

# Aplicaciones clínicas del ultrasonido endoscópico (USE)

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey  
Hospital Ángeles Lomas, México, D. F.

El crecimiento del USE en el campo de la gastroenterología ha sido por demás evidente. Se ha demostrado la enorme utilidad del USE en el diagnóstico y estadificación en las enfermedades del aparato digestivo.

En la última semana americana de gastroenterología, celebrada en la ciudad de San Diego, se presentaron más de 150 trabajos ya sea en cartel o en forma oral, en relación al USE.

De estos trabajos, más de una tercera parte se relacionaron con el páncreas; sin embargo, el enorme crecimiento del USE diagnóstico y terapéutico abarca cada vez más el estudio de la patología gastrointestinal y extraintestinal (**Tabla 1**).

| Órgano estudiado              | No. de trabajos |
|-------------------------------|-----------------|
| Páncreas                      | 62              |
| Esófago                       | 12              |
| Hígado, vesícula y vía biliar | 11              |
| Recto                         | 9               |
| Mediastino                    | 5               |
| Estómago                      | 5               |

A pesar de que la patología pancreática ocupa el primer lugar, en forma histórica de indicación para USE, este año se observó un crecimiento en los trabajos relacionados con patología rectal y esofágica.

El USE ya no es solamente un método diagnóstico, y su desarrollo ha originado la implementación de nuevos métodos terapéuticos en combinación con la endoscopia y radiología. Analizando los trabajos presentados se observa el gran crecimiento del USE terapéutico en las diferentes patologías digestivas, pancreáticas y extraintestinales.

En este resumen señalaré los trabajos que tienen una aplicación clínica y que es reproducible a las características de nuestro país.

El grupo del Dr. Kenneth Chang, presentó un trabajo en relación con la utilidad del USE en pacientes con esófago de Barrett con displasia de alto grado. De 62 pacientes, el USE fue considerado como normal en 86% (53), con un impacto en la decisión de tratamiento en el 1.6% equiparable al riesgo de una complicación mayor. Concluye en la poca utilidad del USE en esta población de pacientes.<sup>1</sup>

El siguiente trabajo se refiere a la utilidad del USE en pacientes con cáncer esofágico y que fueron sometidos a estudio del PET. Periodo de estudio 4 años, con un total de 148 pacientes con edad promedio de  $62.5 \pm 11.1$  años. En la mitad de ellos, ambos procedimientos fueron realizados el mismo día. El USE diagnosticó enfermedad metastásica N1 en 71% de los enfermos, el PET scan fue positivo para enfermedad metastásica en 42%. El USE fue más sensible que el PET (86% vs. 49%  $p < .0001$ ). Concluye este trabajo que el USE deberá realizarse en todo paciente con cáncer de esófago, por su alta sensibilidad en la detección de afección ganglionar y la utilidad del PET será para detectar enfermedad metastásica una vez que el USE haya detectado (por criterios sonográficos o citología) enfermedad locorregional.<sup>2</sup>

El grupo del Dr. Puli, presentó una revisión de un metaanálisis en relación con la sensibilidad del USE en pacientes con cáncer gástrico cardial (CGC). Se identificaron 1730 referencias y se analizaron 326 artículos.

Se concluyó que para pacientes con cáncer gástrico cardial, el USE presenta una alta sensibilidad en la estadificación T y el USE debe ser considerado en todo paciente con CGC.<sup>3</sup>

|    | Sensibilidad acumulada | Especificidad acumulada | LR+ acumulada      | LR- acumulada  | DOR acumulada          |
|----|------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| T1 | 90.0% (83.2 - 94.7)    | 99.1% (97.3 - 99.8)     | 37.3 (16.3 - 85.2) | 0.1 (0.1 - 02) | 370.8 (128.6 - 1068.9) |
| T2 | 73.3% (63.8 - 81.5)    | 93.4% (90.3 - 95.7)     | 9.8 (5.4 - 17.8)   | 0.3 (0.2 - 06) | 37.6 (11.9 - 118.1)    |
| T3 | 86.5% (79.8 - 91.7)    | 91.2% (87.5 - 94.0)     | 8.9 (4.8 - 16.3)   | 0.2 (0.1 - 04) | 83.3 (26.2 - 264.2)    |
| T4 | 91.8% (81.9 - 97.3)    | 98.3% (96.4 - 99.4)     | 25.1 (12.8 - 49.4) | 0.1 (0.1 - 02) | 215.3 (71.8 - 645.8)   |

