

Molekylært rettet behandling av kolorektal cancer

Sammendrag

Bakgrunn. Medikamentell behandling av kolorektal kreft har utviklet seg fra å bestå av en eneste type cytotoxisk preparat (5-fluorouracil) til å omfatte en rekke nye medikamenter med ulike virkningsmekanismer. Molekylært rettede agenser angriper cellulære signalaktiveringsmekanismer som styrer cellevekst og -overlevelse.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på publikasjoner identifisert gjennom søk i PubMed, samt abstrakter og presentasjoner fra nylige, internasjonale kongresser.

Resultater og fortolkning. Reseptortyrosinkinaser bidrar i viktige cellulære prosesser som proliferasjon og angiogenese, og signalaktivering via slike reseptorproteiner kan hemmes farmakologisk. Bevacizumab er et antistoff som hemmer angiogenese, og randomiserte studier har vist at preparatet kombinert med cytotoxiske stoffer (5-fluorouracil med eller uten irinotecan eller oksaliplatin) gir økt overlevelse eller lengre tid før sykdomsprogressjon ved metastatisk sykdom. Et annet antistoff, cetuximab, hemmer aktivering av en sentral vekstfaktorreseptor i tumorcellene, og preparatet fikk markedsføringstillatelse basert på en stor, randomisert fase 2-studie. Også en rekke småmolekylære hemmere av signalaktivering via reseptortyrosinkinaser er under utprøving i kliniske studier, men deres plass i behandling av metastatisk kolorektal kreft er ennå uavklart. I henhold til nordiske anbefalinger for bruk av molekylært rettede medikamenter sammen med kjemoterapi ved metastatisk kolorektal kreft bør bevacizumab vurderes i førstelinjebehandlingen hos pasienter med god allmenntilstand og cetuximab i tredjelinjebehandling.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Anne Hansen Ree

a.h.ree@medisin.uio.no
Akershus universitetssykehus
Universitetet i Oslo
og
Tumorbiologisk avdeling
Rikshospitalet
0310 Oslo

Åse Bratland

Kreftklinikken
og
Tumorbiologisk avdeling
Rikshospitalet

Svein Dueland

Kreftklinikken
Rikshospitalet

Gjennom siste tiår har medikamentell behandling av kolorektal kreft utviklet seg fra å bestå av en eneste type cytotoxisk stoff (5-fluorouracil) til å omfatte en rekke nye medikamenter med ulike virkningsmekanismer, deriblant mekanismer som implementerer sentrale prinsipper innen basalbiologi.

Cytotoxiske substanser virker hovedsakelig ved å indusere massiv DNA-skade i raskt delende celler (tumorceller) slik at disse blir utsatt for celledød. I tillegg til stråleterapi, er medikamenter som oksaliplatin (direkte DNA-bindende agens), irinotecan (DNA-topoisomeraseinhibitor) og 5-fluorouracil (antimetabolitt i DNA-syntesen) eksempler på terapeutika som er i etablert bruk ved kolorektal kreft.

En viktig distinksjon mellom tradisjonelt cytotoxiske stoffer og såkalt molekylært rettede agenser er at de biologiske angrepspunkter for sistnevnte gruppe ofte innbefatter cellulære signalaktiveringsmekanismer som styrer cellevekst og -overlevelse. I denne artikkelen gjennomgår vi de viktigste molekylærbiologiske prinsipper som ligger til grunn for etablert og utprøvende behandling ved kolorektal kreft.

Metoder

Artikkelen baserer seg på litteratursøk i PubMed samt presentasjoner ved internasjonale kongresser til og med juni 2007. I PubMed er søketermen «colorectal cancer trial» blitt kombinert med «bevacizumab», «cetuximab» eller «panitumumab».

Vi har primært lagt vekt på å referere prospektive, randomiserte (klinisk fase 3) studier. Men da utvikling og implementering av terapeutiske prinsipper innen dette fagfeltet går svært raskt, refererer vi også de viktigste kliniske fase 2-studier (studier for vurdering av sykdomsrespons og behandlingstoksitet)

og noen få fase 1-studier (eksperimentelle protokoller for å bestemme doseringsnivå med tilhørende toksitet).

