

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

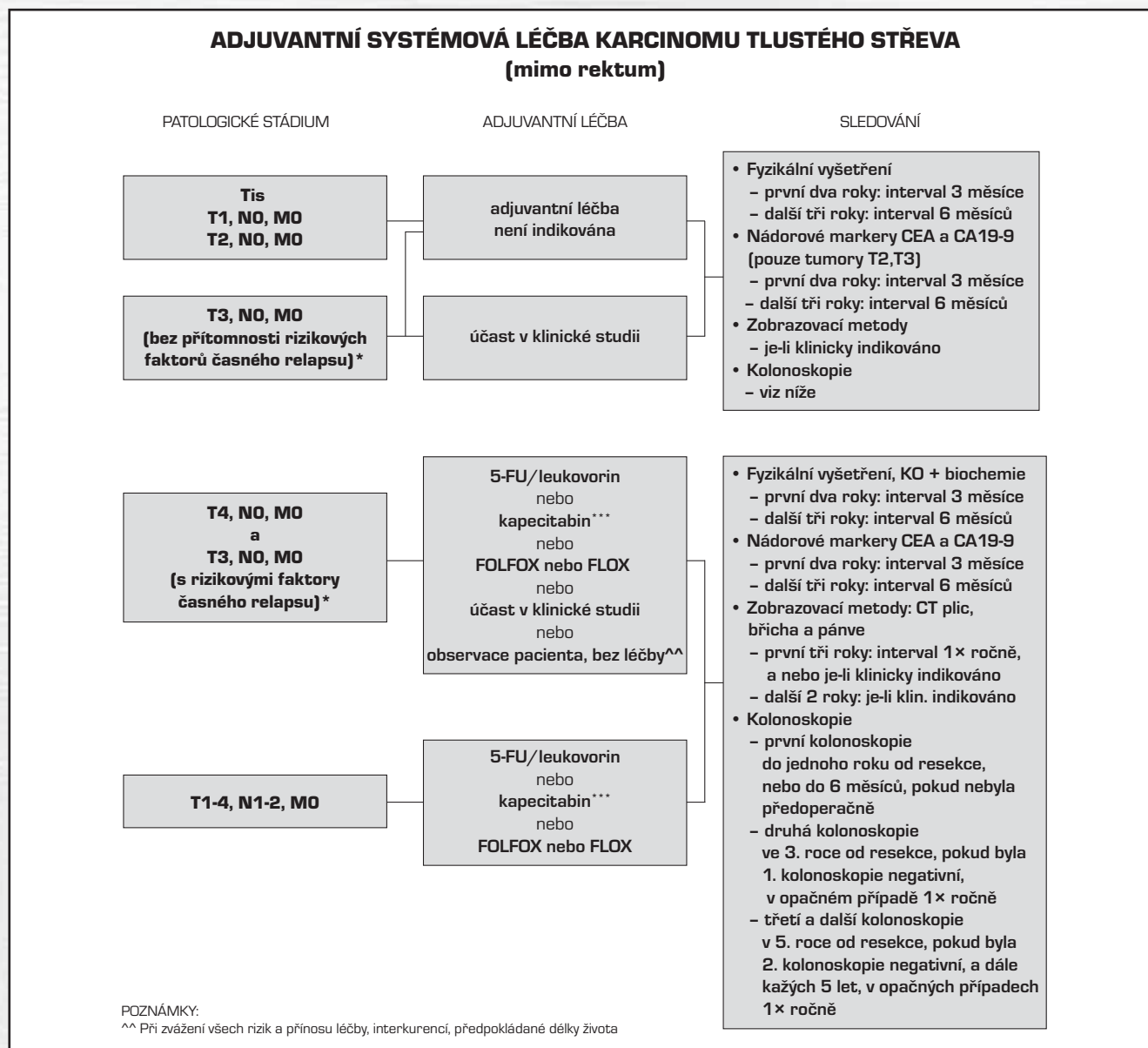
5.3 Stadium II (T3-4, N0, M0, Dukes´B)

- 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, 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

O úhradě oxaliplatiny v adjuvantní indikaci u kolorektálního karcinomu nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.



Vysvětlivky:

* High risk skupina: neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, G3, předoperačně zvýšená hladina CEA, 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) s předoperačně verifikovanými pozitivními lymfatickými uzlinami (obojí 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 Xact prokázala superioritu kapecitabinu ve srovnání s bolusovým 5-FU/IV při hodnocení přežití bez nemoci, stejně jako při hodnocení celkového přežití.

