

NZW Süd 2005

Abstract

Bevacizumab und Cetuximab: Stellenwert bei kolorektalen Karzinomen

Günther J. Wiedemann, Ravensburg

Die Integration einer gezielteren Tumortherapie auf molekularer Ebene (Targeted Therapy) in den klinischen Alltag der Behandlung kolorektaler Karzinome steht zur Zeit im Mittelpunkt des Interesses und war einer der Schwerpunkte des ASCO 2005.

Entscheidend wird es sein, den Stellenwert neuer Substanzen wie Bevacizumab und Cetuximab im Rahmen bestehender Therapiekonzepte richtig einzuschätzen und die Therapie für die Allgemeinheit bezahlbar zu halten.

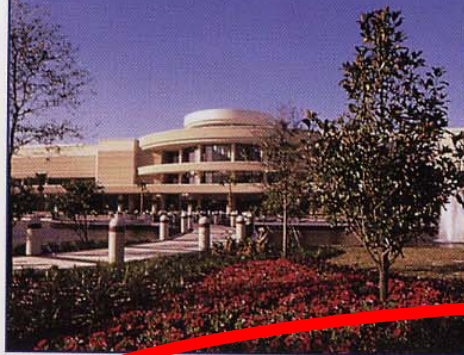
Bereits vor Einführung der Targeted Therapy wurden die Heilungsraten kolorektaler Karzinome vor allem durch die Optimierung der Chirurgie nahezu verdoppelt (im Jahr 1970: 27 % Heilungen; 1988: 50%). Chemotherapie und Targeted Therapy spielen zur Zeit vor allem in der Palliation eine Rolle.

Der therapeutische Gewinn durch Targeted Therapies ist zwar für einige Patienten unbestritten, im Allgemeinen aber im Vergleich zu etablierten Methoden eher gering. Oft ist durch die Modifikation herkömmlicher Therapieregime wie adäquate Behandlung der Komorbidität oder Berücksichtigung pharmakologischer Besonderheiten (Tagesrhythmen, kontinuierliche Infusion statt Bolus bei 5-FU) für den Patienten mehr zu erreichen.

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab ist zur Zeit ausschließlich in der Kombination mit Zytostatika zur First line-Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome zugelassen. Eine Kombination z.B. mit FOLFIRI verlängert das mediane Überleben im Vergleich zu FOLFIRI alleine von knapp 16 auf gut 20 Monate (Hurwitz et al., 2004).

Der EGFR-Blocker Cetuximab ist zugelassen zur Second line-Therapie nach erfolgloser Irinotecan haltiger Chemotherapie bei metastasierten kolorektalen Karzinomen. Der Tumor muss obligat EGFR exprimieren. Die EGFR-Expression im Primärtumor bedeutet jedoch nicht zwangsläufig eine EGFR-Expression in den Metastasen. Wenn Therapieerfolge eintreten, geschieht dies schnell und in der Regel in Kombination mit Hautreaktionen (Akne).

Vor dem Einsatz von Bevacizumab und Cetuximab sind zunächst kostengünstigere und häufiger wirksame Therapieoptionen wie Mitomycin C kombiniert mit 5-FU und Folinsäure zu erwägen (Ross et al., 1999).



ASCO

Daily News

June 2005 • Wrap-Up Edition

Targeted Therapy and Practice-Changing Findings Are Highlights of 2005 ASCO Annual Meeting

Targeted therapy is finally achieving its promised goal," said Bruce Roth, MD, in summing up the key science presented at of abstracts with practice-changing results in the common cancers. "Oncologists will go home and treat patients differently because of what



Bevacizumab (Avastin®)

Cetuximab (Erbix®)

Stellenwert bei kolorektalen Karzinomen

Günther J. Wiedemann, Ravensburg

Operation, Strahlentherapie,
5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin,
Irinotecan, Mitomycin C