Tumorvekst og metastasering – molekylære mekanismer

Tumorvekst og metastasering er komplekse prosesser som involverer en rekke molekylære mekanismer i tumorcellen og omgivende mikromiljø. Noen av disse mekanismene har vist seg å være sentrale i kreftutvikling og godt egnet for terapeutisk intervensjon (1).

Et eksempel er signaloverføring via reseptortyrosinkinaser (fig 1). Reseptortyrosinkinaser er membranbundne proteiner som formidler signaler fra cellens omgivelser til cellekjernen via intracellulære signalveier. Reseptorproteinet består av en ekstracellulær og en intracellulær del. Det ekstracellulære domenet binder ligander (vekstfaktorer), og dette forårsaker aktivering av den cytoplasmatiske reseptordelen som består av domener med enzymfunksjon (tyrosinkinaser). Aktivering av tyrosinkinasedomenene fører til at den cytoplasmatiske reseptordelen selv blir fosforylert, og dette setter i gang intracellulære signalkaskader.

Reseptortyrosinkinaser bidrar til viktige prosesser i cellen, som økt proliferasjon, invasivitet og angiogenese og redusert celledød (via hemming av apoptose og andre celledødmekanismer). Ekspresjonen av disse reseptorproteinene og aktiviteten i tilhørende intracellulære signalveier er ofte forhøyet i tumorceller og kan indikere økt risiko for metastasering og redusert behandlingsrespons.

Vi presenterer molekylære mekanismer for signaloverføring mediert av reseptorer for vaskulær endotelial vekstfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) og epi-

Hovedbudskap

- Molekylært rettede medikamenter interagerer med cellulære signalaktiveringsmekanismer som styrer cellevekst
- Vekstfaktorreseptorer er angrepspunkt for flere typer medikamenter ved metastatisk kolorektal cancer
- Tillagt kjemoterapi kan bevacizumab vurderes i førstelinjebehandlingen og cetuximab i tredjelinjebehandling

telial vekstfaktor (epithelial growth factor, EGF) og målrettet behandling hvor disse mekanismene er involvert.

Angiogenese – målrettet terapi

Angiogenese, definert som endotelcellers evne til å proliferere og migrere for å fremme blodtilførsel til tumor, er nødvendig for tumorprogresjon. Nydanning av blodkar skjer på ulike stadier i tumorutviklingen, avhengig av svulsttype og omliggende miljø. Aktivatorer er hovedsakelig reseptortyrosin-kinaseligander som VEGF, EGF og TGF (transforming growth factor) (2, 3).

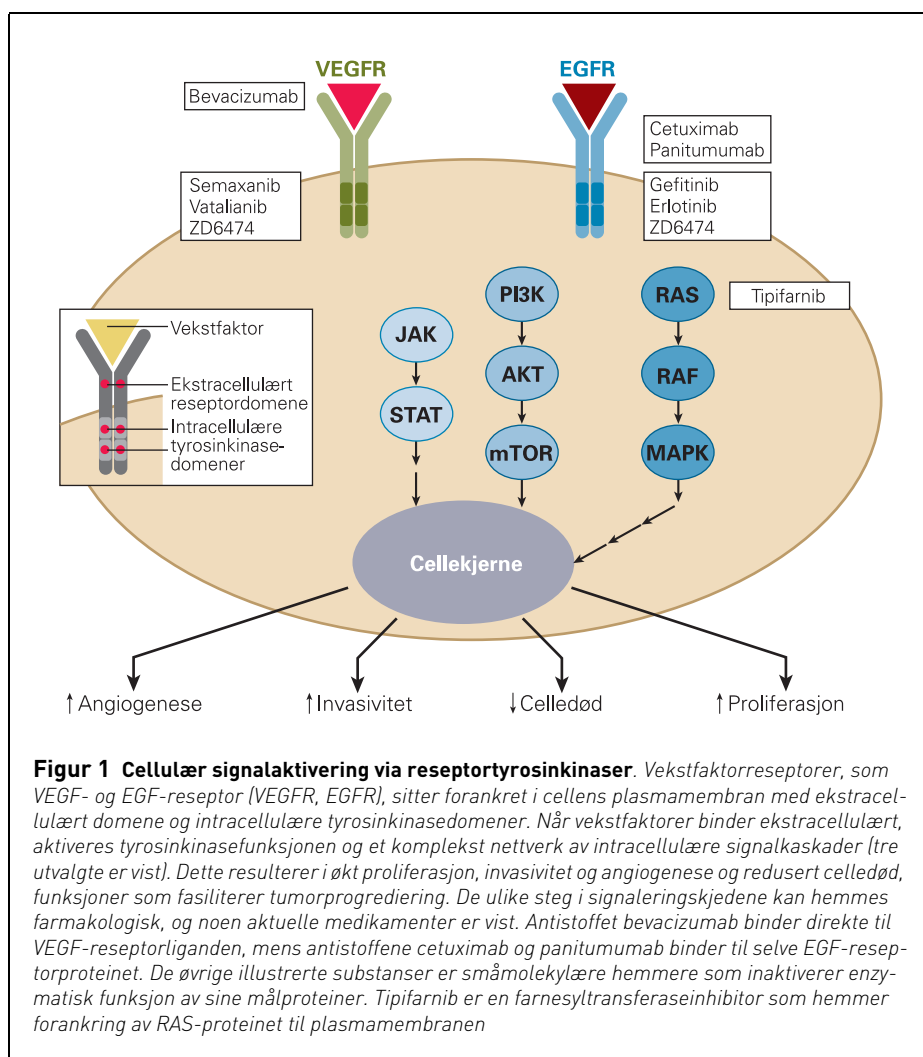
Farmakologisk hemming av angiogeneseprosessen

