaljšanja preživetja bolnikov, ki so prejeli terapijo s panitumumabom (47). Najpogostejši neželeni učinki so enake kožne spremembe kot pri cetuksimabu, driska in hipomagnezemia. Prav tako kot pred uvedbo cetuksimaba je tudi pred uvedbo panitumumaba treba opraviti testiranje na mutacijo gena KRAS; v primeru mutacije zdravljenje s cetuksimabom in s panitumumabom ni učinkovito, zato ni indicirano. Prav tako ni indicirano zdravljenje s panitumumabom, če je bolnik prej prejemal cetuksimab, saj gre za zdravlili z enakim prijemališčem.

Kapicitabin je v monoterapiji manj učinkovit kot kombinirana terapija po shemi FOLFIRI ali FOLFOX, saj je pričakovan odgovor v 26 %, srednje celostno preživetje je 12,9 meseca (48, 49). V monoterapiji se uporablja le izjemoma pri bolnikih v slabši splošni kondiciji ali pri starejših bolnikih, zato v prvem redu sistemskega zdravljenja napredovalega raka debelega črevesa in danke priporočamo kombinirano zdravljenje po shemi FOLFIRI oz. XELIRI ali FOLFOX oz. XELOX z bevacizumabom ali s cetuksimabom.

Ob vseh spoznanjih je bil sprejet tudi koncept terapije drugega in tretjega reda za bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. Kemoterapija drugega reda daje odgovore približno v 20 %, čas do napredovanja bolezni je 4 mesece, srednje preživetje po kemoterapiji drugega reda pa še približno 10 mesecev. Če kemoterapiji dodamo tudi tarčno zdravilo, lahko pričakujemo boljši odgovor na zdravljenje in daljši čas do napredovanja bolezni.

Ob upoštevanju novega biomarkerja (določitev mutacij na genu KRAS) lahko pri skupini bolnikov z nemutiranim genom KRAS dosežemo odgovore v 60–80 %, če kemoterapiji dodamo cetuksimab.

Raziskave so pokazale, da boljši odgovori na zdravljenje pomenijo tudi večjo možnost za operacijo jetrnih zasevkov. Pri bolnikih v IV. stadiju se za zdravljenje navadno odločamo individualno, saj je mnogokrat odvisno od lege, velikosti in mesta primarnega tumorja, števila in mesta zasevkov, bolnikove zmogljivosti ter, delovanja jeter in ledvic.

Pri zdravljenju teh bolnikov upoštevamo osnovne smernice. Pri bolnikih z velikimi tumorji, ki zapirajo lumen, zaradi nevarnosti ileusa priporočamo kirurško odstranitev primarne- ga tumorja širokega črevesa ali danke ali pa predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja danke. Pri bolnikih s solitarnimi zasevki v pljučih ali jetrih je operacija na prvem mestu, pri bolnikih z multiplimi zasevki v enem ali več organih pa sistemsko zdravljenje, če bolnikovo splošno stanje to dopušča.

PRIMARNA METASTASTSKA BOLEZEN

Sinhroni jetrni zasevki

- RESEKTABILNI: kolektomija z limfadenektomijo in operacijo zasevkov v kombinaciji z radiofrekvenčno ablacijo, nato 6 mesecev sistemsko zdravljenje.
- NERESEKTABILNI: kolektomija v primeru obstrukcije, sistemsko zdravljenje, glede na njegovo učinkovitost pa po ponovnih zamejitvenih preiskavah odločitev o resektabilnosti.

Sinhroni pljučni zasevki

- RESEKTABILEN SOLITARNI ZASEVEK: kolektomija z limfadenektomijo, sledi torakotomija in resekcija pljučnega zasevka, nato 6 mesecev sistemsko zdravljenje.
- ŠTEVILNI PLJUČNI ZASEVKI: kolektomija v primeru obstrukcije, sistemsko zdravljenje (resektabilni » operacija, neresektabilni » sistemsko zdravljenje za razsejano bolezen).

Neoperabilna metastatska bolezen (druga metastatska mesta, več metastatskih mest)

- Resekcija primarnega tumorja črevesa ali obvod v primeru grozeče obstrukcije, nato sistemsko zdravljenje.

