

## 5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

### 5.1 Stadium 0 (Tis, N0, M0)

- chirurgie: lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně
- adjuvantní chemoterapie: není indikována

### 5.2 Stadium I (T1-2, N0, M0, Dukes´A)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: není indikována

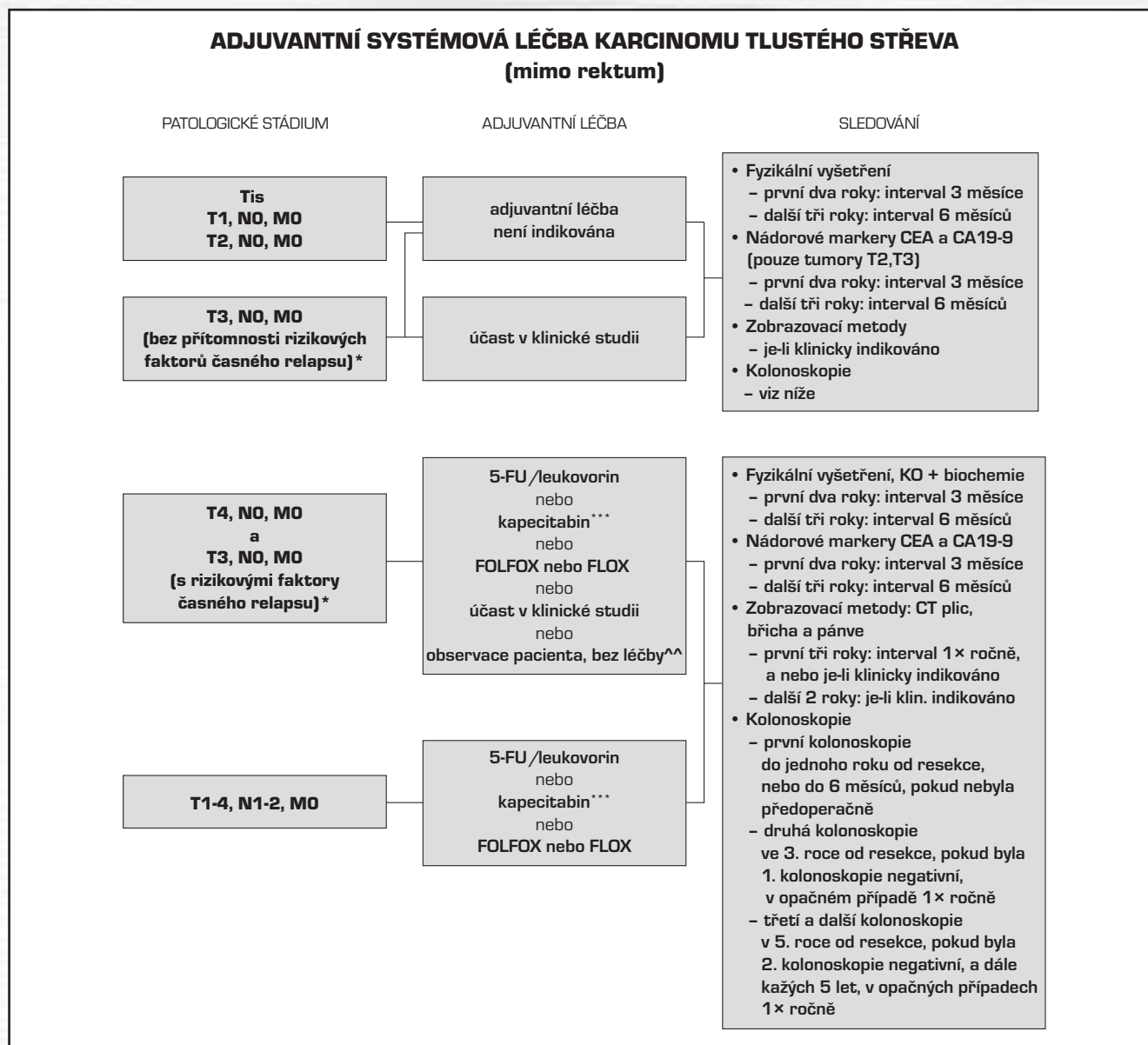
### 5.3 Stadium II (T3-4, N0, M0, Dukes´B)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
  - kolon: pT3, N0, M0 – není indikována (sledování)  
pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina\*: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo FLOX
  - rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU/LV nebo kapecitabin + radioterapie
- neoadjuvantní\*\* chemoterapie + radioterapie:
  - rektum: 5-FU nebo kapecitabin

### 5.4 Stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes´C)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
  - kolon: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo FLOX
  - rektum: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV + RT nebo kapecitabin 8 cyklů + radioterapie
- neoadjuvantní\*\* chemoterapie + radioterapie:
  - rektum: bolusový nebo kontinuální 5-FU nebo kapecitabin

## ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)



### Vysvětlivky:

\* High risk skupina: neznámé resekcí okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, špatná diferenciacie nádoru, mucinózní složka, nedostatečný počet vyšetřených lymfatických uzlin (podmínkou pro přesný patologický staging je vyšetření nejméně 12 lymfatických uzlin). Lymfatická a/nebo vaskulární a/nebo perineuronální invaze.