El grupo italiano presentó un estudio en donde habla de la historia natural de tumores gastro-intestinales subepiteliales (SET). Los tumores SET presentan un rango de ser lesiones consideradas como benignas a presentar un comportamiento maligno o a convertirse un tumor estromal maligno. Toda lesión mayor a 3 cm y que invade las primeras 4 capas u otras estructuras deberá considerarse como potencialmente maligno; 51 pacientes con SET asintomáticos fueron monitorizados por un periodo de 3 años, el seguimiento reportó cambios en tamaño y en características sonográficas en 7 pacientes (13.7%), este grupo concluye que la mayoría de las lesiones SET < de 3 cm no cambian durante un periodo de 30 meses, los cambios en su tamaño pudieran indicar que se trate de un GIST, por lo que en estos pacientes recomiendan la realización del USE cada 2 años.<sup>4</sup>

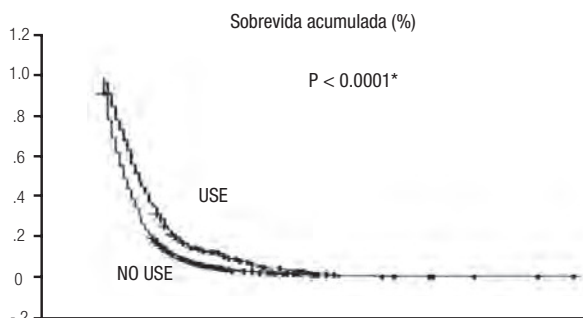
En cuanto a páncreas como se mencionó, se presentaron muchos trabajos, la gran mayoría en relación al cáncer de páncreas. En cuanto a lo cotidiano el grupo del Dr. Loch, presentó un estudio en donde compara a la resonancia magnética (RM) vs. el USE en pacientes con cáncer de páncreas (CPa). De los 127 pacientes identificados con CPa con una media de edad de  $66 \pm 11$  años, 42 fueron explorados quirúrgicamente y en la mitad se realizó una pancreaticoduodenectomía. El USE y la RM coincidieron en 70/127 pts en pacientes con estadio II, en estadio III el por ciento de acuerdo, fue del 19%, en ambos procedimientos se sobre estadificó (RM) o se subestimó USE. La ventaja de la RM es la detección de enfermedad metastásica, así como la posibilidad de obtener tejido por medio del USE es su mayor virtud. Concluyen que ambos procedimientos

tienen una correlación marginal especialmente en tumores avanzados, y sugieren su realización en todo paciente con cáncer de páncreas. La RM y el USE presentaron una sensibilidad del 96.7% en pacientes y especificidad del 100% en pacientes con estadio II y tumores tempranos.<sup>5</sup>

El grupo del Dr. Feng Li, presentó un estudio en donde evalúa si el USE mejora la sobrevida en pacientes con CPa. Estudio retrospectivo donde se capturaron los datos de la base SEER-Medicare durante un periodo de 8 años. Se identificaron 4,236 pacientes con adenocarcinoma pancreático, de éstos sólo el 12.6% fueron sometidos a USE (535 pts). Se proyectaron curvas de sobrevida, y se dividieron en dos grupos. Grupo I aquellos que fueron sometidos a USE, dentro de los primeros 90 días de diagnóstico y el grupo II, aquellos que no se les realizó. La proporción de pacientes con enfermedad regional fue mayor para el grupo I (81% vs 75%  $p < 0.01$ ), así como el tratamiento quirúrgico y/o radioterapia fue significativamente mayor en el grupo del USE. La realización del USE, edad, raza, sexo, comorbilidad y estadio tumoral fueron factores independientes de mejoría en la sobrevida. Esta es la primera evidencia que confirma que la evaluación con USE está asociado a un impacto positivo en la sobrevida y en la intención de cirugía curativa al detectar cánceres tempranos. **Gráfica 1.**<sup>6</sup>

Este año se presentaron algunos estudios interesantes en relación al USE y el cáncer colorectal. El grupo del Dr. Galysh se pregunta en su trabajo si es mandatorio el USE en todo paciente con diagnóstico de cáncer colorectal (CCR).