Angiogeneseinhibitorer er en sammensatt gruppe substanser som hemmer endotelcellefunksjonen på ulike stadier i angiogeneseprosessen. Flere hemmere har som hensikt å blokkere VEGF-indusert signalaktivering.

Bevacizumab (Avastin) er godkjent og anbefalt av det norske fagmiljøet til bruk i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektal kreft hos yngre pasienter i god allmenntilstand og uten vesentlig komorbiditet. Preparatet er et humant, monoklonalt antistoff rettet mot ligan- den VEGF. Antistoffet gis intravenøst hver annen til tredje uke og gir svært lite akutte infusjonsreaksjoner. Hypertensjon og proteinuri er mer vanlige bivirkninger. Medikamen- tet kan hos noen få prosent av pasientene gi livstruende komplikasjoner, som tarmperforasjon eller alvorlig tromboembolisme.

I randomiserte studier ved metastatisk kolorektal kreft har bevacizumab kombinert med 5-fluorouracil, med eller uten irinotecan eller oksaliplatin, gitt økt overlevelse eller forlenget tid til sykdomsprogresjon (4–7). En ikke-randomisert studie hvor bevacizumab inngikk i førstelinjebehandling viste forlenget overlevelse opp mot 27 måneder (8). Som monoterapi er effekten vist å være marginal, så bruk av bevacizumab må kombineres med kjemoterapi. I alle studier med bevacizumab er kun pasienter med god allmenntilstand blitt inkludert, og pasienter som er under antikoagulasjonsbehandling har vært utelukket fra deltakelse. Slike forhold må derfor tas hensyn til ved utvelgelse av pasienter til behandling.

Medikamentell kreftbehandling blir også gitt for å forbedre overlevelse etter definitiv kirurgi av coloncancer eller samtidig med kurativ strålebehandling av rectumcancer for å øke strålingseffekten. Når det gjelder bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi, pågår det studier for å avklare eventuell nytte av denne kombinerte, adjuvante behandlingen ved coloncancer (9). Det er nylig rapportert en fase 1-studie hvor medikamentet inngår ved preoperativ strålebehandling av rectumcancer (10). I mange land, men ennå ikke i Norge, er det anbefalt praksis å behandle pasienter som vurderes for, eller har gjennomgått kirurgi for resektable lever-



metastaser fra kolorektal cancer med kjemoterapi. Internasjonalt debatteres det hvorvidt det kan være nyttig å legge til bevacizumab til slik behandling.

De småmolekylære forbindelsene semaxanib og vatalanib binder til intracellulære tyrosinkinasedomener i VEGF-reseptor og hindrer således reseptorfosforylering og påfølgende signalaktivering. Begge substanser er i kombinasjon med kjemoterapi under fase 3-utprøving ved kolorektal kreft (11, 12).