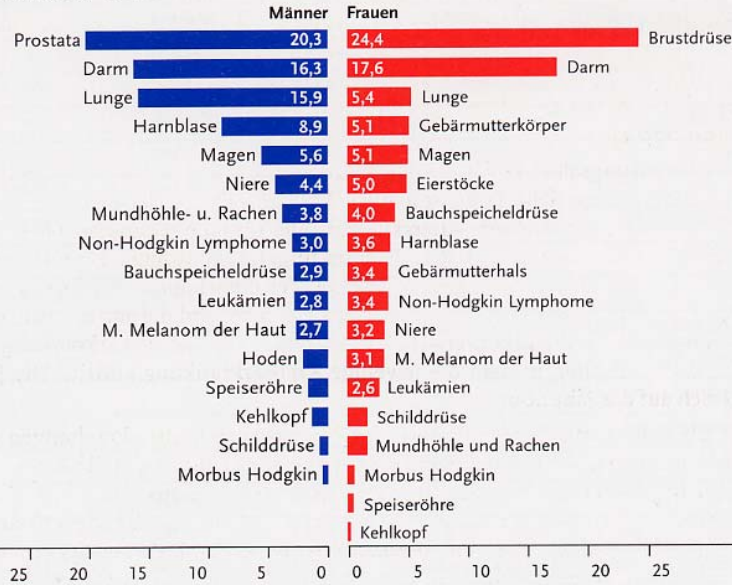
Bevacizumab
Cetuximab

Prozentualer Anteil der Krebsformen in Deutschland

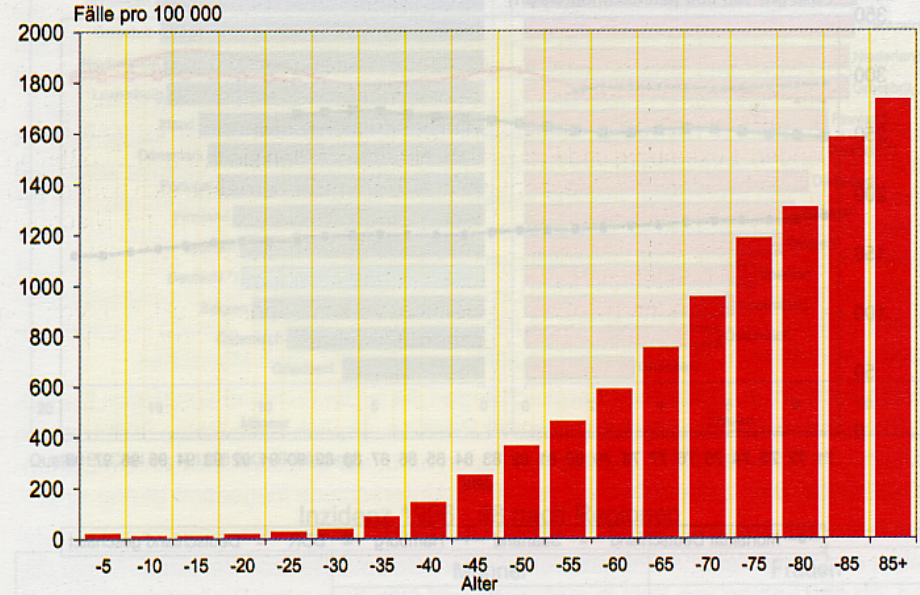
Neuerkrankungen nach Alter 1989 bis 1998 im Saarland

Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000

Männer n=200.018, Frauen n=194.662

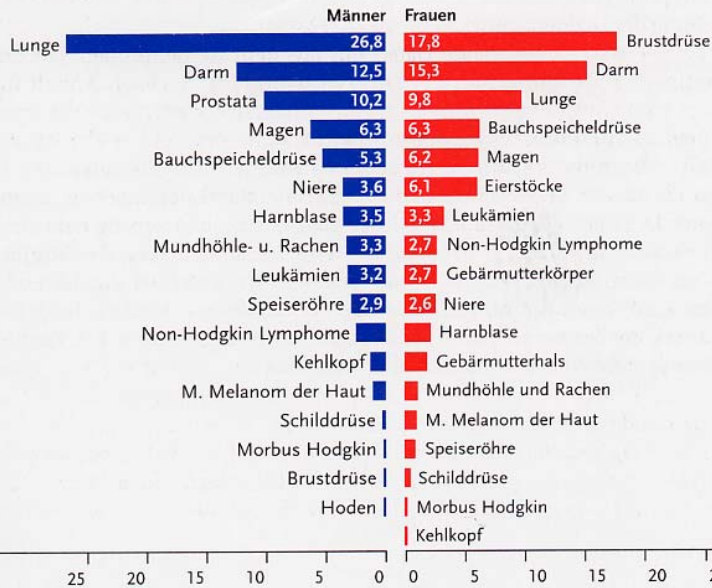


Frauen

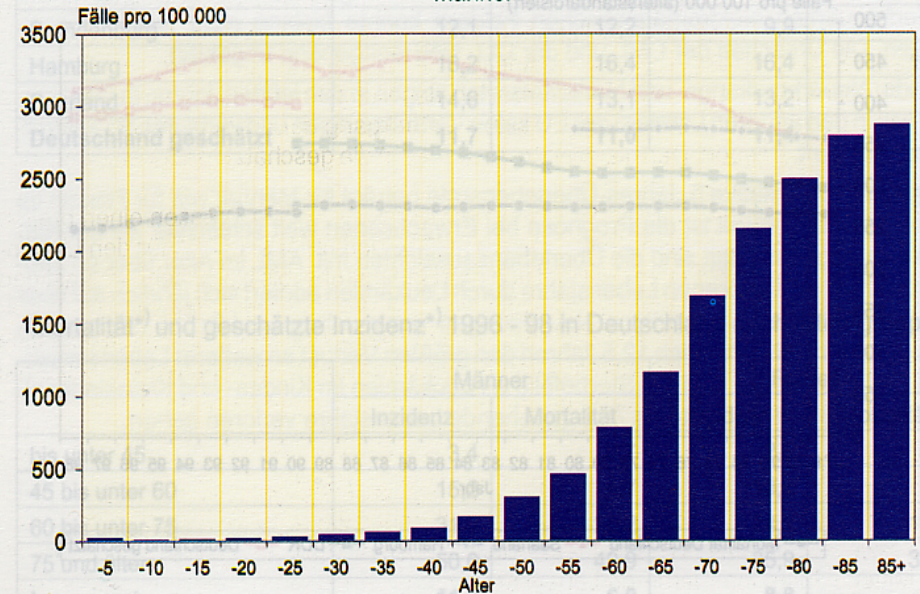


Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2000

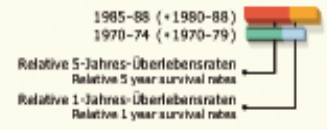
Männer n=108.835, Frauen n=100.349



Männer



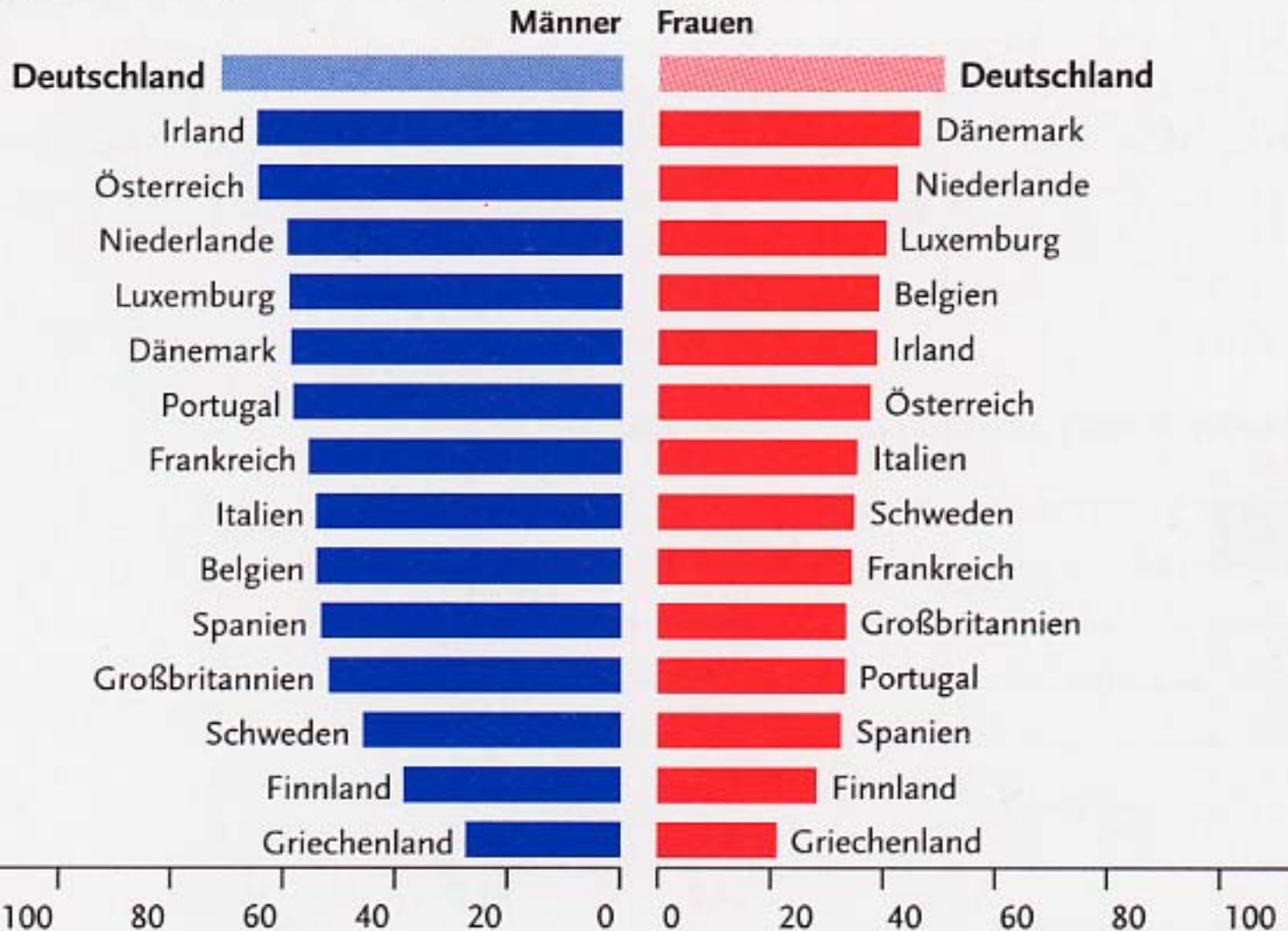
Lokalisation Site	ICD	Diagnosezeitraum / Year of diagnosis								Lokalisation Site	ICD	Relative 1-Jahres und 5-Jahres-Überlebensraten, Saarland		Männer Male
		1970-74 (* 1970-79)		1975-79		1980-84 (* 1980-88)		1985-88				Relative 1 year and 5 year survival rates, Saarland		
		geheilt % cured %	$\frac{U}{N}$	geheilt % cured %	$\frac{U}{N}$	geheilt % cured %	$\frac{U}{N}$	geheilt % cured %	$\frac{U}{N}$					
Krebs gesamt All malignant neoplasms	140-208 (excl.173)	25	0,2	33	0,1	36	0,1	37	0,3	Lippe Lip	140			
Verdauungsorgane Digestive organs	150-159	20	0,4	28	0,5	30	0,5	31	0,5	Hoden Testis	186			
Magen Stomach	151	18	0,3	20	0,4	24	0,4	26	0,8	Harnblase Urinary bladder	188			
Darm Intestine	152-154, 159	29	1,4	42	0,7	43	0,8	45	1,3	Hodgkin-Lymphome Hodgkin's disease	201			
Dickdarm Colon	153	27	1,5	45	0,7	46	0,9	50	1,2	Kehlkopf Larynx	161			
Mastdarm Rectum	154	32	1,2	40	0,7	39	1,1	40	1,9	Prostata Prostate	185			
Atmungsorgane Respiratory system	160-165	14	0,2	14	0,1	15	0,2	16	0,3	Malignes Melanom der Haut Malignant melanoma of skin	172			
Lunge Lung	162	7	0,1	8	0,1	9	0,1	9	0,2	Bindegew., sonst. Weichteile Connective and other soft tissue	171			
Malignes Melanom Malignant melanoma	172	38	0,8	57	1,5	68	1,9	69	1,1	Schilddrüse Thyroid	193			
Prostata Prostate	185	56	3,7			63	3,8			Knochen Bone	170			
Hoden Testis	186	64	0,6	72	0,6	76	0,4	92	0,3	Non-Hodgkin-Lymphome Non-Hodgkin's lymphomas	200, 202			