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

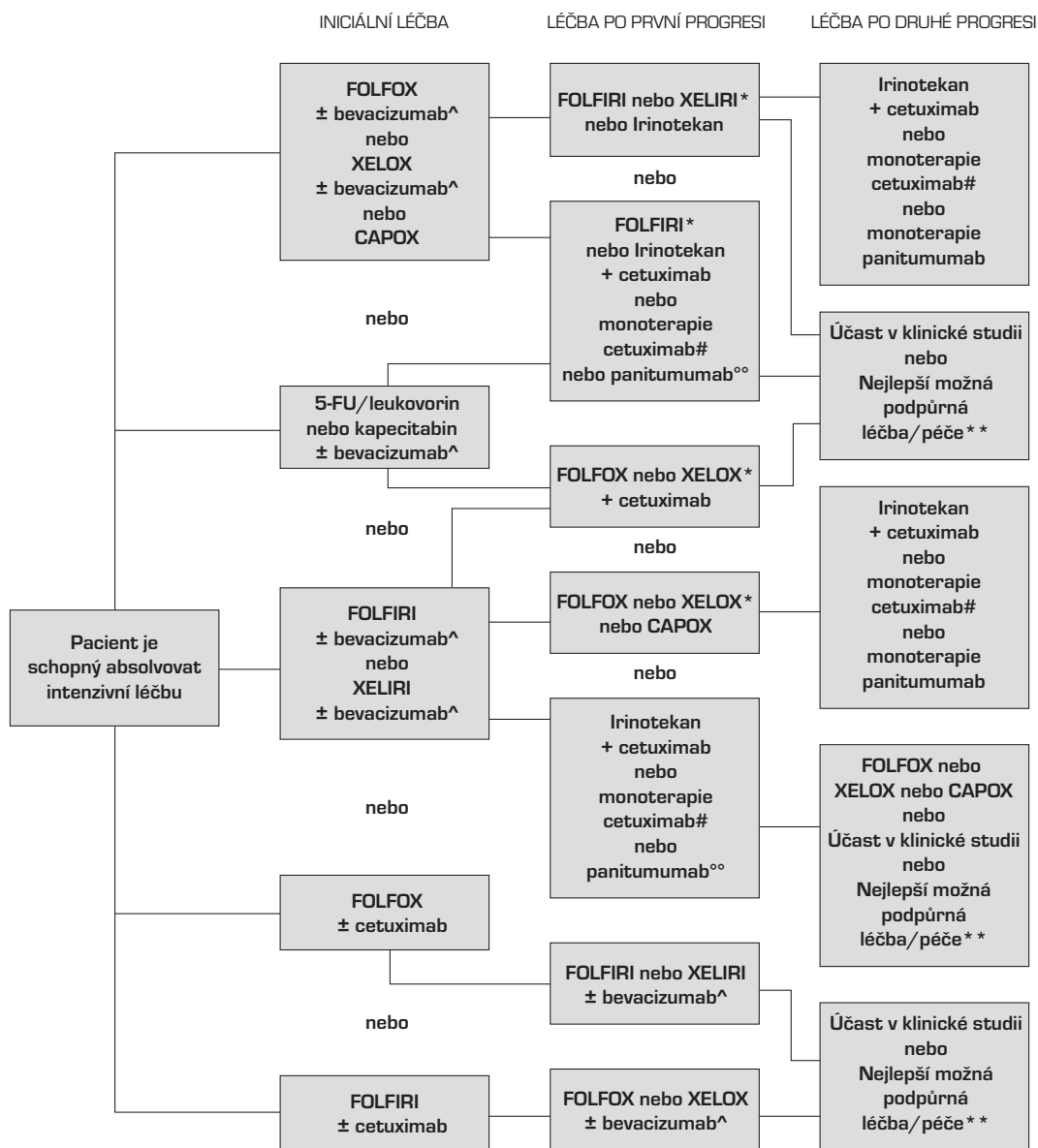
5.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

• 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 3 cyklech. Pokud je onemocnění po 3 cyklech léčby v kompletní remisi (CR), parciální 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

Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu



POZNÁMKA:

^ Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: alergie na bevacizumab, těhotenství a kojení.

