

Ruolo delle “targeted therapies” in combinazione con la chemioterapia nell’“outcome” del carcinoma colo-rettale metastatico nella pratica clinica

A role of targeted therapies combined with chemotherapy in the outcome of metastatic colorectal cancer in the clinical practice

Alessio Schirone, Ilaria Carandina, Laura Matteucci, Marina Marzola, Giorgio Lelli

U.O. di Oncologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Riassunto

Finalità. Valutare nella pratica clinica l’impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con carcinoma colo-rettale metastatico dell’aggiunta delle “targeted therapies”, in combinazione con la chemioterapia. **Materiali e metodi.** Studio di tipo descrittivo e retrospettivo, su 457 pazienti consecutivi affetti da carcinoma colo-rettale metastatico, afferiti tra il 1 gennaio 1994 - 31 marzo 2009 alla U.O. Oncologia Clinica dell’Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara. **Risultati.** Dei 457 pazienti analizzati, 223 (48,8%) hanno ricevuto nel corso della malattia chemioterapia contenente fluoro-folati, 172 (37,6%) anche oxaliplatino e/o irinotecan e 62 (13,6%) anche “targeted therapies” (bevacizumab e/o cetuximab). La sopravvivenza mediana dell’intero gruppo campione era di 8 mesi (I.C. 95%: 5-11 mesi). Il confronto delle mediane di età tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto anche le targeted therapies e quello di chi non le ha ricevute ha evidenziato una differenza statisticamente significativa (62,67 mesi vs. 67,18 mesi $p<0,0001$). L’analisi di sopravvivenza relativa al sottogruppo di età ≤ 70 anni ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa per: numero di linee

Summary

Aims. To evaluate in the clinical practice the impact on relative survival of patients with metastatic colo-rectal carcinoma of the addition of “targeted therapies”, combined with chemotherapy. **Materials and methods.** A descriptive and retrospective study on 457 consecutive patients with metastatic colo-rectal carcinoma and accepted between Jan. 1st, 1994 and Mar. 31th, 2009 at the Clinical Oncology Unit of Azienda Ospedaliero – Universitaria of Ferrara. **Results.** 223 out of 457 enrolled patients (48.8%) received during the disease a fluoro-folate containing therapy, 172 (37.6%) also oxaliplatin and/or irinotecan, and 62 (13.6%) also “targeted therapies” (bevacizumab and/or cetuximab). Overall median survival was 8 months (C.I. 95%: 5-11 months). The comparison between patients having been submitted to “targeted therapies” or not showed a statistically significant difference (62.67 vs. 67.18 months; $p<0.0001$). In the subgroup of patients with age ≤ 70 years a statistically significant correlation has been shown as for number of chemotherapy lines ($p<0.0001$); kind of chemotherapy ($p<0.0001$), serum levels of CEA

Received/Pervenuto 00.0.2010 - Accepted/Accettato 00.0.2010

Address/Indirizzo: Giorgio Lelli, U.O. Oncologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, C.so Giovecca 203, 44100 Ferrara, Italy - Tel. +39/0532-237137 – E-mail g.elli@ospfe.it

chemioterapiche ($p < 0,0001$), tipo di chemioterapia ($p < 0,0001$), livelli sierici di CEA ($p = 0,006$), CA19.9 ($p = 0,01$), fosfatasi alcalina ($p = 0,003$), sede metastatica (fegato $p = 0,01$, peritoneo $p = 0,05$), performance status ($p < 0,001$) e calo ponderale ($p = 0,03$). **Conclusioni.** I risultati di questo studio confermano i dati riportati dalla letteratura sull'efficacia della aggiunta delle terapie con anticorpi monoclonali nel carcinoma colo-rettale avanzato. Si conferma l'opportunità di una strategia terapeutica che renda possibile l'impiego, nell'ambito di successive linee terapeutiche di tutti i farmaci attivi (chemioterapici e anticorpi monoclonali). *Eur. J. Oncol.*, 15 (1), 33-41, 2010