\*\* Neoadjuvantní chemoterapie: u lokálně pokročilých karcinomů rekta (st. II a III) (stanoveno na podkladě endorektální ultrasonografie nebo MRI pánve) je indikována neoadjuvantní chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU nebo kapecitabinem v kombinaci s RT na oblast pánve s cílem downstagingu a zvýšení procenta sfinkter šetřících operací.

\*\*\* Předem plánovaná multivariační Coxova analýza studie X-ACT prokázala superioritu kapecitabinu ve srovnání s bolusovým 5-FU LV při hodnocení přežití bez nemoci, stejně jako při hodnocení celkového přežití.

^^ Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života.

## 5.5 Stadium IV (jakékoliv T, jakékoli N, M1) + lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění

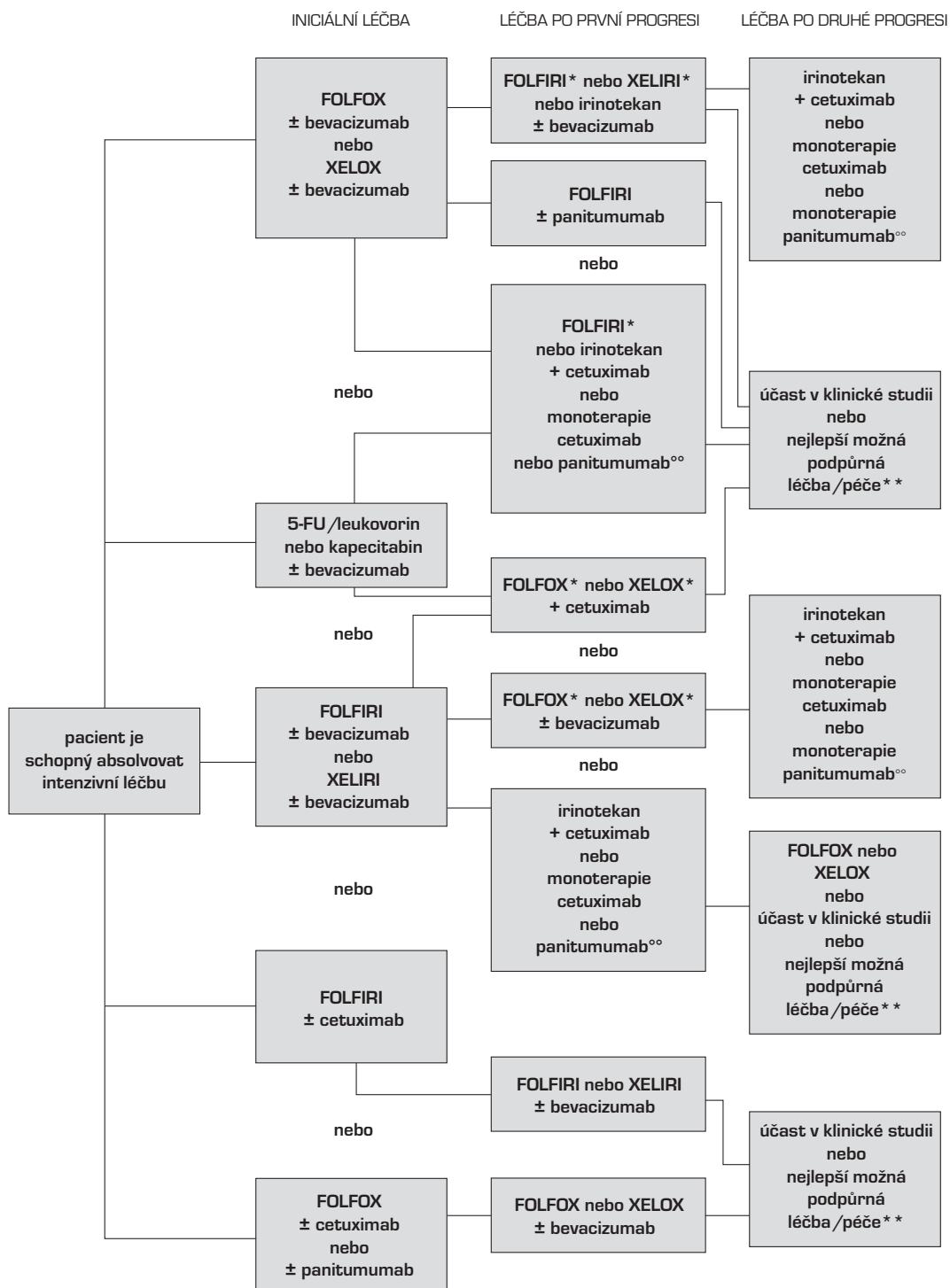
### 5.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