Harnblase Urinary bladder	188	42	0,3	67	0,5	68	0,8	77	1,8	Dickdarm Colon	153			
Niere Kidney	189	39	0,4	41	2,4	50	1,3	46	1,2	Speicheldrüsen Salivary glands	142			
Krebs gesamt All malignant neoplasms	140-208 (excl. 173)	44	0,6	45	0,5	46	0,3	49	0,3	Niere Kidney	189			
Verdauungsorgane Digestive organs	150-159	21	0,3	29	0,3	31	0,4	37	0,4	Lymphome und Leukämien Lymphomas and leukemias	200-208			
Magen Stomach	151	12	0,4	21	0,4	22	0,3	29	0,5	Darm Intestine	152-154, 159			
Darm Intestine	152-154, 159	33	0,6	39	0,6	41	0,8	49	0,9	Mundhöhle Tongue and mouth	141, 143-145			
Dickdarm Colon	153	32	0,5	40	0,7	43	0,9	54	1,2	Mastdarm Rectum	154			
Mastdarm Rectum	154	36	0,7	38	1,0	40	0,6	39	2,0	Mundhöhle und Rachen Oral cavity and pharynx	140-149			
Atmungsorgane Respiratory system	160-165	20	0,3	13	0,3	16	0,2	20	0,4	Leukämien Leukemias	204-208			
Lunge Lung	162	12	0,3	10	0,2	11	0,2	16	0,6	Krebs gesamt All malignant neoplasms (excl. 173)	140-208			
Malignes Melanom Malignant melanoma	172	55	0,9	67	0,8	80	0,8	80	1,1	Verdauungsorgane Digestive organs	150-159			
Brust Female breast	174	56	0,8	58	0,7	53	1,4	58	8,2	Nervensystem Nervous system	191, 192			
Gebärmutterkörper Uterine corpus	179, 182	76	0,4	74	0,6	73	0,6	70	0,6	Rachen Pharynx	146-149			
Gebärmutterhals Uterine cervix	180	68	0,2	64	0,4	57	0,7	61	1,8	Magen Stomach	151			
Ovarien Ovary	183	28	0,3	26	0,6	30	0,3	33	1,9	Atmungsorgane Respiratory system	160-165			
Harnblase Urinary bladder	188	24	0,7	65	0,6	70	0,5	63	0,5	Gallenblase Gallbladder	156			
Niere Kidney	189	31	3,2	29	1,9	42	4,8	53	1,9	Ungenau bez. Lokalisationen Other and unspecified sites	195-199			
										Lunge Lung	162			
										Speiseröhre Esophagus	150			
										Bauchspeicheldrüse Pancreas	157			