EGF-reseptor – målrettet terapi

Signalaktivering via EGF-reseptor er involvert i flere viktige tumorprosesser. Ekspresjon av EGF-reseptor er i de fleste normalvev lav eller ikke målbar. Unntaket er lever og hud, hvor det er betydelig ekspresjon. Høy tumorspesifikk ekspresjon har medført at EGF-reseptorhemming er ansett å kunne være en selektivt tumorrettet behandlingsform og har vist effekt i mange prekliniske tumormodeller (3, 13).

Farmakologisk hemming

av EGF-reseptormediert signalaktivitet

Medikamenter som hemmer EGF-reseptormediert signalaktivitet kan være antistoffer som binder til reseptor og således blokkerer

binding av naturlige ligander eller småmolekylære tyrosinkinaseinhibitorer som hindrer reseptorfosforylering.

Cetuximab (Erbix) er et monoklonalt, kimert (humant/mus) antistoff som nylig har gjennomgått fase 3-studier som første- og annenlinjebehandling ved metastatisk kolorektal kreft. Resultater fra førstelinjebehandling, som ble fremlagt i juni 2007, viser at progresjonsfri overlevelse i kombinasjonsarmen med kjemoterapi bare er i underkant av én måned lengre enn i kontrollarmen med kjemoterapi alene (14). De første studiedata fra annenlinjebehandling ble presentert i april 2007 og viser forlenget progresjonsfri overlevelse på halvannen måned i studiearmen hvor cetuximab ble kombinert med kjemoterapi (15). I BOND-studien, en stor, randomisert fase 2-studie for pasienter med sykdom resistent mot irinotecanholdige regimer, var responsraten 23 % ved cetuximab kombinert med irinotecan, men kun 11 % ved cetuximab monoterapi (16). Tilsvarende resultater er også oppnådd i andre studier (17–19). Basert på BOND-studien fikk medikamentet markedsføringstillatelse for behandling av metastatisk kolorektal kreft, og er i Norge registrert for pasienter med påvist irinotecanresistens.

Cetuximab gis som ukentlig intravenøs infusjon og medfører alvorlige allergiske reaksjoner hos om lag 3 % av pasientene. Hos dem som utvikler slike straksreaksjoner, skjer dette vanligvis ved de første kurene. For øvrig gir medikamentet akne i betydelig grad hos rundt 80 % av pasientene. Grunnen til dette er høy ekspresjon av EGF-reseptor i normal hud.

I motsetning til hemming av ERBB2- (Her2/Neu) reseptoren (en annen reseptor i samme molekylære familie) ved brystkreft, hvor det er klar korrelasjon mellom behandlingsrespons og tumors reseptorekspresjon, er det ingen sikker sammenheng mellom ekspresjonsnivå av EGF-reseptor bedømt immunhistokjemisk og klinisk respons på cetuximabbehandling ved metastatisk kolorektal kreft. Derimot er det klar sammenheng mellom grad av hudreaksjon og radiologisk respons og overlevelse (16, 18, 19).

Hvorvidt cetuximab får plass sammen med kjemoterapi ved postoperativ, adjuvant behandling av coloncancer, vil muligens kunne avklares gjennom pågående studier (9). Videre er det nylig rapportert to tidligfasestudier hvor preparatet er kombinert med kjemoterapi ved preoperativ bestråling av rectumcancer (20, 21).

Panitumumab (Vectibix) er et annet monoklonalt antistoff som i fase 2-studier ved kolorektal kreft har vist lovende effekt og hvor det pågår fase 3-studier. I monoterapi-studier ved metastatisk sykdom er det rapportert radiologiske responsrater på nær 10 % (22), sammenliknbart med det som er oppnådd med cetuximab. Panitumumab består kun av humane sekvenser, og en fordel med dette medikamentet er derfor at det svært sjelden gir allergiske reaksjoner i forbindelse med infusjon.

Blant småmolekylære reseptortyrosinkinaseinhibitorer har to substanser, gefitinib (Iressa) og erlotinib (Tarceva), vært i klinisk utprøving for kolorektal kreft. I fase 2- og 3-studier ved metastatisk sykdom har monoterapi med disse preparatene ikke vist sikker objektiv respons, men i kombinasjon med standard kjemoterapi er det i fase 2-studier vist behandlingseffekt sammenliknet med kjemoterapi alene (3, 12).