#### • 1. linie

- monoterapie nebo kombinovaná léčba (viz schémata). Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních faktorech. Léčba podaná v 1. linii se hodnotí po 2–3 měsících léčby. Pokud je onemocnění po 3 cyklech léčby v kompletní remisi (CR), partiální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Pokud je onemocnění v progresi (PD), pak další léčba tímto preparátem nebo touto kombinací není indikována.

### PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopen absolvovat intenzivní léčbu



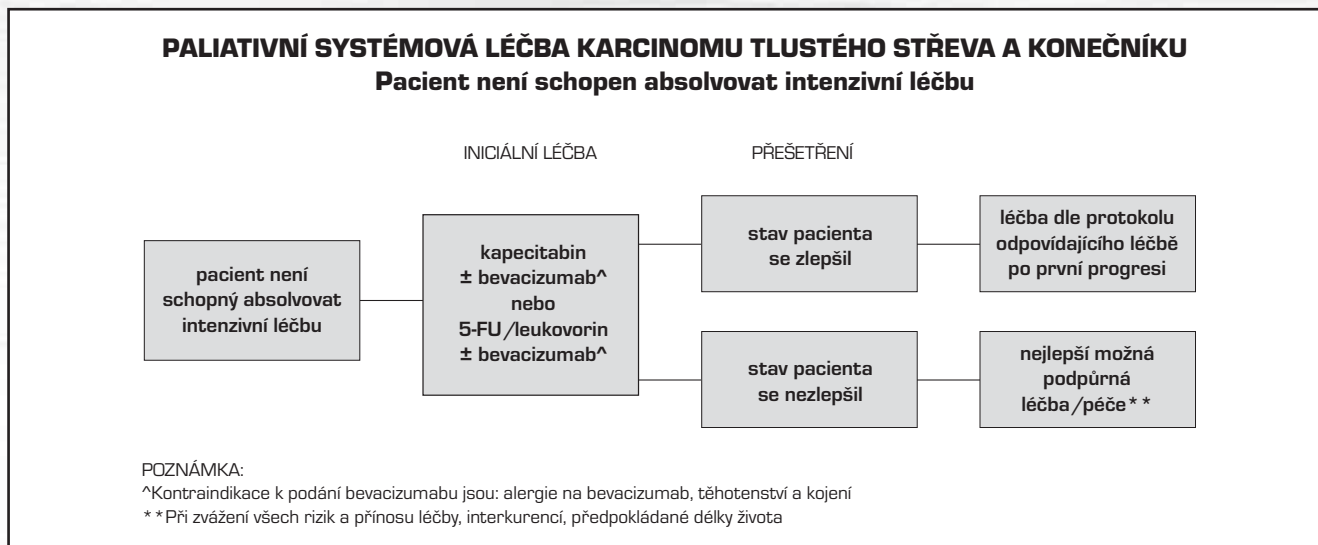
**POZNÁMKA:**

\* + bevacizumab (nebyl-li tento použit v předchozí linii léčby).

\*\* Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života.

<sup>oo</sup> Monoterapie panitumumabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatiny, irinotekanu.

Použití cetuximabu a panitumumabu je podmíněno vyloučením mutací KRAS, potvrzení pozitivivity EGFR je nutné vzhledem k úhradě. SPC Vectibixu stanovení EGFR nepožaduje. Laboratorní prediktor pro léčbu bevacizumabem není.



– pro 1. linii lze rovnocenně použít cytostatika v intravenózní i perorální formě: 5-FU, irinotekan, kapecitabin, oxaliplatinu (výjimečně raltitrexed) a biologickou léčbu.

#### • 2. linie

- léčbu druhé linie je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS (<2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidit. V léčbě se pokračuje do progresu onemocnění.
- přešetření účinnosti léčby vždy po 2–3 měsících.

