

Maja Habib, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Sekwencyjne leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego

Sequential systemic treatment for advanced colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Maja Habib
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
Tel.: +48 (42) 689 54 31
Faks: +48 (42) 689 54 32
e-mail: m.habib@interia.pl

STRESZCZENIE

Leczenie raka jelita grubego jest elementem codziennej praktyki onkologicznej. Rak jelita grubego jest drugą co do częstości przyczyną umieralności z powodu chorób nowotworowych w Europie i Ameryce Północnej. Zastosowanie leczenia systemowego u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego istotnie poprawia czas przeżycia. Wprowadzenie do leczenia irynotekanu, oksaliplatyny i leków ukierunkowanych molekularnie umożliwiło zwiększenie mediany przeżycia do 20–24 miesięcy. W pracy opisano chorą na raka jelita grubego, u której po 10-letnim okresie obserwacji wystąpił nawrót procesu nowotworowego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, cetuksymab, inhibitory EGFR, leczenie celowane, chemioterapia

ABSTRACT

Treatment of colorectal cancer is considered to be a major oncological problem. Colorectal cancer is the second most common cause of cancer-related mortality in Europe and North America. Chemotherapy improves overall survival in patients with metastatic colorectal cancer when compared to the best supportive care. The introduction of irinotecan, oxaliplatin, and molecularly targeted agents has broadened the treatment options available for patients with metastatic colorectal cancer and prolonged median survival to 20–24 months. A case of female patients with relapse of metastatic colorectal cancer after 10 years of follow-up is presented.

Key words: colorectal cancer, cetuximab, EGFR inhibitors, targeted therapy, chemotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 1, 33–36
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 1: 33–36

Wstęp

Leczenie raka jelita grubego jest elementem codziennej praktyki onkologicznej. Rak jelita grubego zajmuje drugie i trzecie miejsce w strukturze zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce, odpowiednio u kobiet i mężczyzn [1]. U 25% osób choroba wykrywana jest w zaawansowanym stadium [2]. Niestety, nawet u połowy chorych z rozpoznaniem rakiem jelita grubego w stopniu II i III, poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu następuje nawrót choroby [2, 3]. Wprowadzanie kolejnych aktywnych leków i koncepcja leczenia sekwencyjnego sprawiły, że rokowanie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w ciągu ostatnich kilku dekad poprawiło się. Współczesne leczenie sys-

temowe umożliwia uzyskanie mediany czasu przeżycia wynoszącej 20–24 miesięcy.

Opis przypadku

W lipcu 2009 roku do Kliniki Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii przyjęto 57-letnią kobietę z powodu nieoperacyjnej wznowy raka jelita grubego. W 1999 roku chora przeżyła radykalny zabieg prawostronnej hemikolektomii. Na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego rozpoznano raka kątnicy (*adenocarcinoma tubulare partim gelatinosum* G2, pT3N0, stopień zaawansowania IIA). Chora po leczeniu chirurgicznym przez 10 lat pozostawała w obserwacji.

W lutym 2009 roku chora zauważyła stopniowe powiększanie się obwodu jamy brzusznej. Pojawiły się dolegliwości bólowe zlokalizowane w podbrzuszu. W czerwcu chora zgłosiła się do poradni onkologicznej. Wykonano tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej i miednicy, w której uwidoczniiono lito-torbielowaty guz zlokalizowany w miednicy mniejszej o wymiarach 24 × 17 cm, nienaciekający sąsiednich struktur. Stwierdzono masywne prawostronne wodonercze z całkowitym zanikiem miąższu nerki i znacznego stopnia poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego lewej nerki. W czerwcu 2009 roku chora przeżyła zabieg laparotomii. W badaniu histopatologicznym wycinków pobranych podczas zabiegu rozpoznano raka gruczołowego (*adenocarcinoma tubulare G2*) — guz okazał się nieoperacyjny. W celu odbarczenia prawej nerki założono cewnik D-J do prawego moczowodu.