Parole chiave: carcinoma colo-rettale metastatico; targeted therapies; studi di outcome

Introduzione

Il cancro del colon-retto rappresenta la terza neoplasia, in termini di frequenza, nel sesso maschile e la seconda in quello femminile. In Italia si osservano circa 40 nuovi casi per 100.000 abitanti l'anno. Inoltre si stima che, al momento della diagnosi, il 20-25% dei pazienti abbia già in atto metastasi epatiche e/o polmonari "sincrone"; la chemioterapia sistemica costituisce perciò lo standard terapeutico per le forme avanzate non aggredibili con chirurgia radicale, allo scopo di rallentare la progressione o quanto meno stabilizzare la malattia. La probabilità di guarigione di un paziente affetto da carcinoma colo-rettale in fase avanzata è molto bassa, per tale motivo potrebbe essere difficile giustificare un trattamento aggressivo e tossico per ottenere la palliazione. Tuttavia esistono evidenze che la chemioterapia possa ottenere un beneficio clinico in termini di aumento della sopravvivenza relativa, prolungamento dell'intervallo libero da sintomi e miglioramento della qualità di vita. Al contrario, un atteggiamento attendista potrebbe non solo ridurre la sopravvivenza, ma risultare oltretutto svantaggioso in termini di costo-efficacia (1). Nell'ambito della chemioterapia palliativa, non va inoltre sottovalutato il ruolo della stazionarietà della malattia: ad un basso numero di risposte obiettive si affianca, infatti, un chiaro guadagno in termini di beneficio clinico ed appare ormai di-

($p = 0,006$), CA19.9 ($p = 0,01$), alkaline phosphatase ($p = 0,003$), metastatic site (liver $p = 0,01$, peritoneal $p = 0,05$), performance status ($p < 0,001$), presence of weight loss ($p = 0,03$) **Conclusions.** The above results confirm the literature data on the efficacy of the addition of "targeted therapies" (bevacizumab and/or cetuximab) to the treatment scheme of advanced colo-rectal cancer, and the opportunity to employ in the sub-sequent lines all the active drugs (chemotherapy and monoclonal antibodies). *Eur. J. Oncol.*, 15 (1), 33-41, 2010

Key words: Metastatic colo-rectal cancer; targeted therapies; outcome studies

mostrato come una stazionarietà di durata superiore ai 4 mesi determini un vantaggio in sopravvivenza relativa simile ad una risposta obiettiva (2). La sopravvivenza relativa dei pazienti affetti da carcinoma colo-rettale metastatico è passata dai circa 6 mesi prima dell'utilizzo di qualsiasi chemioterapico efficace (3) ai 10-12 mesi con l'utilizzo delle fluoropirimidine associate a folati (4). La successiva associazione di fluorofolati con oxaliplatino o irinotecan ha ulteriormente incrementato tale dato fino ai 14-16 mesi (5, 6); il fluorouracile, può essere inoltre sostituito dalla capecitabina, mantenendo la stessa efficacia e lo stesso profilo di tossicità (7, 8). È inoltre ormai noto come la sopravvivenza relativa aumenti in maniera pressoché lineare in base al numero di linee chemioterapiche somministrate (9).

A partire dalla metà degli anni 2000 sono stati infine introdotti farmaci con meccanismo d'azione mirato o "targeted therapies" (in particolare i due anticorpi monoclonali Cetuximab e Bevacizumab) che, essendo diretti contro uno specifico bersaglio molecolare espresso selettivamente sulle cellule del tumore, dovrebbero comportare efficacia maggiore rispetto ai farmaci chemioterapici finora utilizzati, e possibile diversificazione degli effetti collaterali a carico dei tessuti sani. Numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia delle nuove terapie, confrontate sia con la terapia di supporto, sia con i trattamenti "standard" (10 - 14)