Níže uvedená schémata jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. Kombinované režimy FOLFIRI/XELIRI, FOLFOX/XELOX mají vyšší podíl odpovědávosti, delší čas do progresu a přežití než 5-FU/LV. Další prodloužení v přežití bez progresu a celkovém přežití přináší bevacizumab v kombinaci s chemoterapií.

Kapecitabin v monoterapii po selhání kombinovaného režimu s 5-FU není účinný. Neměl by být podáván v této indikaci.

#### 5.5.2 Cílená biologická léčba

Je možné použít režimy s bevacizumabem, cetuximabem nebo panitumumabem. Optimálním režimem pro kombinaci s cetuximabem je FOLFIRI nebo irinotekan v monoterapii, kombinace FOLFOX je méně vhodná, nevhodná je kombinace s kapecitabinem. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii v 1. linii kombinovat s FOLFOX a v 2. linii s FOLFIRI.

**Bevacizumab**

Je určen k terapii nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin v léčbě s kurativním i paliativním záměrem. Je tedy možné bevacizumab kombinovat jak s „šetrnými“ režimy (5FULV, kapecitabin), tak s režimy s oxaliplatinou či irinotekanem (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, aj.). Bevacizumab je registrován pro první i další linie léčby. Přínos léčby bevacizumabem byl prokázán v různých skupinách nemocných, včetně nemocných s mutací KRAS a starších nemocných nad 65 let. Léčba bevacizumabem je indikována do progresse onemocnění. Po třech měsících léčby je vhodné posoudit resekabilitu metastáz. Bezpečnostní okno před případnou operací je 4–8 týdnů, po operaci a v bezpečnostním odstupu 4–8 týdnů po zhojení ran je vhodné v léčbě bevacizumabem a chemoterapii pokračovat. U pacientů starších 70 let je třeba zvážit zvýšené riziko arteriálních embolií. Intaktní primární nádor není kontraindikací k léčbě bevacizumabem.

**Cetuximab**

Je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Cetuximab je možné použít optimálně: v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, lze s FOLFOX4 a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Cetuximab je registrován pro první i další linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu. Léčba cetuximabem je indikována do progresse onemocnění. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je vyžadováno pečlivé monitorování pacienta. Musí být zajištěna dostupnost resuscitačního vybavení. Před zahájením první infuze musí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminik a kortikosteroidů. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí.

**Panitumumab**

Patimumab je určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog).

V první linii v kombinaci s FOLFOX.

V druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu).

Jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

Pacienta je třeba pravidelně sledovat, zda u něj nedochází k vývoji hypomagnezémie a s ní související hypokalcémie. Sérové hladiny hořčíku a vápníku by měly být kontrolovány během léčby panitumumabem každé dva týdny a poté zkontrolovány 8 týdnů po ukončení léčby.

**Nelze indikovat panitumumab při progresi po předchozí léčbě cetuximabem a naopak.**

**5.5.3 Léčba jaterních metastáz****5.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy**

Každý pacient s potencionálně resekabilními metastázami by měl být projednán multidisciplinární komisí. Je nutné zvažovat celé spektrum metod jaterní chirurgie a intervenční radiologie (RFA, chemoembolizace, embolizace portální žíly před operací jaterních metastáz...)

- resekce metastáz nebo neoadjuvantní chemoterapie (2–3 měsíce). Režimy CHT na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu
- pooperační chemoterapie:
  - režimy na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu nebo jen 5-FU
- celkové trvání neoadjuvantní a následné adjuvantní chemoterapie je doporučováno maximálně do 6 měsíců

### 5.5.3.2 Primárně neresekabilní jaterní metastázy

- předoperační léčba:
  - neoadjuvantní chemoterapie: lze použít u hraničně resekaibilních metastáz s cílem downstagingu a následné resekce metastáz (individuální posouzení). Restaging do 8–10 týdnů od zahájení.
  - použitelná léčba:
    - chemoterapie na bazi oxaliplatinu nebo irinotekanu ± bevacizumab
    - chemoterapie na bazi irinotekanu ± cetuximab
    - regionální intraarteriální CHT s 5-FU
  - pooperační léčba:
    - systémová paliativní chemoterapie ± biologická léčba (pokračování biologické léčby po resekci metastát v případě, že před operací došlo k jejich regresi)
    - regionální CHT s 5-FU do a. hepatica

*Poznámka: regionální CHT cestou a. hepatica a všechny intervenční výkony provádět jen na pracovištích s odpovídajícím vybavením a zkušenostmi*

Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 34 na straně 189.