Stan sprawności ogólnej (PS, *performance status*) chorej w skali według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) przy przyjęciu do Kliniki był dobry (PS1). Dolegliwości bólowe jamy brzusznej były kontrolowane nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi. W badaniu przedmiotowym stwierdzono duży, twarde, nieprzesuwalny guz wypełniający całe podbrzusze, o średnicy około 20 cm. Wyniki badań laboratoryjnych krwi (morfologia, biochemia, koagulogram) oraz badanie ogólne moczu były prawidłowe. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii według schematu FOLFOX (oksalipiatyna 85 mg/m² dzień 1., folinian wapniowy 200 mg/m² wlew 2 h dzień 1. i 2., FU 400 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 2. oraz FU 600 mg/m² wlew 22 h dzień 1 i 2. co 14 dni). Tolerancja hematologiczna leczenia była dobra. Po 6 podaniach zredukowano dawkę oksalipiatyny do 85% z powodu pojawienia się polineuropatii obwodowej (nasilenie w II stopniu). Pomimo zmniejszenia dawki oksalipiatyny dolegliwości nasilały się, osiągając III stopień i od dziesiątego kursu odstawiono ten lek. W styczniu 2010 roku w kontrolnym badaniu TK stwierdzono remisję guza w miednicy mniejszej (zmniejszenie największego wymiaru o około 60%). Leczenie systemowe zakończono w lutym 2010 roku, kierując chorą na ponowny zabieg. Początkowo chora nie zgłaszała się do chirurga i dopiero w maju 2010 roku wykonano resekcję R0 guza w miednicy mniejszej z panhysterektomią (badanie pooperacyjne: *carcinoma partim mucinosum G1/2* odpowiada obrazowi guza jelita grubego); stwierdzono błonową ekspresję EGFR w komórkach nowotworowych i nie wykryto mutacji w eksonie 1 genu *KRAS*.

Na wizytę kontrolną chora zgłosiła się dopiero po kilku miesiącach od zabiegu, w momencie nawrotu dolegliwości bólowych. W październiku 2010 roku w TK stwierdzono nawrót procesu nowotworowego. Uwidoczniiono dwa ogniska, jedno o wymiarach 42 × 40 × 33 mm zlokalizowane pomiędzy układem

kielichowo-miedniczkowym prawej nerki a aortą, uciśkające żyłę główną dolną i wciągające prawy moczowód i drugie o wymiarach 59 × 30 × 27 mm przylegające do ściany pęcherza moczowego i do esicy. Stan sprawności chorej nadal był dobry, nie stwierdzono też istotnych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych. Rozpoczęto paliatywną chemioterapię według schematu FOLFIRI (irynotekan 180 mg/m² dzień 1., folinian wapniowy 200 mg/m² wlew 2 h dzień 1. i 2., FU 400 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 2. oraz FU 600 mg/m² wlew 22 h dzień 1. i 2. co 14 dni). Od października 2010 do maja 2011 roku chora otrzymała 12 kursów chemioterapii, którą tolerowała dobrze. Uzyskano stabilizację zmian przerzutowych, jednak w maju 2011 roku, w kolejnym badaniu USG uwidoczniiono mnogi rozsiew w wątrobie. Z uwagi na utrzymujący się dobry stan ogólny chorej w czerwcu 2011 roku rozpoczęto leczenie cetuksymabem w dawkach typowych. W trzecim tygodniu leczenia wystąpiło nagłe pogorszenie stanu ogólnego chorej (PS3) i lekkie zażółcenie skóry. Stwierdzono podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej we krwi (2,9 mg/dl) oraz podwyższone wartości ALT (109 U/l), AST (362 U/l), GGTP (256 U/l), LDH (568 U/l), ALP (150 U/l). Chora nie wyraziła zgody na hospitalizację i wykonanie badań obrazowych. Na własną prośbę została wypisana do domu, gdzie tydzień później nastąpił zgon.

Dyskusja

Zastosowanie leczenia systemowego u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego wydłuża czas przeżycia w porównaniu z postępowaniem wyłącznie objawowym. Podstawą leczenia jest chemioterapia oparta na fluoropirymidynach [4]. Leczenie fluorouracylem modulowanym folinianem wapniowym poprawia medianę czasu przeżycia o około 5 miesięcy oraz zwiększa odsetek przeżyć jednorocznych o około 20% [5]. Postęp leczenia, jaki osiągnięto w ostatnich kilkunastu latach, wpłynął na polepszenie skuteczności terapii systemowej. Wprowadzenie nowych leków — irynotekanu i oksalipiatyny — umożliwiło zastosowanie leczenia sekwencyjnego.