Este estudio prospectivo, doble ciego, analiza el impacto del USE, de la exploración digital, la apariencia endoscópica tumoral y la TAC para la



estadificación del CCR. Resultados: 60 pacientes fueron incluidos. La correlación de la exploración digital entre el gastroenterólogo y el cirujano fue considerada como excelente, así como la correlación entre el cirujano y el USE. El USE sobre estadificó o sub estadificó en 6 casos, y el adicionar este método a los demás, cambio la decisión de tratamiento en solo 3 casos (5%), y concluyen que en casos seleccionados el USE es de gran utilidad en pacientes con CCR.<sup>7</sup>

Por último, señalaremos lo nuevo en tecnología que es la elastosonografía, el cual es un método que nos señala la elasticidad o rigidez del tejido. El Dr. Kuipers presenta un estudio en donde se evalúa este método en 40 pacientes, las indicaciones fueron patología mediastinal (25 casos), 14 tumores pancreáticos y un tumor rectal.

A todos se les realizó USE con biopsia por aspiración (BAAF) previo a la elastosonografía. En todos los casos de sospecha por elastosonografía, esto fue confirmado por citología. En los casos de lesiones malignas la elastosonografía presentó una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (92%, 94%, 96% y 88%) respectivamente y concluyen que este método es altamente sensible y pudiera servir de guía durante el procedimiento de USE con BAAF en lesiones pancreáticas y/o mediastinales.<sup>8, 9</sup>

## Bibliografía

- 1- The Utility of Endoscopic Ultrasound (EUS) in Patients with Barrett's Esophagus (BE) and High Grade Dysplasia (HGD): Analysis of the Aim Dysplasia Trial Experience No. 761  
Raman Muthusamy, Kenneth Chang et al DDW 2008
- 2- Routine PET Does Not Alter Nodal Staging in Patients Undergoing EUS-FNA for Esophageal Cancer No. 765  
Rajesh N. Keswani, et al. DDW 2008
- 3- T Staging Accuracy of Endoscopic Ultrasound in Gastric Cardia Cancers: A Meta-Analysis and Review M 1479  
Srinivas R. Puli, et al. DW 2008
- 4- The Natural History of Upper Gastrointestinal Subepithelial Tumors (Sets): A Multicenter Endoscopic Ultrasound (EUS) Survey - M 1421  
Kanwar R. Gill, Lorenzo Camellini, Rita Conigliaro, DDW 2008
- 5- A Prospective Comparison of Endoscopic Ultrasound Versus MRI for Staging of Pancreatic Cancer M 1473  
Michelle Loch, et al. DDW 2008
- 6- Endosonographic Evaluation Improves Survival in Patients with Pancreatic Cancer . No. 762  
Feng Li, Ying Zhou, Amitabh Chak, Gregory S. Cooper, Ananya Das
- 7- Should Endoscopic Ultrasound (EUS) Be a Mandatory Component of the Pre Treatment Staging of All Newly Diagnosed Rectal Cancers? a Prospective Study M 1387  
Roman Galysh, et al. DDW 2008
- 8- Endoscopic Elastosonography Is Highly Predictive of Definite Pathology. No. 760  
Jan-Werner Poley, E. J. Kuipers
- 9- Endoscopic Ultrasound Elastography for the Upper Gastrointestinal Tract Disease 1402  
Ryoji Miyahara, et al. DDW 2008

# Novedades en métodos de imagen del aparato digestivo

Dr Miguel E. Stoopan

Director General, Departamento de Imaginología, Clínica Lomas Altas, México D.F.

Se resumen las novedades relevantes presentadas en el Congreso de la Introducción *Société Française de Radiologie* (SFR) (París, octubre 2007: 15,000 asistentes), *The Radiological Society of North America* (RSNA) (Chicago, noviembre-diciembre 2007: 66,000 asistentes) y el *International Congress of Radiology* (ICR) (Marraquesh, junio 2008: 2000 asistentes). Si bien la subespecialidad más socorrida del año 2007 fue la radiología del corazón, en las tres reuniones la radiología del aparato digestivo tuvo una amplia representación en el programa, destacando las siguientes áreas:

## Hígado

Las novedades aparecen el dominio funcional de los métodos de imagen:

- 1) **Ultrasonido:** Productos de contraste ecorealizadores. La nueva generación de contrastes, aunada al empleo de programas con bajo índice mecánico, se reconoce ya como una técnica útil para el diagnóstico deferencial de lesiones focales, principalmente: Hepatocarcinoma (HCA), de metástasis, hemangioma y otras lesiones incidentales. Además, para el estudio de hipertensión portal, malformaciones vasculares y como guía para la toma de biopsia de pequeñas lesiones hipervasculares.<sup>1,2</sup>

Se reafirman los criterios de Barcelona que sustentan el diagnóstico de HCA sin biopsia cuando una lesión < de 1 cm de diámetro tiene carácter hipervascular en dos métodos de imagen con contraste (US, CT y/o RM), o cuando siendo > de 2cm, tiene carácter hipervascular en uno de ellos.<sup>3</sup>

- 2) **Difusión:** Ha sido la novedad más relevante del 2007. Poco utilizada hasta ahora en

el abdomen, toma su impulso en la clínica gracias a la evolución de los equipos de imagen. Presentada en octubre en el Congreso Francés de Radiología y ahora por un grupo japonés,<sup>4</sup> a quienes su trabajo póster valió un “*Magna Cum Laude*” en el Congreso de la RSNA, lo cual denota el interés que suscitó en el jurado. La técnica fusiona las imágenes anatómicas de RM o CT con la imagen funcional de difusión proporcionando así una imagen anatómica sobrepuesta a una imagen funcional dando resultados parecidos a los de un PET-CT, pero sin radiación, sin contraste y sin dependencia de un ciclotrón, lo cual hace considerarla muy prometedora en el futuro.

- 3) **Evaluación de fibrosis, inflamación y esteatosis:** Varios trabajos científicos y trabajos poster electrónicos presentaron la utilidad de US, CT, RM para el diagnóstico de fibrosis.<sup>5</sup> Uno de ellos concluyó que la elastografía por resonancia magnética proporciona mejores resultados que el *FibroScan*, técnica de US hasta hoy ampliamente utilizada en hepatología en Europa.

El empleo de las técnicas de difusión y de elastografía por RM han mostrado buenos resultados para identificar inflamación en las hepatitis virales y en fibrosis. Aunque aún están limitadas por la sobreposición de resultados, aparecen como técnicas prometedoras que podrían reducir más biopsias en el futuro.<sup>6,7</sup>

## Colon

**CT colonografía virtual:** Tema que se debate desde hace diez años, y que se ha discutido varias veces en ECOS, fue nuevamente motivo de múltiples

trabajos en SFR, RSNA e ICR en los cuales sé que confirma la alta sensibilidad y eficacia de la técnica para el diagnóstico de cáncer del colon y de pólipos, así como su limitación en los pólipos planos, el interés de las técnicas de preparación reducida, así como las ventajas de la lectura de imágenes en 2D y 3D y la importancia de los sistemas CAD (*Computed Assisted Diagnosis*), que ahora se incorporan en forma rutinariamente en las estaciones de trabajo.<sup>8-14</sup>

La nota principal del 2008 ha sido la publicación conjunta de la *American Cancer Society*, hecha el 5 de marzo del 2008 en la que da a conocer las nuevas guías para la detección temprana del cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos establecida por consenso con: la *US Multi Society Task Force on Colorectal Cancer* y el *American College of Radiology* en la cual se admite, oficialmente, a la CT colonografía como un método de escrutinio del cáncer colorrectal.