### 5.5.4 Léčba plicních metastáz

U resekaibilních metastáz se používá pooperační léčba (viz 5.5.3.1.).

U neresekabilních metastáz je indikována systémová paliativní chemoterapie, kterou lze kombinovat s cílenou léčbou. Individuálně zvážit neoadjuvantní podání chemoterapie v kombinaci s cílenou léčbou. Režimy stejné jak u jaterních metastáz.

### 5.5.5 Léčebné přípravky použité v léčbě kolorektálního karcinomu a jejich doporučená schémata

#### Monoterapie:

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
kapecitabin	825	2× denně p.o.	1.–38.	konkomitantně s RT
kapecitabin	1250	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	350	i.v. inf. 90 minut	1.	à 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 minut	1., 8., 15 a 22.	à 6 týdnů
irinotekan	250	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny
5-FU (Lokich)	300	kontinuální i.v. inf.	po dobu 10 a více týdnů	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 3 týdny

#### Kombinovaná léčba:

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<b>bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)</b>				
bevacizumab	5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min		à 2 týdny do progresse
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min		à 3 týdny do progresse
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.		à 2 týdny do progresse

\*při použití bevacizumabu ve 2. linii je doporučena dávka 10mg/kg k režimu FOLFOX 4.

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<b>cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapie, podle zvoleného režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)</b>				
cetuximab	úvodní dávka 400	i.v. inf. 120 min,		à 1 týden
	následující 250	dále 60 min		do progrese
cetuximab	500	i.v. inf. na 120 min.		à 2 týdny

**\*panitumumab (v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI nebo v monoterapii)**

panitumumab	6 mg/kg	i.v. inf 60 min, při dávkách nad 1000 mg 90 min	1.	à 2 týdny
-------------	---------	---	----	-----------

*\*U přípravku v indikaci I. linie nebo kombinaci ve všech liniích nebyla stanovena k 1. 2. 2012 úhrada.*

**FU/FA (Mayo)**

5-fluorouracil (5-FU)	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i.v. bolus	1.–5.	

**FU/FA (DeGramont)**

leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	

**Machover**

leukovorin	200	i.v. inf.	1–5.	à 4 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. inf. 15 min.		

**FOLFOX 4**

oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	à 2 týdny

**FOLFOX 6**

oxaliplatina	100	i.v. inf. 120 min.	1.	
*leukovorin	200 nebo 400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2,4 g/m <sup>2</sup>	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny

*400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.*

**Modified FOLFOX 6**

oxaliplatina	85	2 hod.	1.	
leukovorin	400	2 hod.	1.	
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5 fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny

**FOLFOX 7**

oxaliplatina	130	2 hod.	1.	
leukovorin	400	2 hod.	1.	
5 fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<b>FOLFIRI</b>				
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
<b>AIO</b>				
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min.	týdně, 6x	
5-fluorouracil	2600	i.v. inf. 24 hod.	týdně, 6x	à 8 týdnů
<b>XELOX</b>				
kapecitabin	1000	2x denně p.o.	1.–14.	
oxaliplatina	130	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
<b>XELIRI</b>				
kapecitabin	1000	2x denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	250	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
<b>mXELIRI</b>				
kapecitabin	800	2x denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
<b>FLOX</b>				
5-fluorouracil	500	i.v.	týdně 6x	
leukovorin	500	i.v.	týdně 6x	
oxaliplatina	85	i.v.	týden 1, 3, 5,	à 8 týdnů, 3 cykly

*Ke zvážení u st. III a high risk skupiny st. II*

## 5.6 Vybrané informace k biologické léčbě

### 5.6.1 Bevacizumab v léčbě kolorektálního karcinomu

Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin.

#### Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

#### Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: Výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 70 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

### Dávkování

5 mg na kilogram tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny. V případě použití bevacizumabu v 2. linii je doporučena dávka dvojnásobná – tedy 10 mg/kg à 2 týdny. První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

***Přípravek je v dané indikaci hrazen ze zdravotního pojištění.***

## 5.6.2 Cetuximab v léčbě kolorektálního karcinomu

### Indikace

Cetuximab je indikován k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, exprimujícího receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícího gen KRAS divokého typu:

- v léčbě 1. linie v kombinaci s režimy FOLFIRI a FOLFOX4,
- v léčbě 2. linie
  - v kombinaci s irinotekanem po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan nebo oxaliplatinu,
  - v monoterapii, pokud jej nelze vzhledem ke stavu pacienta kombinovat s irinotekanem,
- v léčbě 3. a dalších linií v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě.