Altersstandardisierte Erkrankungshäufigkeit in der Europäischen Union 1998

Erkrankungen pro 100.000

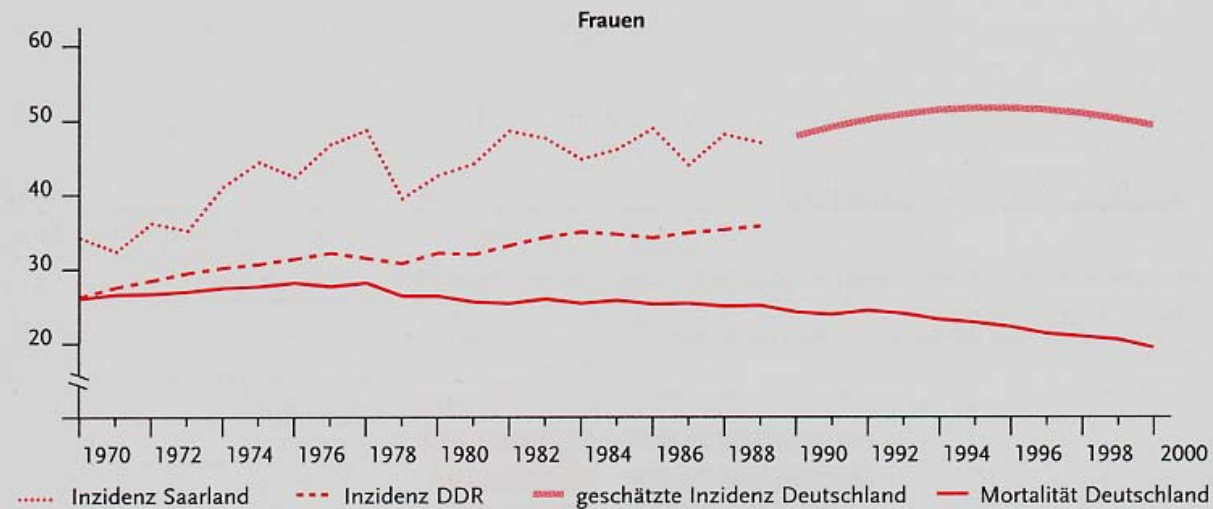
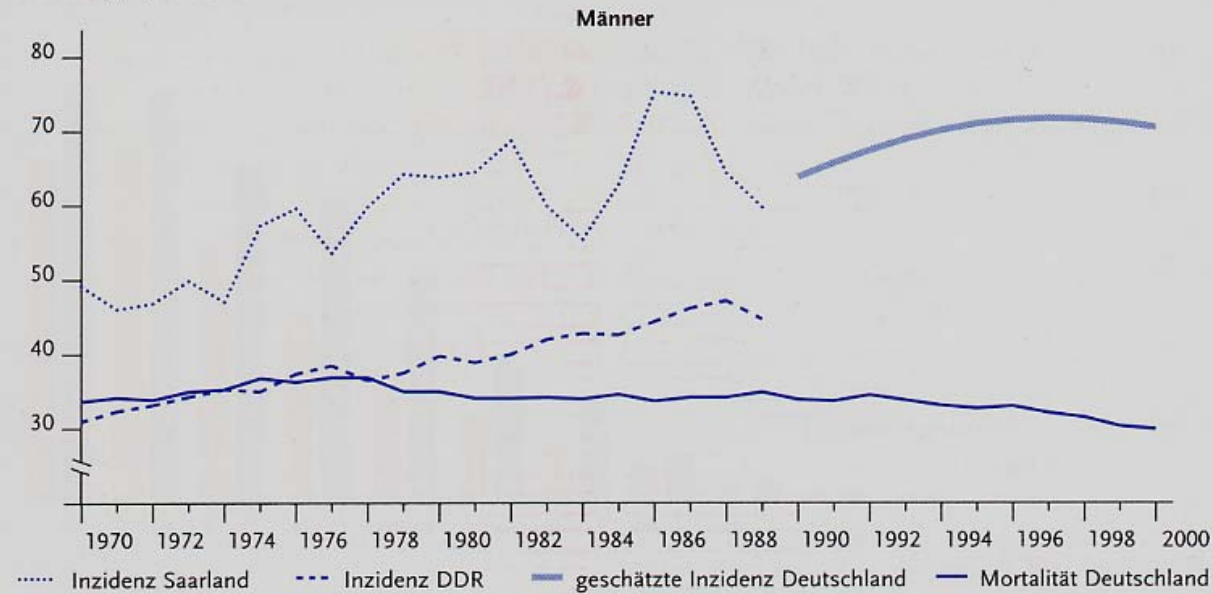
Quelle: EUCAN 98, RKI-Schätzung für Deutschland 1998