Obiettivo del presente studio è la valutazione dell'impatto dell'introduzione dei suddetti farmaci, in combinazione o in sequenza con i chemioterapici più recenti, nel trattamento del carcinoma colo-rettale metastatico, facendo riferimento alla sopravvivenza relativa attraverso uno studio di tipo retrospettivo di "outcome", al fine di verificare l'efficacia delle scelte terapeutiche "sul campo" nella pratica quotidiana, in una popolazione non selezionata come è di fatto quella afferente in un largo periodo di tempo ad una singola istituzione.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio epidemiologico di tipo descrittivo, retrospettivo, condotto su 457 pazienti successivi afferiti al Day Hospital della U.O. Oncologica dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara con data di diagnosi di malattia avanzata compresa tra il 1 gennaio 1994 - 31 marzo 2009. Il campione è stato selezionato partendo dalle informazioni contenute nell'archivio informatizzato del Day Hospital. Di ogni paziente è stata analizzata la storia medica, visionando la cartella clinica, al fine di discriminare i soggetti reclutabili, sulla base dei seguenti criteri: pazienti viventi e deceduti affetti da adenocarcinoma (esclusi istotipi diversi) colo/rettale avanzato (localmente e/o a distanza); trattamento con chemioterapia (CT) per malattia avanzata; durata della CT: almeno 1 mese per terapie settimanali, almeno 2 cicli per terapie intervallari. Per ognuno dei pazienti inclusi nel campione sono poi state riportate le seguenti variabili: sesso (M/F); età (= al momento malattia avanzata); presenza/assenza di perdita di peso; performance status (PS); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); sede neoplasia colon-retto (C/R); numero di siti metastatici e loro sede; Carcinoembrionic Antigen (CEA); Gastrointestinal Cancer-associated Antigen (CA19-9) (GICA), fosfatasi alcalina; numero linee terapeutiche e loro tipologia; sopravvivenza relativa (dalla data di riscontro di malattia metastatica alla data di decesso). I dati raccolti sono stati inseriti in un file di database di FileMaker Pro 7.0® e a ciascun parametro considerato è stato assegnato un codice numerico di riferimento. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma SPSS 12.0®. I dati sono stati espressi in valori assoluti, o per-

centuali o media \pm deviazione standard. L'analisi delle variabili relative alla storia clinica dei pazienti è stata condotta utilizzando il test del χ^2 o il test *t* di Student. L'analisi di sopravvivenza è stata effettuata utilizzando il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati

In base alle caratteristiche sopra descritte, sono stati inclusi nello studio 457 pazienti, le cui caratteristiche sono riassunte in Tabella 1. Nel complesso, 247 pazienti (54%) hanno eseguito una sola linea chemioterapica per malattia avanzata mentre 210 (46%) ne hanno eseguite almeno due (range 2-7). Considerando tutte le linee terapeutiche effettuate, 223 pazienti (48,8%) hanno ricevuto solo fluorofolati, 172 (37,6%) i chemioterapici più recenti (schemi comprendenti oxaliplatino e/o irinotecan). Infine 62 (13,6%) pazienti hanno ricevuto oltre alla chemioterapia le "targeted therapies": 36 pazienti cetuximab (7,9%) e 30 bevacizumab (6,6%). Una minima quota (4/36 = 0,9%) hanno ricevuto in sequenza entrambi gli anticorpi monoclonali. La sopravvivenza relativa mediana dell'intero campione era di 21 mesi (I.C. 95%: 18-24 mesi). Il confronto delle mediane di età tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto le "targeted therapies" e quello di chi non le ha ricevute ha evidenziato una differenza statisticamente significativa (62,67 vs. 67,18 anni, $p < 0,0001$). Restringendo l'analisi ai pazienti di età ≤ 70 anni, le due casistiche sono invece risultate omogenee per tutte le variabili analizzate, compresa la distribuzione dell'età. Pertanto, tutta la successiva analisi di sopravvivenza è stata condotta separatamente all'interno di 2 sottogruppi: pazienti di età ≤ 70 anni e pazienti di età > 70 anni. Lo studio per i pazienti di età ≤ 70 anni (riportato in Tabella 2 e Fig. 1) mostra che le condizioni che influenzano maggiormente la sopravvivenza relativa sono il tipo e numero di linee terapeutiche effettuate, la sede delle metastasi, la perdita di peso, il performance status e i valori dei marcatori tumorali. La stessa analisi, nel sottogruppo di pazienti di età > 70 anni (riportato in Tabella 3 e Fig. 2) mostra che il numero di linee terapeutiche effettuate, la sede e il numero delle metastasi e i valori dei marcatori tumorali risultano correlare in maniera statisticamente significativa con l'andamento della sopravvivenza relativa.