Vyšetření exprese EGFR a mutací genu KRAS musí být provedeno v referenční laboratoři.

Nádor je považován za nádor exprimující EGFR, pokud byla identifikována jedna obarvená buňka.

Léčba cetixumabem je indikována do progrese onemocnění.

### Kontraindikace

Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

### Vedlejší účinky

Kožní reakce: kožní reakce se mohou vyvinout u více než 80 % pacientů a projevují se hlavně jako akneformní vyrážka, pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza. Byla pozorována korelace mezi intenzitou kožní reakce (akné) a dobrým efektem léčby.

### Dávkování

Většinou se cetuximab podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>. Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut. Cetuximab lze také podávat samostatně nebo v kombinaci s irinotekanem v intervalu 2 týdnů.

Před zahájením první infuze musejí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminik a kortikosteroidů. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí.

### KRAS onkogen

Onkogen KRAS kóduje protein, který hraje významnou roli v signální cestě spouštěné EGFR, významné pro vývoji a progresi nádorových onemocnění. Regulační onkogen KRAS se v nádorech objevuje ve dvou různých typech, jednou jako „normální“ nemutovaný KRAS protein, známý jako onkogen divokého typu – wild

type KRAS, nebo abnormální – mutovaný KRAS. V nádorech s mutovanou verzí KRAS je tento permanentně „zapnut“ bez aktivace cestou EGFR, kdežto v nádorech s divokým typem KRAS je tento protein pouze přechodně aktivován přes EGFR. Stav receptoru KRAS (mutovaný x nemutovaný – divoký) je indikátorem prognózy a prediktorem odpovědi na některé léky. U nemocných s kolorektálním karcinomem jich 65% má nádor s KRAS genem divokého typu, 35% má mutovanou verzi. U nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku jich 95% má nádor s nemutovaným KRAS genem divokého typu. Průkaz nemutovaného genu – divokého wild typu KRAS je podmínkou pro indikaci léčby cetuximabem a panitumumabem kolorektálního karcinomu. Vyšetření mutace KRAS zajišťují akreditované laboratoře, jejichž seznam je k dispozici v každém Komplexním onkologickém centru a na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

### 5.6.3 Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu

#### Indikace

Vectibix je určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog).

V první linii v kombinaci s FOLFOX.

V druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu).

Jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

#### Kontraindikace

Přecitlivělost na složky přípravku, intersticiální pneumonitida nebo plicní fibróza.

#### Upozornění

U pacientů, kterým byl současně podáván panitumumab a kombinace IFL (fluorouracil, leukovorin, irinotekan), byl zaznamenán vyšší výskyt závažných průjmů; tato kombinace se proto nedoporučuje. Při současném podávání panitumumabu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatinu nebo irinotekanu) byl pozorován zvýšený počet úmrtí; tato kombinace se proto nedoporučuje.

#### Vedlejší účinky

Nejčastěji kožní reakce (asi u 90% pacientů). Velmi často: průjem, únava. Často: reakce po infuzi (horečka, třesavka); hypomagnezémie, hypokalcémie, hypokalémie, dehydratace.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 6 mg/kg, podávaná jednou za 2 týdny. Bezpečnost a účinnost u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyla studována.

**\*U přípravku v indikaci I. linie nebo kombinací ve všech liniích nebyla stanovena k 1. 2. 2012 úhrada.**

#### Literatura:

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
2. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3502-3508.
3. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. 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.
4. B. J. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, Mitchell EP, Schwartz MA, Alberts SR, O'Dwyer PJ, Benson AB. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Gastrointestinal Cancers Symposium.* 2005:Abstract 169a.