Den foreliggende dokumentasjon tilsier at antistoffbaserte medikamenter mot EGF-reseptor har bedre effekt ved metastatisk kolorektal kreft enn småmolekylære reseptortyrosinkinaseinhibitorer. I motsetning til ved lungekreft er det ved kolorektal kreft ikke påvist spesifikke, aktiverende mutasjoner i tyrosinkinasedomener av EGF-reseptorgenet.

VEGF- og EGF-reseptor – kombinert terapeutisk målretting

Interimanalyse fra BOND II-studien kan tyde på økt responsrate ved å kombinere bevacizumab, cetuximab og irinotecan. I denne studien er bivirkninger av de ulike medikamentene som ventet, uten økte bivirkning

ger av kombinasjonsbehandlingen (23). Det pågår store, randomiserte studier hvor effekten av å kombinere det to nevnte antistoffene blir sammenliknet med effekt av hvert preparat alene. I disse studiene får alle pasienter kjemoterapi i tillegg.

Imidlertid ble en studiearm hvor panitumumab var kombinert med bevacizumab og standard kjemoterapi stanset i mars 2007 da interimanalyse viste negativ effekt på overlevelse av å legge til panitumumab (24). Vi kan konkludere med at vi ennå har mye å lære om optimal bruk av disse nye medikamentene.

Andre signalmekanismer som molekylære angrepspunkter

En annen interessant reseptortyrosinkinase er RET (rearranged during transfection). RET er funksjonell reseptor for nevrotrope vekstfaktorligander og involvert i embryogenesen. Reseptoren er koblet til en rekke intracellulære signalveier (25).

Både VEGF- og EGF-reseptor aktiverer intracellulære signalveier som kan representere terapeutiske angrepspunkter (fig 1). En av disse er RAS/RAF/MAPK-kjeden. Det er velkjent at mutasjoner i genet som koder for RAS leder til konstitutiv aktivering av denne signalveien, og slike er til stede i om lag halvparten av kolorektale karsinomer (26).

Farmakologisk hemming av RET og RAS

ZD6474 er en småmolekylær hemmer som retter seg mot flere reseptortyrosinkinasen (VEGF- og EGF-reseptor, RET). Stoffet er for tiden under fase 2-utprøving ved metastatisk kolorektal kreft (25).

Hemming av signaloverføring via RAS ved bruk av den småmolekylære substansen tipifarnib (Zarnestra), som er en såkalt farnesyltransferaseinhibitor, har i en randomisert studie ikke vist effekt ved metastatisk kolorektal kreft (27). Imidlertid kan det se ut til at pasienter med tumormutasjoner i RAS-genet kan ha dårligere respons på behandling med cetuximab (28), og RAS-mutasjonstatus i biopsimateriale kan muligens brukes til å selektare pasienter for cetuximabbehandling.

Apoptose som molekylært angrepspunkt

Apoptose (programmert celledød) er en nøye regulert fysiologisk mekanisme i embryogenesen og homøostase. Malign transformasjon er ofte forbundet med nedregulert apoptosefunksjon, som forstyrrer balansen mellom tilvekst og tap av tumorceller. Redusert apoptose i tumorceller kan også svekke effekt av kjemo- og stråleterapi.

Med bakgrunn i dette er apoptosemekanismen aktuell for molekylært rettet behandling, for eksempel via tumornekrosefaktorrelatert apoptoseinduserende ligand (TRAIL). Denne liganden er medlem i tumornekrosefaktorfamilien og fungerer ved å indusere apoptose i tumorceller. Tumoreks-

presjon av TRAIL-reseptor type 1 er assosiert med økt progredieringsfri overlevelse ved kolorektal kreft (29).

Farmakologisk påvirkning av apoptoseprosessen

Mapatumumab er et humant, monoklonalt antistoff som virker agonistisk (stimulerende) på TRAIL-reseptor type 1. Prekliniske studier har vist veksthemmende effekt av antistoffet, som også har gjennomgått fase 2-studier ved kolorektal kreft (26). Resultater som avklarer nytte av dette behandlingsprinsippet foreligger imidlertid ikke.

Metastatisk kolorektal kreft – terapeutiske anbefalinger

Resultater fra det store omfanget av behandlingsstudier innen metastatisk kolorektal kreft gjennom de senere år har utkrystallisert behov for retningslinjer for bruk av molekylært rettede terapeutika. Dagens aktuelle medikamenter, bevacizumab og cetuximab, er kostbare, slik at vi som behandlingsansvarlige må ta hensyn til kostnad-nytteaspekter i vår kliniske praksis.