Skojarzenie oksalipiatyny z fluoropirymidyną w I linii leczenia zwiększa istotnie odsetek odpowiedzi i wydłuża czas wolny od progresji choroby w porównaniu z monoterapią fluorouracylem, natomiast w badaniach III fazy nie udało się wykazać wpływu na czas przeżycia całkowitego [6]. W I linii leczenia dołączenie irynotekanu do schematów zawierających fluoropirymidyny jest skuteczniejsze od monoterapii fluoropirymidyną zarówno w zakresie czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego [mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) 7,0 vs 4,3 mies., *p* = 0,004, mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) 14,8 vs 12,6 mies., *p* = 0,04] [7]. Jednak w bez-

pośrednim porównaniu schematy FOLFOX i FOLFIRI okazały się równoważne pod względem skuteczności [8]. Skojarzenie oksaliplatyny lub irynotekanu z fluorouracyłem modulowanym folinianem wapniowym w I linii leczenia pozwala na osiągnięcie obiektywnej odpowiedzi u około 30–40% chorych [8]. Kolejność zastosowania oksaliplatyny lub irynotekanu w leczeniu sekwencyjnym nie wpływa na czas przeżycia całkowitego, jednak zastosowanie FOLFOX po leczeniu schematem FOLFIRI wydłuża czas do progresji w porównaniu z odwrotną sekwencją (mediana 4,2 vs 2,5 mies., $p = 0,003$) [9]. Wielolekowa chemioterapia w I linii leczenia nie wydłuża w sposób wyraźny czasu przeżycia w porównaniu z zastosowaniem tych samych cytostatyków w leczeniu sekwencyjnym. Monoterapia fluoropirymidyną w I linii leczenia, a następnie sekwencyjne leczenie oksaliplatyną i irynotekaniem wpływa na poprawę czasu przeżycia w sposób podobny jak zastosowanie wielolekowej chemioterapii od początku leczenia [10].

Wybór strategii postępowania u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego zależy od stanu sprawności ogólnej, wydolności narządów wewnętrznych (przede wszystkim nerek i wątroby), chorób współistniejących i dynamiki procesu nowotworowego. Wpływ mają także: schemat leczenia uzupełniającego, czas do nawrotu po leczeniu pooperacyjnym, powikłania systemowego leczenia uzupełniającego. U opisywanej chorej w I linii leczenia ze względu na dużą dynamikę choroby, dobry stan ogólny i potencjalną możliwość zabiegu operacyjnego włączono leczenie schematem zawierającym oksaliplatynę (FOLFOX), ponieważ w większości retrospektywne analizy wskazują, że schemat FOLFOX zastosowany w leczeniu przed-, a zwłaszcza pooperacyjnym, może mieć niewielką przewagę nad programami z irynotekaniem lub monoterapią fluoropirymidyną [9, 11]. W wyniku leczenia I linii u chorej uzyskano znaczne zmniejszenie guza, pozwalające na wykonanie zabiegu operacyjnego.

Duże nadzieje w poprawie wyników I linii leczenia wiąże się z lekami ukierunkowanymi molekularnie — antagonistami EGFR i VEGF. Przeciwciała anty-EGFR, cetuksymab i panitumumab, standardowo stosuje się u pacjentów bez mutacji *KRAS* w komórkach nowotworowych w III linii leczenia, po leczeniu fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem. Pomimo że w niektórych krajach skojarzenie bewacyzumabu z chemioterapią FOLFOX jest dość popularne, nie sposób na podstawie wyników badań III fazy uzasadnić stosowanie w I linii leczenia tego przeciwciała w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę. W badaniu opublikowanym przez Saltza i wsp. w 2008 roku wykazano, że dołączenie bewacyzumabu do schematów zawierających oksaliplatynę nie poprawia czasu przeżycia całkowitego (mediana 21,3 vs 19,9 mies., HR = 0,86; $p = 0,077$), a także nie wpływa na odsetek obiektywnych

odpowiedzi (38% vs 38%) [12]. W podgrupie chorych leczonych FOLFOX nie odnotowano nawet wpływu na czas przeżycia wolny od progresji. Nie ma danych pochodzących z wiarygodnych badań III fazy oceniających skojarzenie bewacyzumabu z FOLFIRI, ale wykazano, że lek dodany do suboptymalnego schematu IFL wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego [13].