5. H. S. Hochster LW, L. Hart, R. K. Ramanathan, J. Hainsworth, G. Jirau-Lucca, A. Shpilsky, S. Griffing, R. Mass, D. Emanuel. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. Annual ASCO Meeting. 2005;Abstract 3515.
6. Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3517.
7. NCCN Practise Guidelines in Oncology, v. 2:2006, www.nccn.org.
8. Twelves C. et al. *N Eng J Med* 2005;352:2696-704. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer.
9. Hoff P M et al. *J Clin Oncol* 19, No 8 (April 15), 2001: pp 2282-2292. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal cancer: Results of a Randomized Phase III Study.
10. Twelves C. et al. *European J of Cancer* 37 (2001) 597-604. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-Fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma.
11. Cassidy J. et al. *J Clin Oncol* 22: No 11 (June 1) 2004, 2084 -2091. XEROX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Aktive First Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer.
12. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-704.
13. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
14. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol* 2004;23:Abstract 3500.
15. Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2006 Nov;6(4):261-4.
16. I. Kocakova, S. Spelda, I. Kocak, R. Demlova, M. Simickova, R. Vyzula, Phase III study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer, ASCO, 2006, Proceeding book, poster 13540, page, full text www.asco.org.
17. Kocakova I, Lakomy R, Spelda S, Kocak I, Vyzula R : Capecitabine plus irinotecan in combination with bevacizumab in chemonative metastatic colorectal cancer, pilot study: Proceeding book, poster-041, World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, 2006.
18. Gruenberger B et al; Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer; *Journal of clinical oncology* [0732-183X] yr:2008 vol:26 iss:11 pg:1830-5.
19. Giantonio BJ et al; Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, Vol 25, No 12 (April 20), 2007: pp. 1539-1544.
20. VanCutsem E., Humblet H., Gelderblom J., et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancer Symposium, Abstract 237.
21. Kuebler JP., Wieaud S. et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leukocorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2198-2204.
22. Nordlinger B, Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel; *Ann Oncol* 2009.

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 1. linie

režim	název studie	fáze	RR (%)			PFS/TTP (měsíce)			OS (měsíce)			četnost kurativních resekcí pouze jaterní meta	resekcí všichni	citace
			všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut			
kapecitabin		III	26			4,6			12,9				1	
XELOX	NO16966	III	37			7,3			19,8				2	
XELIRI	CAIRO	III				7,8			17,4				3	
XELOX/FOLFOX + bevacizumab	NO16966	III	38			10,4			21,3			17,1	4	
XELOX + bevacizumab	AIO 0604	II, rand	53			10,4			26,7				5	
	BEAT	IV				11			23				6	
	český registr	registr				13,8			Nre				7	
XELIRI + bevacizumab	český registr	registr				11,5			27,8				8	
mXELIRI + bevacizumab	AIO 0604	II rand	55			12,1			Nre				9	
XELIRI + bevacizumab	ACCORD 13	II rand	54			9			23				10	
FOLFOX + bevacizumab	PACCE	III	48	56	44	11,4	11,5	11	24,5	24,5	19,8		11	
	BEAT	IV				11,2			25,9				12	
	český registr	registr				12,5			29,5				13	
FOLFIRI + bevacizumab	PACCE	III	40	48	38	11,7	12,5	11,9	20,5	19,8	20,5		14	
	BICC-C		57,9			11,2			Nre				15	
	AVIRI	II	53,1			11,1			22,2				16	
	BEAT	IV				11,6			23,7				17	
	český registr	registr				14,6			29,1				18	
FOLFIRI + bevacizumab	ACCORD 13	II rand	59			9			23				19	
IFL+ bevacizumab	AVF 2107	III	44,8	60	43	10,6	13,5	9,3	20,3	27,7	19,9		20	
5-FU/LV + bevacizumab		II a III	34			8,7			17,9				21	
5-FU/LV/kapicitabin + beva	BEAT	IV				8,6			18				22	

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. linie

režim	název studie	fáze	RR (%)			PFS (měsíce)			OS (měsíce)			četnost R0 resekcí pouze jaterní meta	resekcí všichni	citace
			všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut			
XELOX	NO16967	III	20			4,7			11,9				23	
FOLFOX4 + bevacizumab	E3200	III	22,7			7,3			12,9				24	

Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu

režim	název studie	fáze	DFS (%)		OS (%)	
			v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech
Xeloda	X-ACT	III	60,8		71,4	

Poznámka: NA – not applicable, zde nevhodné; NS – statisticky nevýznamné, p ≥ 0,05 nebylo se; NR – not reported, výsledky nezveřejněny; bold – statistická významnost nelze hodnotit; rand – randomizovaná studie; Nre – not reached, dosud nedosaženo

Literatura: 1. Twelves C et al. Eur J Cancer 2002;38(Suppl. 2):S15-S20. 2. Cassidy J et al. J Clin Oncol 2008, vol 26; No 12. 3. Punt J et al. ASCO 2007, abstr 4012. 4. Saltz LB et al. J Clin Oncol 26:2013 - 2019. 5. Reinacher - Schick et al. J Clin Oncol. (Meeting Abstract)26:4030. 6. Berry, et al. ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 7. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 8. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 9. Reinacher - Schick et al. J Clin Oncol. (Meeting Abstract)26:4030. 10. Ducreux et al, ASCO 2009; abstract 4086 Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 - 680. 11. Berry, et al. ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 12. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 13. Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 - 680. 14. Fuchs Ch et al; J Clin Oncol 2007; vol 25 4779-4786. 15. Ackland, et al. ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 17. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 18. Ducreux et al, ASCO 2009; abstract 4086. 19. Hurwitz H et al. N Engl J Med 2004; 350:2335-42; Hurwitz et al, WCGC 2008. 20. Kabbani et al, J Clin Oncol 23:3706 - 3712. 22. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 23. Rothenberg et al. Ann Oncol 19:1720 - 1726. 24. Giantonio et al; J Clin Oncol 25: 1539 - 1544. 25. Twelves, ASCO GI 2008.