Anbefalinger for terapeutisk bruk av molekylært rettede medikamenter ved metastatisk kolorektal kreft ble publisert av en nordisk ekspertgruppe i 2005 (11). Disse, som vi støtter, konkluderer med at bevacizumab bør vurderes i førstelinjehbehandlingen sammen med kombinasjonskjemoterapi hos pasienter i god allmenntilstand, mens cetuximab kan gis med kjemoterapi i tredjelinjehbehandling, for begge tilfeller så sant kontraindikasjoner ikke foreligger.

Oppgitte interessekonflikter: Svein Dueland er medlem av en rådgivningsgruppe (advisory board) i Merck. Anne Hansen Ree og Åse Bratland har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Chambers AF, Groom AV, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 563–72.
2. Gasparini G, Longo R, Toi M et al. Angiogenic inhibitors: a new therapeutic strategy in oncology. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 562–77.
3. Macarulla T, Ramos FJ, Capdevila J et al. Novel targets for anticancer treatment development in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6: 265–72.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
5. Kabbani F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60–5.
6. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/N016966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium; abstract 238. www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10580 [16.11.2007].

>>>

7. Sugrue MM, Kozloff M, Hainsworth J et al. Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC: results from the BRiTE registry. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium; abstract 345. www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10653 [16.11.2007].
8. Giantonio BJ, Levy DE, O'dwyer PJ et al. A phase II study of high-dose bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, as initial therapy for advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E2200. *Ann Oncol* 2006; 17: 1399–403.
9. de Gramont A, Tournigand C, André T et al. Adjuvant therapy for stage II and III colorectal cancer. *Semin Oncol* 2007; 34: S37–40.
10. Czito BG, Bendell JC, Willett CG et al. Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: phase I trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 472–8.
11. Nygren P, Sørbye H, Österlund P et al. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: an Acta Oncologica expert report. *Acta Oncol* 2005; 44: 203–17.
12. Wiedmann MW, Caca K. Molecularly targeted therapy for gastrointestinal cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5: 171–93.
13. Tabernero J, Salazar R, Casado E et al. Targeted therapy in advanced colon cancer: the role of new therapies. *Ann Oncol* 2004; 15 (suppl 4): iv55–62.
14. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. 2007 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; abstract 4000. Philadelphia, PA: American Society of Clinical Oncology, 2007.
15. Sobrero AF, Fehrenbacher L, Rivera F et al. Randomized phase III trial of cetuximab plus irinotecan versus irinotecan alone for metastatic colorectal cancer in 1298 patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial. 2007 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; abstract 3536. Philadelphia, PA: American Society of Clinical Oncology, 2007.
16. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2004; 351: 337–45.
17. Souglakos J, Kalykaki A, Vamvakas L et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007; 18: 305–10.
18. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ sr. et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201–8.
19. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4914–21.
20. Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1384–90.
21. Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P et al. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 738–44.
22. Gibson TB, Ranganathan A, Grothey A. Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6: 29–31.
23. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler H et al. Interim report of randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium; abstract 169b. www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=36&index=y&abstractID=10273 [16.11.2007].
24. Amgen discontinues Vectibix™ treatment in PACCE trial evaluating Vectibix™ as part of triple combination regimen. Pressemelding [Amgen] 22.3.2007. www.reuters.com/article/inPlayBriefing/idUSIN20070322173707AMGN20070322 [16.11.2007].
25. Drostén M, Putzer BM. Mechanisms of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 564–74.
26. Cohen SJ, Cohen RB, Meropol NJ. Targeting signal transduction pathways in colorectal cancer—more than skin deep. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5374–85.
27. Rao S, Cunningham D, de Gramont A et al. Phase III double-blind placebo-controlled study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with refractory advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3950–7.
28. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF-signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007; 67: 2643–8.
29. Sträter J, Hinz U, Walczak H et al. Expression of TRAIL and TRAIL receptors in colon carcinoma: TRAIL-R1 is an independent prognostic parameter. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3734–40.

Manuskriptet ble mottatt 15.4. 2007 og godkjent 14.8. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.