Dyskusyjne jest stosowanie leków anty-EGFR w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia. Wprawdzie wykazano niewielki wpływ cetuksymabu na czas przeżycia całkowitego w skojarzeniu z FOLFIRI (mediana 23,5 vs 20,0 mies., HR = 0,80; $p = 0,009$), ale należy zauważyć, że chorzy po progresji byli leczeni nieoptymalnie, ponieważ tylko 1/3 osób z grupy kontrolnej otrzymała przeciwciało anty-EGFR w dalszych liniach leczenia [14]. Ze względu na negatywne wyniki badań III fazy nie jest uzasadnione łączenie cetuksymabu ze schematami zawierającymi oksaliplatynę [15, 16]. Wątpliwy jest także wpływ skojarzonego leczenia na poprawę odsetka radykalnych metastazektomii [17]. Nie bez znaczenia jest również fakt, że skojarzona terapia lekami antagonistującymi EGFR z chemioterapią we wcześniejszych liniach leczenia wydłuża czas leczenia przeciwciałem, a co się z tym wiąże przedłuża czas narażenia na działania niepożądane wynikające z leczenia skojarzonego.

W II linii leczenia zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOX u chorych wcześniej leczonych irynotekaniem i fluorouracyłem istotnie wydłuża czas przeżycia całkowitego (mediana 12,9 vs 10,8 mies., HR = 0,75; $p = 0,001$), czas wolny od progresji (7,3 vs 4,7 mies., HR = 0,61; $p = 0,001$) i zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi (22,7 vs 8,6%, $p < 0,001$) [18]. Wątpliwość budzi leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z irynotekaniem w II linii leczenia ze względu na brak wpływu na czas przeżycia całkowitego i brak oceny skuteczności tego leczenia w odpowiednio dużej liczbie populacji chorych z prawidłowym genem *KRAS* [19].

W trzecim rzucie leczenia stosuje się zarówno cetuksymab, jak i panitumumab, ale leki te nie są tożsame. Należy pamiętać, że tylko w przypadku cetuksymabu wykazano poprawę czasu przeżycia całkowitego (mediana 9,5 vs 4,8 mies., HR = 0,55; $p < 0,001$) [20]. W badaniu z panitumumabem założono zmianę ramienia badania i 3/4 pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczonej objawowo otrzymało później przeciwciało — to może wyjaśniać brak wpływu leku na OS. Nie wykazano jednak również poprawy jakości życia. Do leczenia przeciwciałami anty-EGFR powinni być kwalifikowani pacjenci w dobrym stanie ogólnym.

U opisywanej chorej w trakcie terapii anty-EGFR rozpoznano ostrą niewydolność wątroby. Ponieważ pacjentce nie wykonano dodatkowych badań, nie wiadomo, czy była ona wynikiem progresji procesu nowotworowego, czy toksycznego działania cetuksymabu. Jednym

z częstszych działań niepożądanych cetuksymabu może być zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Jednak w piśmiennictwie brakuje danych o częstości występowania ostrej niewydolności wątroby w trakcie leczenia cetuksymabem. Należy również pamiętać, że farmakokinetyka tego leku nie zależy od wydolności wątroby, a mechanizm metabolizmu przeciwciała nie został do końca poznany i najprawdopodobniej nie jest związany z funkcją nerek i wątroby [21].

Mutacja *KRAS* jest niewystarczającym czynnikiem predykcyjnym pozwalającym na optymalny dobór do leczenia anty-EGFR i tylko 10–20% chorych wyselekcjonowanych na jej podstawie odnosi korzyść z leczenia przeciwciałami antagonistycznymi EGFR. Opisująca chora w trakcie leczenia cetuksymabem miała zatem najprawdopodobniej gwałtowną progresję prowadzącą do zgonu. Przebieg choroby u opisywanej chorej był nietypowy jak dla tego typu nowotworu, ponieważ do większości wznów dochodzi w trakcie pierwszych 3 lat od radykalnego leczenia, a czas wolny od nawrotu choroby u tej pacjentki wyniósł 10 lat [22].