Darm

Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1970–2000

Erkrankungen pro 100.000



Einfluss der chirurgischen Qualität - Rektumkarzinom

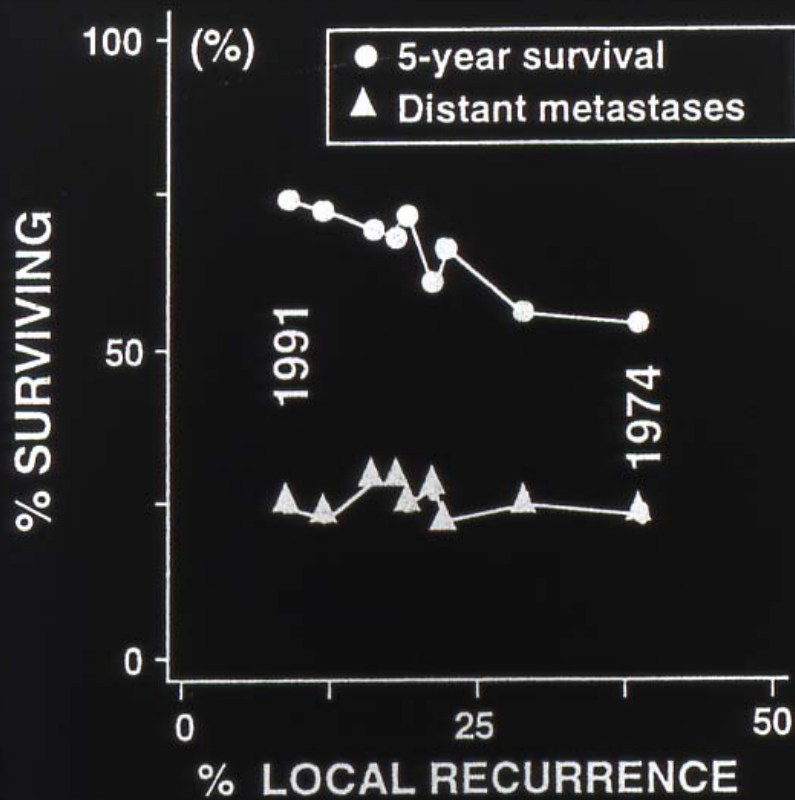
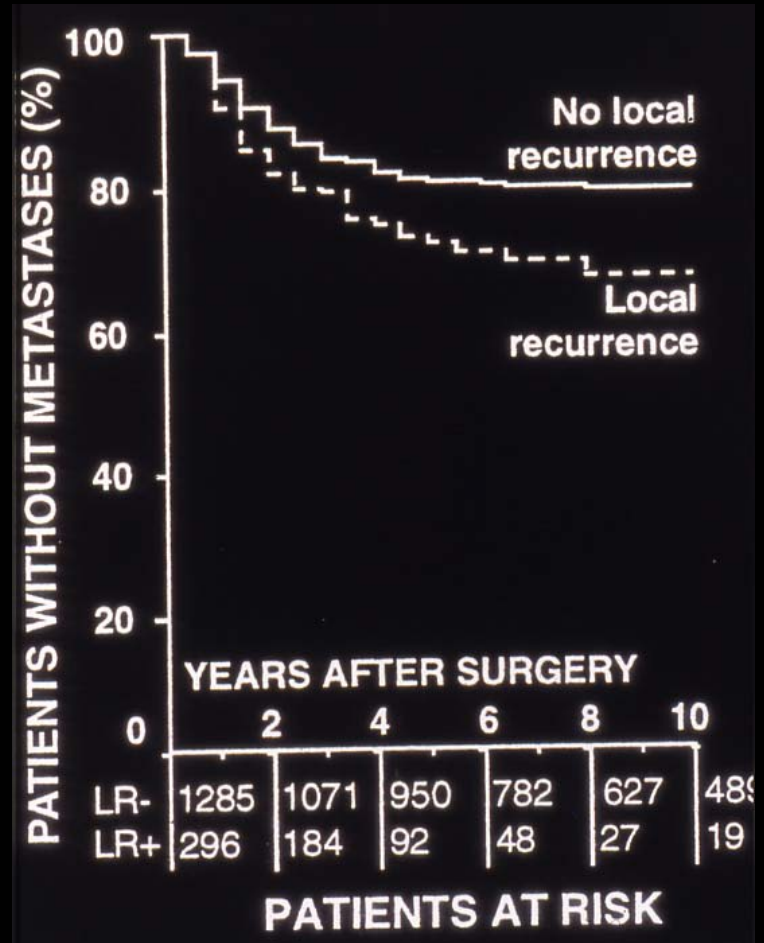


Fig 1. Observed survival and incidence of distant metastases, in relation to local recurrence (nine 2-year cohorts, 1974 to 1991).