PRIMARNA METASTASTSKA BOLEZEN DANKE

Sinhroni zasevki karcinoma danke

- Bolnik s potencialno operabilnimi zasevki karcinoma danke naj bi bil deležen kombiniranega zdravljenja s sistemsko terapijo, obsevanjem in operacijo tumorja danke in zasevkov. Priporočamo predoperativno kombinirano zdravljenje, ki mu sledita operaciji primarnega tumorja in zasevkov. Možen je tudi drugačen vrstni red zdravljenja, o čemer se odloča na multidisciplinarnem konziliju.

Druge oblike metastatskega karcinoma danke

- Bolnike zdravimo enako kot bolnike z metastatskim karcinomom kolona.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

- PRVI RED TERAPIJE: bevacizumab ali cetuksimab (v primeru nemutiranega gena KRAS) v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in s fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX).
- DRUGI RED TERAPIJE: bevacizumab ali cetuksimab (v primeru nemutiranega gena KRAS) v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda.
- NADALJNJI REDI TERAPIJE: kombinacija zdravljenja, ki ga bolnik še ni prejel, ali panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega gena KRAS), če bolnik predhodno še

ni prejel cetuksimaba, odvisno od učinkovitosti predhodne terapije in bolnikovega splošnega stanja.

MOŽNI NAČINI ZDRAVLJENJA

Sistemska kemoterapija po shemi:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- kapecitabin

» z bevacizumabom ali brez njega

Sistemska kemoterapija po shemi:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI

» s cetuksimabom ali brez njega

Cetuksimab v monoterapiji

Panitumumab v monoterapiji

Sklep

V zadnjih letih je prišlo do številnih novosti v zdravljenju napredovalega metastatskega raka debelega črevesa in danke. Uveljavilo se je že 6 novih zdravil, katerih kombinirana uporaba bolnikom omogoča učinkovito zdravljenje, dobro kakovost življenja in zazdravitev z daljšim preživetjem z metastatsko boleznijo, v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem zasevkov lahko zazdravitev ali pa tudi ozdravitev. Do njihove uvedbe je bilo srednje preživetje teh bolnikov 10–11 mesecev, z njihovo uporabo pa se podaljšuje na 3 leta in več, v kombinaciji z operacijo zasevkov pa na 5 let in več. Napredek v razumevanju biologije rakave celice nam omogoča uporabo prvega biomarkerja – določitev prisotnosti mutacije gena KRAS. Glede na razvoj tega področja pričakujemo, da bo prav to odločilno za izbiro zdravljenja pri posameznem bolniku.

Viri

1. Register raka Slovenije 2005.
2. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl Med 2000; 343: 905–914.
3. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl Med 2005; 352: 476–87.
4. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. The Oncologist 2005; 10 (4): 250–61.
5. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2008; 19 (2): ii33–ii34.
6. Kohne C.-H., Folprecht G. Current perspectives in the treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004; 15 (4): iv43–iv53.
7. Tabernero J, Salazar R, Casado E et al. Targeted therapy in advanced colon cancer: the role of new therapies. Ann Oncol 2004; 15 (4): iv55–iv62.
8. Goldberg RM. Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. Oncologist 2005; 10:40-8. Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the Atlantic divide in colon cancer treatment. Semin Oncol 2005; 32: 43–51.