## Bibliografía

1. Trancart F (Tours, Fr). Computer Aided Characterization of Focal Liver Lesions by Contrast Ultrasound Imaging. RSNA, SSA 09-07.
2. Bartolotta TV, Palermo IT. Role of contrast Enhanced Ultrasound in the Characterization of Incidentally Discovered Liver Lesions. RSNA SSA 09-03.
3. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
4. Sou H, Ichikawa T, Araki T *et al.* Virtual PET-MRI as novel oncologic imaging of the body: principles, techniques and applications. RSNA, LL-GI 5049.
5. Huwarth L, Spoux C, Vicaut E *et al.* Comparison of Magnetic Resonance Elastography and Ultrasound Elastography for the non Invasive assessment of liver fibrosis. RSNA, SSA.
6. Song B, Yang Y, Wu B *et al.* The correlation between MR diffusion weighted imaging and histologic activity of chronic viral hepatitis. RSNA, SSS 05-05.
7. Quayum A, Westphalen AC, Nerriman R *et al.* Apparent coefficient diffusion as an MR Biomarker of liver fibrosis in patients with early nonalcoholic liver disease: does adjustment for steatosis using opposed phased gradient echo imaging help? RSNA, SSA 05-01.
8. Fletcher JG, Engelby T, Fidler JL *et al.* Comparisson of tagging regimens at non-cathartic CT colonography. RSNA, SSG 09-04.
9. Kim SH, Lee JM, Park HS *et al.* Comparison of CAD performance between reduced bowel preparation with fecal tagging and full cathartic preparation. RSNA, SSG 06-03.
10. Lee A, Pickhardt PJ, Taylor AL *et al.* Primary 2D versus 3D polyp detection screening CT colonography. RSNA, SSK 10-05.
11. CT colonography. A clinical Overview. Pickhardt P. ICR June 2008, 107 A.
12. CT colonography. Protocols and interpretation. Pichardt P. June 2008, ICR 108 A.
13. CT colonography. Results. Laghi A. June 2008, ICR 109 A.
14. Levin B, Lieberman DA, McFarland, B, Smith R, Brooks D, Andrews RS, Dash Ch, Giardiello FM, Lick S, Levin THR, Pichardt P, Rex DK, Thorson AS, Winawer SJ, and for The American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group, The US Multi-Society Task Force, and the American College of Radiology Committee. Published On line before print March 5, 2008. <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/CA.2007.0018v1>

# The Use of Monoclonal Antibodies in the Treatment of Colorectal Cancer

J. Randolph Hecht, MD

Professor of Clinical Medicine, Director, UCLA GI Oncology Program

David Geffen

School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA

## Introduction

Colorectal cancer remains the second most common cause of cancer death in the United States and the Western world.<sup>1</sup> Despite advances in early detection, surgery, and adjuvant therapy, there will be 50,000 deaths this year in the United States. The treatment of advanced colorectal cancer has been revolutionized over the past 15 years with improved cytotoxic therapies such as infusional fluorouracil (5-FU), irinotecan, and oxaliplatin, but the median survival remains less than 2 years in large trials and 5-year survival uncommon.<sup>2-4</sup>

The initial promise of using so-called targeted therapy in cancer was that by only inhibiting the growth of abnormal cells, it would be more effective than standard chemotherapy with minimal additional toxicity. Unfortunately, outside of the use of imatinib (Gleevec) in chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors<sup>5,6</sup> and perhaps trastuzumab (Herceptin) in HER2/neu-positive breast cancer,<sup>7</sup> the reality has been much more limited—perhaps driven by the genetic heterogeneity seen in major malignancies and the overlap of targets with normal cells.

Over the past 2 decades, two classes of monoclonal antibodies have received the greatest amount of research activity and have eventually demonstrated the most anticancer activity in common solid tumors: antibodies against the epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways.

## The EGFR and colorectal cancer

The EGFR is a receptor tyrosine kinase found in a wide variety of normal cells. It is part of a family of related receptors comprised of EGFR, HER2, HER3, and HER4. With activation by any number of ligands including EGF, TGF $\alpha$ , HB-EGF, betacellulin,

epiregulin, and amphiregulin, EGFR undergoes homodimerization or heterodimerization with other family members and autophosphorylation and downstream activation of multiple signaling pathways, including the RAS/RAF/MEK/MAPK, PI3K/PTEN/AKT, and JAK/STAT pathways.<sup>8</sup> Stimulation of the EGFR can lead to abnormal cellular behavior such as growth, migration, resistance to apoptosis, and differentiation.<sup>9</sup>

Initial preclinical studies showed that inhibition of EGFR with antibodies such as M225 resulted in the regression of tumors and that these effects were synergistic with cytotoxic agents.<sup>10</sup> In addition, EGFR expression using immunohistochemical methods was found on many tumor types and was felt to be frequently “overexpressed” though there was no standard for this claim. This combination of results led to great optimism for the use of inhibitors of EGFR as anticancer therapies.