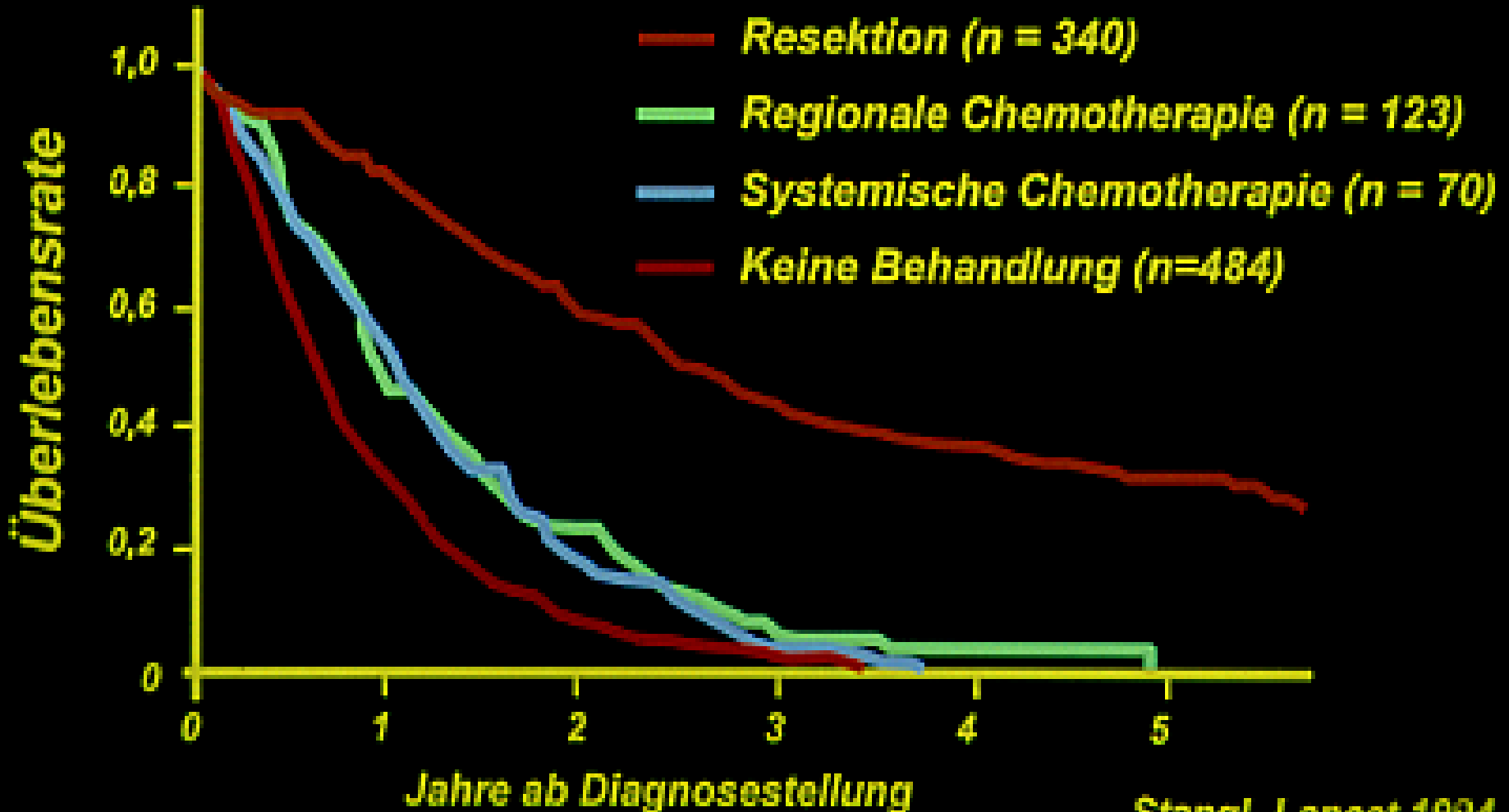
Rectal Adjuvant Study 5-FU via Bolus vs. Continuous Infusion

	Bolus 5-FU	Continuous infusion 5-FU	<i>p</i>
3-y DFS	56%	67%	0.01
3-y survival	68%	76%	0.02
Local recurrence	11%	8%	NS

O'Connell M et al. *N Engl J Med.* 1994;331:502-507.

Lebermetastasen

- Überlebensraten -



Liver Resection in the Older Patient

	< 70 yo <i>n</i> = 449	> 70 yo <i>n</i> = 128
Complication rate	40%	42%
Mortality rate	4%	4%
Median survival	44 mo.	40 mo.
1-y survival	88%	85%
5-y survival	39%	35%

Fong Y et al. *Ann Surg.* 1995;222:426–434.



a



b



Meta - Analysis

Survival

Chemotherapy

vs.