Tabella 1 - Caratteristiche dei pazienti

		N (%) tot. 457 pz	
Genere			
Maschi		270	(59,1)
Femmine		187	(40,9)
Età			
≤ 70 anni		296	(64,8)
> 70 anni		161	(35,2)
Sede del tumore			
Colon		366	(80,1)
Retto		91	(19,9)
N. siti metastatici			
1		248	(54,3)
≥ 2		209	(45,7)
Metastasi epatiche			
No		120	(26,3)
Si		337	(73,7)
Metastasi polmonari			
No		319	(69,8)
Si		138	(30,2)
Metastasi peritoneali			
No		372	(81,4)
Si		85	(18,6)
Altre sedi metastatiche			
No		296	(64,8)
Si		161	(35,2)
Perdita di peso			
Si		168	(36,8)
No		155	(33,9)
Performance Status (ECOG)			
0-1		241	(52,7)
≥ 2		27	(5,9)
CEA			
≤ 10 ng/ml		151	(33,0)
> 10 ng/ml		215	(47,0)
GICA (CA19-9)			
≤ 62 IU/ml		174	(38,1)
> 62 IU/ml		117	(25,6)
Fosfatasi alcalina			
≤ 632 U/l		273	(59,7)
> 632 U/l		45	(9,8)
N. di linee chemioterapiche			
1		247	(54,0)
≥ 2		210	(46,0)
Tipo di chemioterapia			
Schedule 5FU-based	146 (31,9)	“old-therapies”	223 (48,8)
Capecitabina	77 (16,8)		
Oxa/FOLFOX/XELOX	51 (11,2)	“new-therapies”	172 (37,6)
IFL/FOLFIRI	37 (8,1)		
Oxa/Iri ± 5FU-AF	84 (18,4)		
Bevacizumab	26 (5,7)	“targeted therapies”	62 (13,6)
Cetuximab	32 (7,0)		
Bevacizumab e Cetuximab	4 (0,9)		

Tabella 2 - Analisi di sopravvivenza relativa nel sottogruppo di pazienti di età ≤ 70 anni

	N.	Sopravv. mediana (mesi)	p (Log-Rank)
Genere			
Maschio	156	20	0,39
Femmina	121	25	
Perdita di peso			
Sì	94	18	0,03
No	99	28	
Sede del tumore			
Colon	218	20	0,10
Retto	59	31	
Performance Status (ECOG)			
0-1	147	33	< 0,001
≥ 2	16	11	
N. siti metastatici			
1	147	22	0,62
≥ 2	130	25	
Metastasi epatiche			
No	73	36	0,01
Sì	204	20	
Metastasi polmonari			
No	199	20	0,06
Sì	78	32	
Metastasi peritoneali			
No	226	25	0,05
Sì	51	16	
Altre sedi metastatiche			
No	165	20	0,28
Sì	112	28	
CEA			
< 10 ng/ml	92	33	0,006
≥ 10 ng/ml	129	20	
GICA (CA19-9)			
< 62 IU/ml	112	35	0,01
≥ 62 IU/ml	62	20	
Fosfatasi alcalina			
< 632 U/l	163	25	0,003
≥ 632 U/l	27	10	
N. di linee chemioterapiche			
1	126	16	< 0,0001
≥ 2	151	33	
Tipo di chemioterapia			
“old-therapies”	107	16	< 0,001
“new-therapies”	121	33	
“targeted therapies”	49	41	