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu s cetuximabem, léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 1. linie

CHT + Cetuximab režim	název studie	fáze	RR (%) wt KRAS*	PFS (měsíce) wt KRAS*	OS (měsíce) wt KRAS*	četnost kurativních resekcí (%) pouze jaterní meta	citace
FOLFIRI	CRYSTAL	III	59,3	9,9	24,9	9,8	1
FOLFIRI	CRYSTAL	III	57,3	9,9	23,5		2
FOLFOX	OPUS	II	61,0	7,7		4,7	3
FOLFOX	OPUS	II	57,0	8,3	22,8		4
FOLFIRI/FOLFOX	Sdružená analýza CRYSTAL/OPUS	III/II	57,3	9,9	23,5		5
FOLFIRI/FOLFOX	CELIM	III	70,0			34,0	6
FOLFOXIRI	POCHER	II	79,1	13,0	37,0	58,0	7

\* wt KRAS = nemutovaná forma KRAS

Literatura:

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417, 2009. 2. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol* 2011 Apr. 10:1200/*JCO*.2010.33.5091. 3. Bokemeyer C, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71. 4. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol*. 2011 Jan 12. doi:10.1093/annonc/mdq632. 5. Bokemeyer C, et al. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl. 15): Abstract No. 3506. 6. Folprecht G et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38-47. 7. Garufi C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010 Oct 19".

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu s cetuximabem, léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. a další linie

CHT + Cetuximab režim	název studie	fáze	RR (%) EGFR+ pacienti	TTP (měsíce) EGFR+ pacienti	OS (měsíce) EGFR+ pacienti	citace
IRINOTECAN + ERBITUX	BOND	II	22,9	4,1	8,6	1

Literatura:

1. Cunningham D, et al.: Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *NEJM*, 2004; 351, No.4, 337-345.

Klinická studie s panitumumabem v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu

režim	název studie	fáze	RR (%) wt-KRAS	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	citace
Panitumumab + FOLFOX4	PRIME	III	55	9,6	23,9	1

Literatura:

1. Douillard J-Y, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705.

Klinická studie s panitumumabem v 2. linii metastatického kolorektálního karcinomu

režim	název studie	fáze	RR (%) wt-KRAS	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	citace
Panitumumab + FOLFIR	20050181	III	35	5,0	11,8	1

Literatura:

1. Peeters M, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713.

Vybrané klinické studie s vektibixem u předléčeného metastatického kolorektálního karcinomu

režim	název	fáze	všichni	KRAS wt	RR (%)		PFS/TTP (týdny)		OS		Poznámka	citace
					KRAS mt	všichni	KRAS wt	KRAS mt	všichni	KRAS wt		
Panitumumab mono		III	10	17	0	8	12,3	7,4	6,2 měs	8,1 měs	4,9 měs	1, 2
Panitumumab mono		II	12	22	0	9,4	16,4	7,9	6,3 měs	6,8 měs	4,1 měs	2, 3
Panitumumab mono		II	4	12	0	8,1	15	7,1	10,4 měs	54 týd	29,1 týd	nízké hladiny EGFR ( $\leq 9\%$ )
Panitumumab mono		II	3	6	0	7,3	9,6	7,1	9,4 měs	32,7 týd	27,0 týd	vysoké hladiny EGFR ( $> 10\%$ )

**Literatura:**

1. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–1664.
2. Amado R, Wolf M, Van Cutsem E et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2008; 26:1626-1634.
3. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:92–98.
4. Hecht JR, Mitchell EP, Barandá J et al. Panitumumab (pmab) efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with low or undetectable levels of epidermal growth factor receptor (EGFR): Final efficacy and KRAS analyses. Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25–28, 2008.
5. Hecht JR, Mitchell EP, Neubauer MA et al. Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*; 16(7): 2205–13.
6. Peeters M et al. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monotherapy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Where Are We Today?. *The Oncologist* 2009;14:29-39.