9. Turnigard C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
10. Koopman M, Antonini NF, Douma J in sod. Randomised study of sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer, an interim safety analysis. A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. *Ann Oncol* 2006 Jul 27; [Epub ahead of print].
11. Kocakova I, Spelda S, Kocak I in sod. Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 13504.
12. Delord JP, Pierga JY, Dieras V in sod. A phase I clinical and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda) and irinotecan combination therapy (XELIRI) in patients with metastatic gastrointestinal tumours. *Br J Cancer* 2005; 92: 820–6.
13. Borner MM, Bernhard J, Dietrich D in sod. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 282–8.
14. Rea DW, Nortier JW, Ten Bokkel Huinink WW in sod. A phase I/II and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1123–32.
15. Cartwright T, Cartwright T, Lopez T in sod. Results of a phase II open-label study of capecitabine in combination with irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 50–6.
16. Patt YZ, Liebmann J, Diamandidis D in sod. Capecitabine (X) plus irinotecan (XELIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Final safety findings from a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3602.
17. Baran R, McKenna E, Patt YZ in sod. Cost-minimization comparison of infusion based FOLFIRI (5-fluorouracil and leucovorin) versus oral based XELIRI (capecitabine and irinotecan) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3762.
18. Park SH, Bang SM, Cho EK in sod. First-line chemotherapy with irinotecan plus capecitabine for advanced colorectal cancer. *Oncology* 2004; 66: 353–357.
19. Jordan K, Kellner O, Kegel T in sod. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 46–50.
20. Twelves C. Can capecitabine replace 5-FU/leucovorin in combination with oxaliplatin for the treatment of advanced colorectal cancer? *Oncology (Williston Park)* 2002; 16 (Suppl No 14): 23–6.
21. Gennatas C, Michalaki V, Gennatas S in sod. Capecitabine and Oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 13578.
22. Makatsoris T, Kalofonos HP, Aravantinos G in sod. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX): a new first-line option in metastatic colorectal cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 103–9.
23. Van Cutsem E, Twelves C, Tabernero J in sod. XELOX: Mature results of a multinational, phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin, an effective 1st line option for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255. Abstract 1023.
24. Borner MM, Dietrich D, Stupp R in sod. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1759–66.
25. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M in sod. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1307–12.
26. Diaz-Rubio E, Evans TR, Tabernero J in sod. Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol* 2002; 13: 558–65.
27. Arkenau H, Schmoll H, Kubicka S in sod. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): results of the safety and efficacy analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 3507.
28. Sastre J, Massuti B, Tabernero JM in sod. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005.
29. Ducreux M, Adenis A, Bennouna J in sod. Phase III, randomized, open-label study of capecitabine (X) plus oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) first-line treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): findings from an interim safety analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005.
30. Feliu J, Salud A, Escudero P in sod. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 969–75.
31. Comella P, Natale D, Farris A in sod. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma: final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group Trial 0108. *Cancer* 2005; 104: 282–9.
32. Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J in sod. Capecitabine/Oxaliplatin, a Safe and Active First-Line Regimen for Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Large Phase II Study. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 101–7.
33. Pfeiffer P, Sorbye H, Ehrsson H in sod. Short-time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabine (XELOX 30) as second-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2006; 17: 252–8.
34. Pfeiffer P, Hahn P, Jensen HA. Short-time infusion of oxaliplatin (Eloxatin) in combination with capecitabine (Xeloda) in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 832–6.
35. 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: 337–74.
36. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. MABEL – A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): Abstract 3549. Updated information presented at ASCO.
37. De Cerqueira Mathias C, Perazzo F, Simon S, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily-pretreated patients with mCRC: preliminary data from the LABEL study. *Ann* 2007; 18 (Suppl 7): Abstract P-0159.

38. Jonker DJ, Karapetis CS, Moore M, et al. Randomized phase III trial of cetuximab + Best Supportive Care (BSC) versus BSC alone in patients with pre-treated metastatic colorectal cancer (NCIC CTG CO.17). *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2049.
39. Sobrero A, Hochster H, Luppi G, et al. Cetuximab plus irinotecan in patients with mCRC who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 7): Abstract O-0030. Updated information presented at WGCIC.
40. Folprecht G., et al *Ann Oncol* 2005, 16: 1311–1319
41. Van Cutsem E, Bodoky G, Roh JK, et al. CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer Supplements* 2007; 5 (Suppl 4): 235 (Abstract O-3001).
42. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. The CRYSTAL study: Assessment of the predictive value of KRAS status on clinical outcome in patients with mCRC receiving first-line treatment with cetuximab or cetuximab plus FOLFIRI. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 6): vi 17–8 (Abstract O-031).
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
44. Leonard B. Saltz, Stephen Clarke, Eduardo Diaz Rubio. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin based chemotherapy as first line treatment in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *JCO* april 2008; Vol. 6, Number: 12
45. Saltz L. In Reply. *JCO*. October 1, 2008; 26 (28): 4694–4695.
46. Gianonio BJ, CatalanomPJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOLX 4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1539–44.
47. 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* 25: 1658–1664.
48. 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. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
49. Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the Atlantic divide in colon cancer treatment. *Semin oncol* 2005; 32: 43–51.