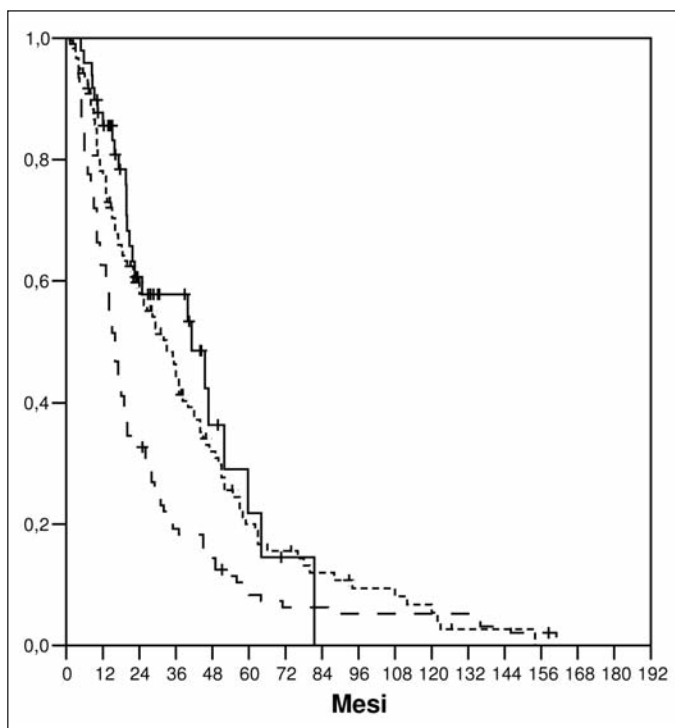


Fig. 1. Sopravvivenza relativa in funzione della terapia in pazienti di età ≤ 70 aa (“—” target therapies, “- - -” new-therapies, “- - -” old-therapies, “+” dati “censored”)

Discussione

La predominanza nella casistica descritta di pazienti affetti da carcinoma del colon (80,1%) rispetto a quelli affetti da carcinoma rettale (19,9%) rispecchia l’andamento nazionale della distribuzione per sede di questa patologia; anche la localizzazione epatica quale più frequente sede di metastasi e la maggior frequenza di malattia nel sesso maschile oltre la sesta decade di età concordano con i dati epidemiologici. La differente numerosità dei gruppi principali in cui sono state suddivise le varie tipologie dei trattamenti chemioterapici è da attribuirsi ovviamente alle diverse epoche di introduzione dei nuovi farmaci. Confrontando il gruppo di pazienti che ha ricevuto le “targeted therapies” rispetto a quello di coloro i quali non le hanno ricevute si è evidenziata una significativa differenza di età. Questo verosimilmente perché gli anticorpi monoclonali, ed in particolare tra essi i fattori anti-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, hanno importanti effetti collaterali (ipertensione arteriosa, rischio di sanguinamenti) che ne controindicano l’utilizzo nella