U przedstawianej chorej czas przeżycia od rozpoczęcia leczenia systemowego nieoperacyjnego nawrotu nowotworu wyniósł 24 miesiące i to pomimo tego, że III linia leczenia okazała się zupełnie nieskuteczna. W większości współczesnych badań dotyczących chorych na przerzutowego raka jelita grubego mediana czasu przeżycia całkowitego waha się pomiędzy 20 a 24 miesiącami. Na czas przeżycia opisywanej chorej wpłynęły niewątpliwie wrażliwość na chemioterapię, zwłaszcza I linii, wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego usunięcia wznowy po leczeniu I linii, które jednak nie przyniosło długiego czasu wolnego od choroby oraz początkowo brak przerzutów odległych.

Leczenie chirurgiczne chorych na przerzutowego raka jelita grubego ma ustaloną wartość, a najwięcej danych dotyczy metastazektomii przerzutów do wątroby i w mniejszym stopniu przerzutów do płuc. Radykalna metastazektomia pozwala na uzyskanie przeżyć 5-letnich u około 40% operowanych [23]. Niestety, u opisywanej chorej po 5 miesiącach od operacji nastąpiła nieoperacyjna wznowa wymagająca zastosowania leczenia systemowego. Ze względu na utrzymującą się polineuropatię niemożliwe było ponownie podanie schematu zawierającego oksaliplatinę. Opcję taką zdecydowanie należało rozważyć, ponieważ w trakcie chemioterapii I linii nie doszło do progresji, która wystąpiła dopiero 8 miesięcy po zakończeniu leczenia systemowego. Badania III fazy wskazują, że oksaliplatinę można po 6 kursach odstawić i kontynuować leczenie samą fluoropirymidyną, a reindukcja polegająca na ponownym dołączeniu oksaliplatin w przypadku progresji powoduje uzyskanie u części chorych odpowiedzi [24]. Przetrwiała neurotoksyczność nakazywała jednak zmianę leczenia. Po stwierdzeniu kolejnej progresji podano cetuksymab,

lek, w którego przypadku wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i poprawę jakości życia, ale terapia okazała się nieskuteczna i chora zmarła.

Pracę współfinansowano z działalności statutowej nr 503/I-034-02/503-01. Jest ona rozwinięciem wykładu ogłoszonego podczas VII Konferencji Edukacyjnej Członków „Onkologia w Praktyce Klinicznej”.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2011.
2. Jemal A., Murray T., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 10–30.
3. Midgley R., Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391–399.
4. Scheithauer W., Rosen H., Konec G.V., Sebesta C., Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752–755.
5. Arbuć S.G. Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and leucovorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1989; 63: 1036–1044.
6. Chen M.L., Fang C.H., Liang L.S., Dai L.H., Wang X.K. A meta-analysis of chemotherapy regimen Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin compared with Fluorouracil/Leucovorin in treating advanced colorectal cancer. *Surg. Oncol.* 2010; 19: 38–45.
7. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 905–914.
8. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. i wsp. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4866–4875.
9. Tournigand C., André T., Achille E. i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 229–237.
10. Ducreux M., Malka D., Mendiboure J. i wsp. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 1032–1044.
11. Hind D., Tappenden P., Turmur I., Eggington S., Sutcliffe P., Ryan A. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2008; 12: 1–198.
12. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. i wsp. 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.
13. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
14. Bokemeyer C., Kohne C., Rougier P. i wsp. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to *KRAS* and *BRAF* mutation status. 2010 ASCO Annual Meeting *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15s, abstr. 3506.
15. Maughan T.S., Adams R., Smith C.G. i wsp. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103–2114.
16. Tveit K.M., Guren T., Glimelius B.G. i wsp. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FOLX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC-VII study. *J. Clin. Oncol.* 2012, 4 kwietnia (on-line).
17. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. i wsp. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 38–47.
18. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. i wsp. 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.* 2007; 25: 1539–1544.
19. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. i wsp. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2311–2319.
20. Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. i wsp. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2040–2048.
21. Shitara K., Yokota T., Utsunomiya S. Cetuximab for patients with colon cancer and hepatic metastasis complicated by liver dysfunction and icterus. *Gastrointest. Cancer Res.* 2009; 3: 171–172.
22. Gill S., Sargent D.J. Individual data pooled analyses to improve understanding of adjuvant therapy in colon cancer: review of the ACCENT collaborative group. *Curr. Colorectal Cancer Rep.* 2008; 4: 155–159.
23. Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* 1999; 230: 309–318.
24. Tournigand C., Cervantes A., Figuer A. i wsp. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — A GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 394–400.