Studies using this class of agents in humans, however, had much more modest results. Though tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer was seen consistently in phase I studies, only about 10% of subjects had documented responses in phase II studies with either the chimeric IgG1 antibody cetuximab (Erbix) or the fully human IgG2 antibody panitumumab (Vectibix).<sup>11-13</sup> Similar results, as well as improved progression-free and overall survival, were also seen in randomized trials of single-agent anti-EGFR antibodies compared to best supportive care, though most patients progressed.<sup>14,15</sup> Combinations with chemotherapy increased the response rates, but once again, only a minority of patients derived clinical benefit.<sup>12,16</sup> Epidermal growth factor receptor inhibitors had fairly consistent toxicities, with nearly universal cutaneous toxicity and increased gastrointestinal toxicities when added to cytotoxic

chemotherapy. While the response to anti-EGFR antibodies has been consistent, small molecule inhibitors of EGFR have not shown any significant activity in colorectal cancer.

Only a minority of patients appear to benefit from treatment with antibodies to the epidermal growth factor receptor, while all are exposed to potential toxicity. Methods of identifying such patients have received a great deal of attention lately. The use of EGFR staining to predict outcome is not useful, as there are anecdotal reports of responses to cetuximab in patients without EGFR staining.<sup>17</sup> Hecht reported the results of a prospective study of single-agent panitumumab in the salvage setting and found no difference in response rate among patients with <sup>3</sup> 10%, 1% to 9%, or no detectable EGFR staining.<sup>18</sup>

While EGFR testing is of little value, molecular markers of response may be clinically useful. Mutated *K-ras* in the tumor has been correlated with likelihood of response to cetuximab.<sup>19</sup> In an analysis of the randomized registrational trial of panitumumab, Amado showed that virtually all the clinical benefit with treatment was in patients with wild-type *K-ras* in their tumor.<sup>20</sup> Preliminary results presented in June 2008 at ASCO from a reanalysis of the first-line randomized phase II OPUS trial by Bokemeyer of FOLFOX with or without cetuximab and a reanalysis of the first-line randomized phase III CRYSTAL trial by van Cutsem of FOLFIRI with or without cetuximab in first-line colorectal cancer showed all the benefits were in the wild-type patients and, in fact, those with mutant tumors did worse with cetuximab treatment. Finally, levels of ligands of the EGFR receptor, particularly amphiregulin and epiregulin, may play a role in determining sensitivity to this class of agents.<sup>21</sup>

## VEGF and colorectal cancer

At the same time that anti-EGFR therapy was being studied, inhibitors of the VEGF pathway were also being developed—primarily the antibody bevacizumab (Avastin), but also small-molecule tyrosine kinase inhibitors. Angiogenesis, a critical step in the progression of metastatic cancers, is a complex process involving multiple pathways of which the VEGF pathway appears to be particularly crucial.<sup>22</sup> The VEGF family contains multiple members; VEGF-A may be the most important of these.<sup>23</sup> There are at least three VEGF receptor

tyrosine kinases as well as coreceptors such as neuropilins found on endothelial and tumor cells that, when stimulated, lead to downstream signaling via multiple signal transduction pathways. Increased expression of the receptors and ligands is associated with worse outcome in colorectal cancer patients.<sup>19,20</sup> *In vitro* preclinical studies showed inhibition of the growth of xenografts after treatment with anti-VEGF antibodies.<sup>26</sup>

The humanized IgG1 anti-VEGF-A antibody bevacizumab has been tested in a large number of trials in multiple tumor types. One of the first clinical trials was a randomized phase II study led by Kabbinavar et al that demonstrated that the combination of 5 mg/kg bevacizumab with the then-standard bolus 5-FU had improved response rate and progression-free survival compared to 5-FU alone.<sup>27</sup> These promising results lead to a large randomized phase III study (AV2107) that showed improved response rate, progression-free survival, and overall survival with the addition of bevacizumab to the then-standard IFL (irinotecan/5-FU/leucovorin) chemotherapy.<sup>28</sup> The E3200 trial, another large randomized trial that investigated patients in the second-line setting, found improvements in all major measures of efficacy with the addition of bevacizumab to FOLFOX (oxaliplatin/5-FU/leucovorin) chemotherapy.<sup>29</sup>

Overall, the addition of bevacizumab to chemotherapy led to little additional toxicity. The main side effects were easily treated hypertension and proteinuria and rare catastrophic toxicities such as bowel perforation and arterial thrombotic events such as myocardial infarction and stroke.