popolazione anziana. Infatti, in questo sottogruppo, il bevacizumab è stato utilizzato solo in 2 pazienti, mentre il cetuximab in 12 pazienti (nei pazienti di età ≤ 70 anni il bevacizumab è stato somministrato in 28 pazienti ed il cetuximab in 24). Questo potrebbe anche giustificare il mancato guadagno di sopravvivenza nel sottogruppo dei pazienti anziani ottenuto con le “targeted therapies” rispetto alle altre categorie. Viceversa, l’analisi di sopravvivenza limitata a pazienti di età inferiore o uguale ai 70 anni ha mostrato un aumento della sopravvivenza tra coloro che hanno effettuato anche “targeted therapies”. L’utilizzo delle “targeted therapies” in pazienti di età ≤ 70 anni è quindi risultato essere un fattore prognostico positivo mentre il calo ponderale, lo scarso performance status, la localizzazione epatica e peritoneale di malattia metastatica ed elevati livelli di marcatori tumorali si sono confermati essere fattori prognostici negativi. Per quanto concerne il numero di linee terapeutiche effettuate il dato appare di più difficile interpretazione. Se infatti i pazienti che hanno eseguito più linee terapeutiche sembrano sopravvivere più a lungo, non è da escludere che il rapporto causa-effetto sia in realtà invertito. Il dato comunque sembra confermare quanto osservato da Grothey *et al.* (9) sull’esistenza di una relazione lineare tra numero di farmaci utilizzati e sopravvivenza. I noti fattori prognostici nel carcinoma colo-rettale avanzato, sembrano essere riconfermati anche all’interno di questa casistica monocentrica: la presenza di metastasi epatiche e peritoneali, lo scarso performance status, il calo ponderale ed elevati livelli dei marcatori tumorali alla diagnosi di malattia metastatica sono risultati essere fattori correlati ad una minore attesa di sopravvivenza. Nell’ambito di una riflessione più ampia sul management dei pazienti affetti da carcinoma colo rettale, questi dati potrebbero costituire il razionale per la pianificazione di programmi di “follow-up” per i pazienti operati: la precoce individuazione della ripresa loco-regionale di malattia o della comparsa di metastasi potrebbe consentire infatti l’inizio della terapia palliativa in pazienti in migliori condizioni generali e con minori comorbidità, consentendo un più ampio utilizzo dei farmaci disponibili, una minore incidenza di effetti collaterali, un mantenimento della “dose-intensity” ed, infine, probabilmente una migliore sopravvivenza. I risultati di questo studio confermano, limitatamente ai pa-

Tabella 3 - Analisi di sopravvivenza relativa nel sottogruppo di pazienti di età > 70 anni

	N.	Sopravv. mediana (mesi)	p (Log-Rank)
Genere			
Maschio	114	18	0,79
Femmina	66	18	
Perdita di peso			
Sì	61	16	0,24
No	69	23	
Sede del tumore			
Colon	148	18	0,17
Retto	32	19	
Performance Status (ECOG)			
0-1	94	29	0,09
≥ 2	111	6	
N. siti metastatici			
1	101	18	0,04
≥ 2	79	19	
Metastasi epatiche			
No	47	33	0,005
Sì	133	17	
Metastasi polmonari			
No	120	16	0,04
Sì	60	26	
Metastasi peritoneali			
No	146	21	0,0002
Sì	34	11	
Altre sedi metastatiche			
No	131	19	0,63
Sì	49	17	
CEA			
< 10 ng/ml	59	26	0,01
≥ 10 ng/ml	86	17	
GICA (CA19-9)			
< 62 IU/ml	62	21	0,02
≥ 62 IU/ml	55	16	
Fosfatasi alcalina			
< 632 U/l	110	18	0,002
≥ 632 U/l	18	11	
N. di linee chemioterapiche			
1	121	17	0,01
≥ 2	59	26	
Tipo di chemioterapia			
“old-therapies”	116	18	0,48
“new-therapies”	51	17	
“targeted-therapies”	13	23	