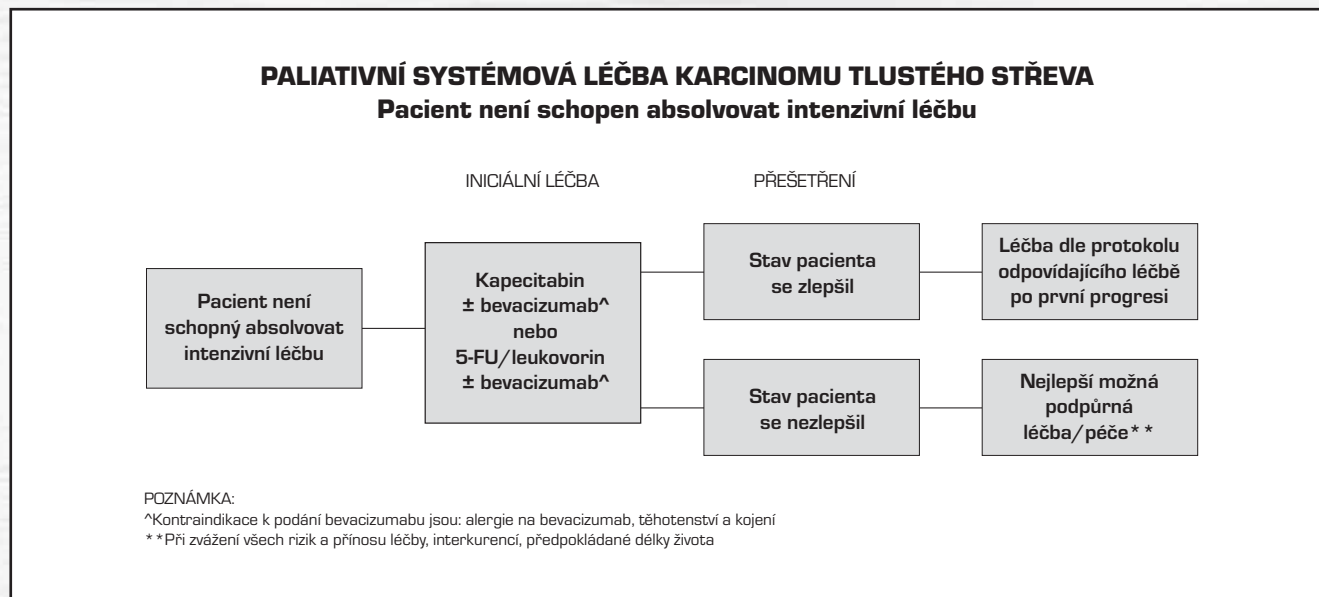
** Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života.

Monoterapie cetuximabem připadá v úvahu u pacientů, kteří netolerují irinotekan.

°° Monoterapie panitumumabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxalplatinu, irinotekanu.

☒ Použití cetuximabu a panitumumabu je podmíněno pozitivitou EGFR a vyloučením mutací k-ras. Laboratorní prediktor pro léčbu bevacizumabem není.

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



– 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/CAPOX 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.

5.5.2 Cílená biologická léčba

V první linii léčby je možné použít režimy s bevacizumabem nebo cetuximabem. Cetuximab je indikován pouze u pacientů, u kterých je laboratorně vyloučena mutace onkogenu K-ras a současně zjištěna pozitivita EGFR. Prediktor léčby bevacizumabem není, je tedy možné režimy s bevacizumabem použít jak u pacientů s K-ras mutací, tak K-ras divokým typem.

Vyšetření exprese K-ras by mělo být provedeno v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu.

***O úhradě cetuximabu v této indikaci nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

V druhé a vyšších liniích je možné použít režimy s bevacizumabem nebo cetuximabem nebo panitumumabem. Indikace cetuximabu a panitumumabu je vázána na pozitivitu EGFR a vyloučení mutací K-ras.

***O úhradě bevacizumabu v této indikaci nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

Bevacizumab

Je určen k terapii nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. 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 K-ras. Pro využití léčebného potenciálu bevacizumabu je nutno podávat jej do progresu, tedy i v případě, že je léčba chemoterapií z jakéhokoli důvodu ukončena. Po třech měsících léčby je vhodné posoudit resektabilitu 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 chemoterapií 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 (EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor) a vykazujícím gen K-ras divokého typu. Cetuximab je možné použít: v kombinaci s chemoterapií nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a u pacientů, kteří nesnášejí irinotekan. 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

Je určen v monoterapii k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, vykazujícím expresi nemutovaného („wild-type“) onkogenu K-ras (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), u kterých selhala léčba 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 hořčiku a vápníku by měly být kontrolovány během léčby panitumumabem každé dva týdny a poté zkontrolovány 8 týdnů po ukončení léčby. Není vhodné indikovat panitumumab po selhání cetuximabu a naopak.