These results lead to the widespread adoption of FOLFOX and bevacizumab as the standard first-line therapy in the United States for metastatic colorectal cancer despite the lack of a randomized trial for this combination in this indication. Such a trial, the Roche NO16966 trial, was recently performed. Surprisingly, it showed no increase in response rate and a modest improvement in progression-free survival with the addition of bevacizumab to a fluoropyrimidine and oxaliplatin.<sup>30</sup> Furthermore, there was no significant increase in overall survival, with a somewhat disappointing median of 21.3 months.

While bevacizumab has been shown to improve efficacy in colorectal, breast, and lung cancers, small-molecule inhibitors of the VEGF receptors such as sunitinib (Sutent) and sorafenib (Nexavar)

have mostly shown activity in renal cell and hepatocellular cancers.<sup>31,32</sup> There have been a number of trials with VEGFR small-molecule tyrosine kinase inhibitors in colorectal cancer—perhaps the best studied being vatalanib, also known as PTK/ZK. Two large randomized trials known as the CONFIRM trials showed modest improvement in progression-free survival and no significant difference in overall survival with the combination of FOLFOX and vatalanib in the first and second-line metastatic settings.<sup>33,34</sup> One of the most interesting findings was that the largest benefit seen with vatalanib treatment was in patients with high serum lactate dehydrogenase, a marker of anaerobic metabolism. Trials with other small-molecule VEGF receptor inhibitors are underway, including a randomized study comparing FOLFOX/bevacizumab and FOLFOX/sunitinib.<sup>35</sup>

## Conclusion

Clearly antibodies to the EGFR and VEGF have improved patient outcome in patients with metastatic colorectal cancer. Ongoing research will help clarify which patients should be treated as well as extending their use into other indications such as the adjuvant setting. Monoclonal antibodies to other growth factors and receptors such as IGFR-1, c-Met and HGF are in various stages of development. The role of monoclonal antibodies will remain critical in the treatment of colorectal cancer for the foreseeable future.

## References

- Jemal A, Siegel R, Ward E *et al*. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C *et al*. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000;343(13):905-914.
- 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):1041-1017.
- De Gramont A, Figer A, Seymour M *et al*. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-2947.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ *et al*. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-1017.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD *et al*. Phase III randomized, Intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626-632.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-792.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews. Mol Cell Biol* 2001;2(2):127-137.
- Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: From mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 2001;19(18 suppl):32S-40S.
- Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K *et al*. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995;1(11):1311-1318.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ *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(7):1201-1208.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al*. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-345.
- Hecht JR, Patnaik A, Berlin J *et al*. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007;110(5):980-988.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S *et al*. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-1664.
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS *et al*. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-2048.
- Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S *et al*. Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6(6):427-432.
- Chung KY, Shia J, Kemeny NE *et al*. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1803-1810.
- Hecht JR, Mitchell EP, Baranda J *et al*. Panitumumab (pmab) efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with low or undetectable levels of epidermal growth factor receptor (EGFR): Final efficacy and KRAS analyses (abstract 343). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2008.
- Lièvre A, Bachet JB, Boige V *et al*. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26(3):374-379.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M *et al*. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-1634.
- Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ *et al*. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3230-3237.
- Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4368-4380.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1011-1027.
- Ellis LM, Takahashi Y, Liu W *et al*. Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: Biology and therapeutic implications. *Oncologist* 2000;5(suppl 1):11-15.
- Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y *et al*. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997;132(5):541-546.
- Warren RS, Yuan H, Matli MR *et al*. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest* 1995;95(4):1789-1797.
- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M *et al*. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3697-3705.
- 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.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ *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* 2007;25(12):1539-1544.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E *et al*. 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(12):2013-2019.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al*. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124.
- Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2008;112(2):250-259.
- Hecht JR, Trarbach T, Jaeger E *et al*. Final overall survival (OS) results of CONFIRM 1 (CF1), a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in patients with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC) receiving first line chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2007;5(suppl):237.
- Kohne C, Bajetta E, Lin E *et al*. Final results of confirm 2: a multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients (pts) with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/Zk 222584 (PTK/ZK) or placebo. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1;25(18S):4033.
- ClinicalTrials.gov: A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00609622>. Accessed April, 27, 2008.