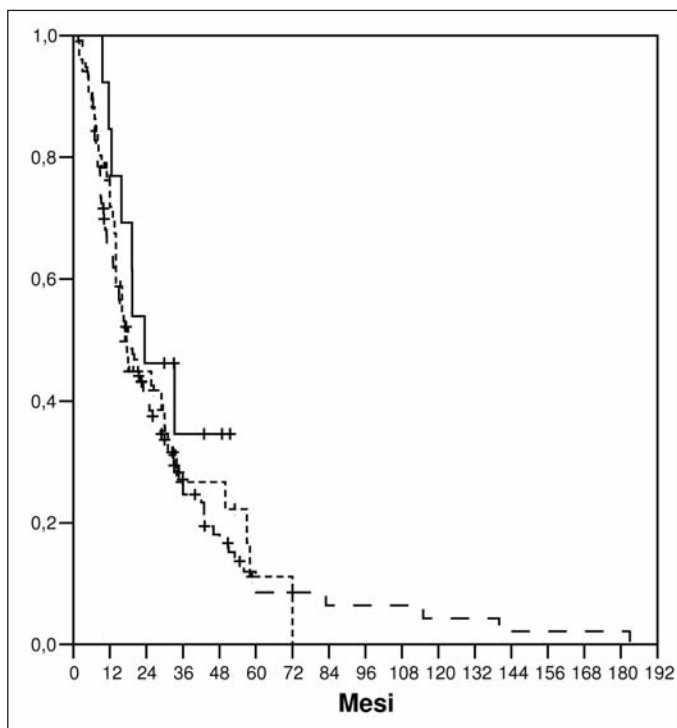


Fig. 2. Sopravvivenza relativa in funzione della terapia in pazienti di età >70 aa (“—” target therapies, “———” new-therapies, “- - -” old-therapies, “+” dati “censored”)

zienti di età ≤ 70 anni, l’efficacia terapeutica delle terapie più innovative con anticorpi monoclonali utilizzati nella malattia avanzata. Ne deriva quindi l’opportunità di una strategia terapeutica da impostare già all’inizio della I linea chemioterapica per malattia metastatica, al fine di riuscire ad utilizzare tutti i farmaci attivi (chemioterapici e monoclonali) nell’ambito di linee terapeutiche successive. Un capitolo a parte è costituito invece dalla popolazione anziana. Pur ammettendo che l’analisi di questo sottogruppo esula dagli scopi del presente studio, sia per la limitata numerosità sia per l’assenza dei dati relativi agli effetti collaterali, si ritiene che l’analisi della tollerabilità delle terapie nel paziente di età superiore ai 70 anni potrebbe rappresentare la chiave per stabilire le giuste modalità di trattamento per questo sottogruppo: benché l’età non rappresenti di per sé un fattore prognostico, è noto come i pazienti anziani siano più a rischio di sviluppare effetti indesiderati dei farmaci chemioterapici e a bersaglio molecolare. Strategie quali l’interruzione programmata del trattamento (“stop-and-go”), o l’introduzione sequenziale dei diversi chemioterapici rappresentereb-

bero possibili alternative al fine di garantire anche a questi pazienti, purtroppo sempre poco rappresentati nell’ambito degli studi clinici, la migliore terapia palliativa possibile. Gli studi retrospettivi, altrimenti detti di “outcome” come quello qui presentato, pur non avendo la valenza ed il peso degli studi prospettici e randomizzati, permettono di verificare l’efficacia delle scelte terapeutiche “sul campo” nella pratica quotidiana, in una popolazione non selezionata come è di fatto quella afferente in un largo periodo di tempo ad una singola istituzione. In altri termini la finalità degli studi di “outcome” può essere considerata nell’ambito di una corretta politica sanitaria una conferma dell’appropriatezza prescrittiva.

Bibliografia

1. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, *et al.* Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6 (3): 267-74.
2. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2077-9.
3. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, *et al.* Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306 (6880): 752-5.
4. Best L, Simmonds P, Baughan C, *et al.* Collaboration Colorectal Meta-analysis. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2; Art. No.: CD001545.
5. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000; 355 (9212): 1372.
6. De Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, *et al.* Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (2): 214-9.
7. Cassidy J, Clarke S, az-Rubio E, *et al.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12.
8. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4217-23.

9. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-14.
10. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, *et al.* Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-8.
11. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, *et al.* EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-9.
12. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.
13. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-71.
14. Maughan T, Adams RA, Smith CG, *et al.* Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer: a randomised superiority trial (MRC COIN). *Eur J Cancer* 2009; 7 (suppl): 6LBA (abstr).