5.5.3 Léčba jaterních metastáz

5.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy

Každý pacient s potencionálně resektabilními 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 ± bevacizumab nebo cetuximab*
- pooperační chemoterapie:
 - režimy na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu nebo jen 5-FU

5.5.3.2 Neresekabilní jaterní metastázy

- předoperační léčba:
 - neoadjuvantní chemoterapie: lze použít u hraničně resektabilních metastáz s cílem downstagingu a následné resekce metastáz (individuální posouzení). Restaging do 8–10 týdnů od zahájení.
 - použitelná cytostatika:
 - FOLFIRI (fluorouracil, leukovorin, irinotekan) /XELIRI (kapecitabin, irinotekan) ± bevacizumab
 - 5-FU/LV nebo kapecitabin ± bevacizumab
 - IFL ± bevacizumab
 - FOLFOX (fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin) / XELOX (kapecitabin, oxaliplatin) ± bevacizumab
 - chemoterapie na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu ± cetuximab
 - regionální intraarteriální CHT s 5-FU

- pooperační léčba:
 - systémová paliativní chemoterapie
 - systémová paliativní chemoterapie a biologická léčba (bevacizumab)
 - 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

5.5.4 Léčba plicních metastáz

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

U neresekabilních metastáz je indikována systémová paliativní chemoterapie, individuálně zvážit neoadjuvantní podání chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem.

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

Monoterapie:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
kapecitabin	1250	2x 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
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 ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)				
bevacizumab	5 mg/kg	i. v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	à 2 týdny	do progresu i při ukončení chemoterapie
bevacizumab	7,5 mg/kg	i. v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	à 3 týdny	do progresu i při ukončení chemoterapie
cetuximab (v kombinaci s irinotekanem, nebo oxaliplatinou)				
cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i. v. inf. 120 min, dále 60 min	à 1 týden	do progresu
panitumumab (v monoterapii)				
panitumumab	6 mg/kg	i. v. inf 60 min, při dávkách nad 1000 mg 90 min	à 2 týdny	
FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil (5-FU)	425	i. v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i. v. bolus	1.–5.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FU/FA (DeGramont)				
leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	600	i. v. inf. 22 hod.		
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.	
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	600	i. v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
FOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i. v. inf. 120 min.	1.	
*leukovorin	200 nebo 400	i. v. inf. 120 min.		
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	2,4 g/m ²	i. v. inf. 46 hod.		à 2 týdny
FOLFIRI				
irinotekan	180	i. v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.		
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	600	i. v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
IFL				
irinotekan	125	i. v. inf. 60 min.	1., 8., 15., 22.	
leukovorin	20	i. v. bolus		
5-fluorouracil	500	i. v. bolus	1., 8., 15., 22.	à 6 týdnů
AIO				
leukovorin	500	i. v. inf. 120 min.	týdně, 6x	
5-fluorouracil	2600	i. v. inf. 24 hod.	týdně, 6x	à 8 týdnů
XELOX				
kapecitabin	1000	2x denně p. o.	1.–14.	à 3 týdny
oxaliplatina	130	i. v. inf.	1.	à 3 týdny
XELIRI				
kapecitabin	1000	2x denně p. o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	250	i. v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
mXELIRI				
kapecitabin	800	2x denně p. o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	200	i. v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
CAPOX				
oxaliplatina	70	i. v. inf. 120 min	1., 8.	
kapecitabin	1000	2x denně p. o.	1.–14.	à 3 týdny
FLOX				
5-fluorouracil	500	i. v.	týdně 6x	à 8 týdnů, 3 cykly
leukovorin	500	i. v.	týdně 6x	à 8 týdnů, 3 cykly
oxaliplatina	85	i. v.	týden 1, 3, 5,	à 8 týdnů, 3 cykly

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

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

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.

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.

O úhradě přípravku v indikaci druhá a vyšší linie léčby ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto

5.6.2 Cetuximab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace

Cetuximab je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu.

Cetuximab je možné použít:

- v kombinaci s chemoterapií
- jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a u pacientů, kteří nesnášejí irinotekan.

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

Kontraindikace

Cetuximab je kontraindikován 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

U všech indikací se cetuximab podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut.

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

K-ras onkogen

Onkogen K-ras kóduje protein, který hraje významnou roli v signální cestě spouštěné EGFR, významné pro vývoji a progresi nádorových onemocnění. Regulační onkogen K-ras se v nádorech objevuje ve dvou různých typech, jednou jako „normální“ nemutovaný K-ras protein, známý jako onkogen divokého typu – wild type K-ras, nebo abnormální – mutovaný K-ras. V nádorech s mutovanou verzí K-ras je tento permanentně „zapnut“ bez aktivace cestou EGFR, kdežto v nádorech s divokým typem K-ras je tento protein pouze přechodně aktivován přes EGFR. Stav receptoru K-ras (mutovaný x nemutovaný – divoký) je indikátorem prognózy a prediktorem odpovědi na některé léky. U nemocných s kolorektálním karcinomem jich 65% má nádor s K-ras genem divokého typu, 35% má mutovanou verzi. U nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku jich 95% má nádor s nemutovaným K-ras genem divokého typu. Průkaz nemutovaného genu – divokého wild typu K-ras je podmínkou pro indikaci léčby cetuximabem a panitumumabem kolorektálního karcinomu. Vyšetření mutace K-ras zajišťují akreditované laboratoře, jejichž seznam je k dispozici v každém Komplexním onkologickém centru a na www.linkos.cz.

O úhradě přípravku v indikaci první linie léčby ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

5.6.3 Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace

V monoterapii k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, vykazujícím expresi nemutovaného („wild-type“) onkogenu K-ras (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), u kterých selhala léčba 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.

Literatura:

- 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.
- 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.
- Kabbinavar 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.
- 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.*
- 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 (OIF) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. *Annual ASCO Meeting. 2005:Abstract 3515.*
- 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.
- NCCN Practise Guidelines in Oncology, v. 2:2006, www.nccn.org.
- Twelves C. et al. *N Eng J Med* 2005;352:2696-704. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kocakova I, Lakomy R, Spelda S, Kocak I, Vyzula R: Capecitabine plus irinotecan in comb.
- 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.
- 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.*
- 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.*
- 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.

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 játerní meta	všichni	citace
			všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut			
kapacitabin		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					
XELIRI + bevacizumab	český registr	registr				11,5			27,8					
mXELIRI + bevacizumab	AIO 0604	II rand	55			12,1			Nre				7	
FOLFOX + bevacizumab	PACCE	III	48	56	44	11,4	11,5	11	24,5	24,5	19,8		8	
	BEAT	IV				11,2			25,9				9	
	český registr	registr				12,5			29,5					
FOLFIRI + bevacizumab	PACCE	III	40	48	38	11,7	12,5	11,9	20,5	19,8	20,5		10	
	BICC-C		57,9			11,2			Nre				11	
	AVIRI	II	53,1			11,1			22,2				12	
	BEAT	IV				11,6			23,7				13	
	český registr	registr				14,6			29,1					
IFL + bevacizumab	AVF 2107	III	44,8	60	43	10,6	13,5	9,3	20,3	27,7	19,9		14	
5-FU/LV + bevacizumab		II a III	34			8,7			17,9				15	
5-FU/LV/kapecitabin + beva	BEAT	IV				8,6			18				16	
Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. linie														
režim	název studie	fáze	RR (%)			PFS (měsíce)			OS (měsíce)			četnost R0 resekcí pouze játerní meta	všichni	citace
			všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut			
XELOX	NO16967	III	20			4,7			11,9				17	
FOLFOX4 + bevacizumab	E3200	III	22,7			7,3			12,9				18	
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: 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. Reinacher - Schick et al, J Clin Oncol, (Meeting Abstract)26:4030. 8. Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 – 680. 9. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 10. Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 – 680. 11. Fuchs Ch et al, J Clin Oncol 2007; vol 25 4779-4786. 12. Ackland, et al, ASCO GI 2008. 13. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 14. Hurwitz H et al, N Engl J Med 2004; 350:2335-42; Hurwitz et al, WCGIC 2008. 15. Kabbinar et al, J Clin Oncol 23:3706 – 3712. 16. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 17. Rothenberg et al. Ann Oncol 19:1720 – 1726. 18. Giantonio et al; J Clin Oncol 25: 1539 – 1544. 19. Twelves, ASCO GI 2008