Best supportive care

for metastatic colorectal cancer

Hine

Rougier

NGTATG

Scheithauer

Hafstrom

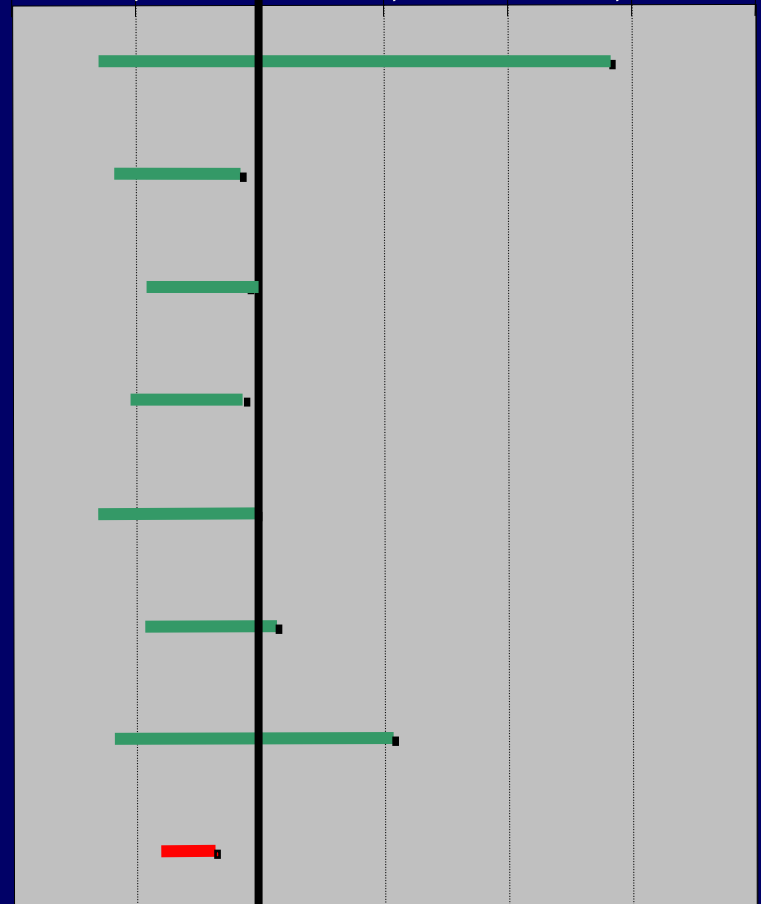
Allen-Mersh

Glimelius

Pooled

Risk Ratio

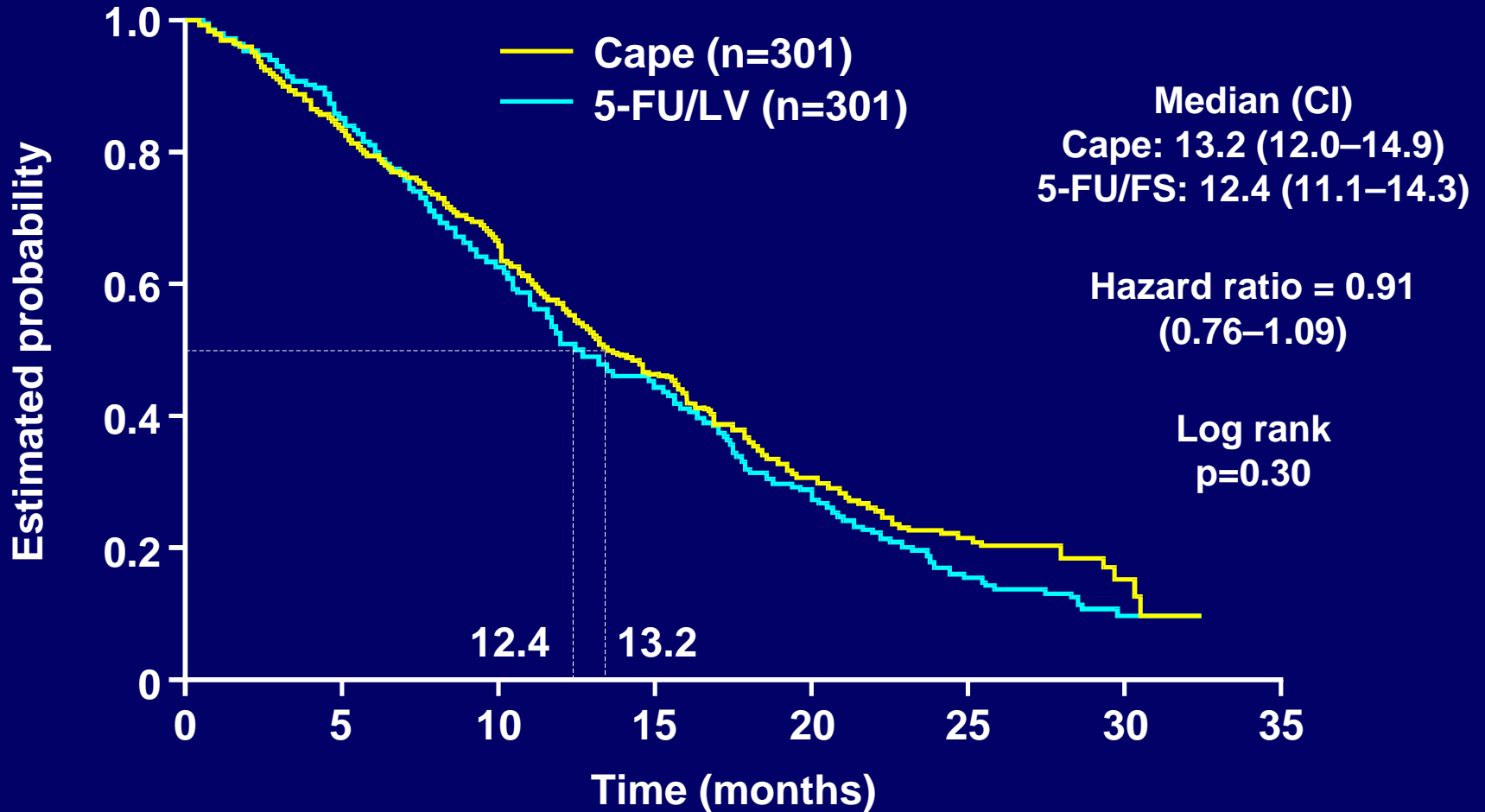
0 0,5 1 1,5 2 2,5 3



Favours chemotherapy

Favours Control

Overall survival: Capecitabine versus Mayo



Capecitabine vs. 5-FU + LV

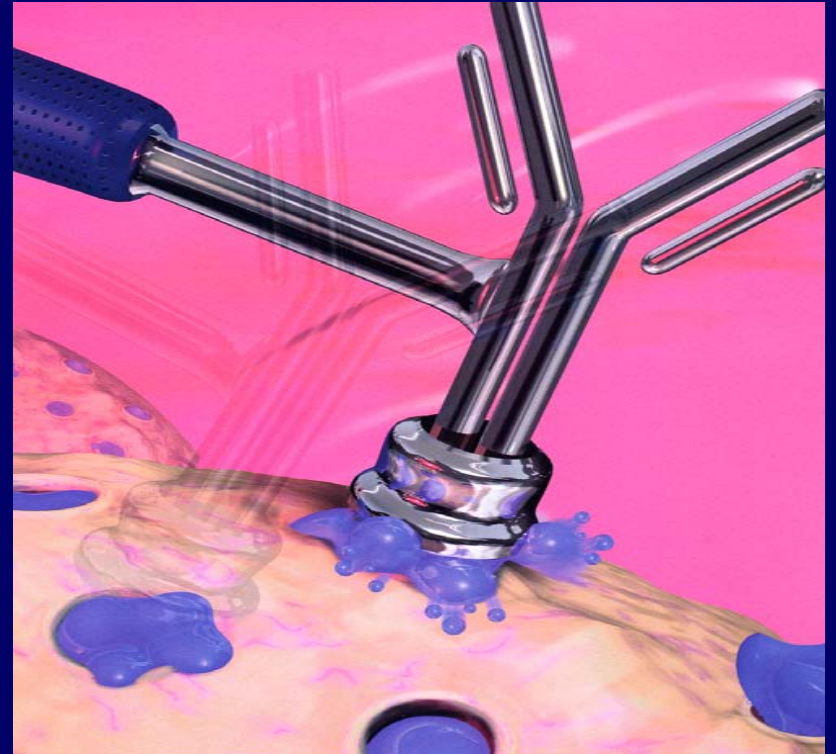
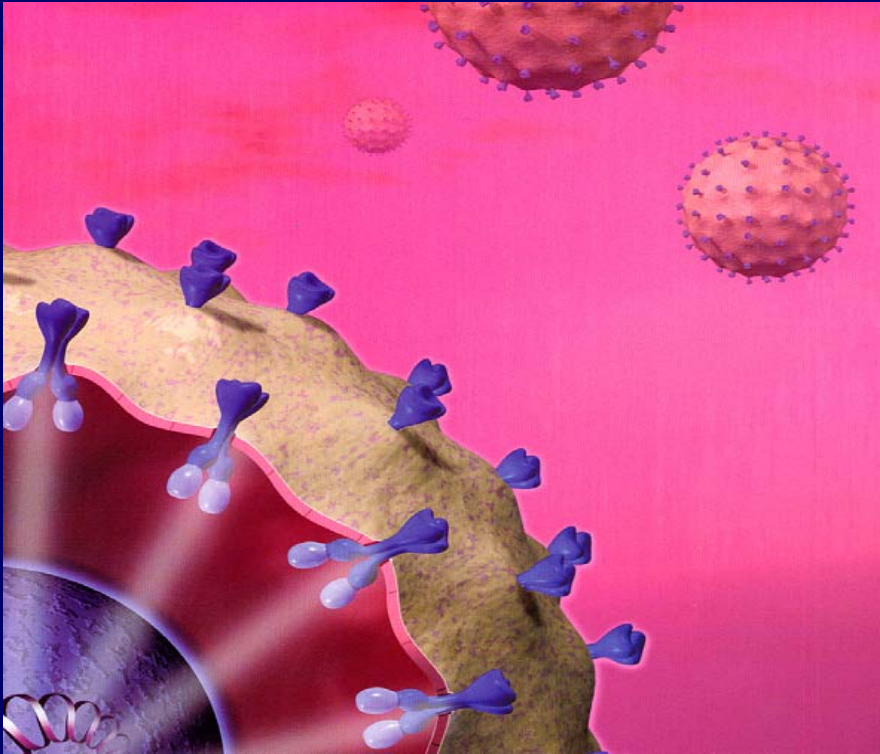
	Capecitabine (n = 603)	5-FU + LV (n = 604)
*PR + **CR	26%	17%
***TTP	4.2 mo.	3.5 mo.
Overall survival	12.9 mo.	12.8 mo.
Hand/foot	18%	1%
Hospitalizations	0.5%	4%
Diarrhea	13%	12%
Bilirubin	18%	3%
Stomatitis	2%	15%

*PR = partial response

**CR = complete response

***TTP = time to progression

Bevacizumab (Avastin)



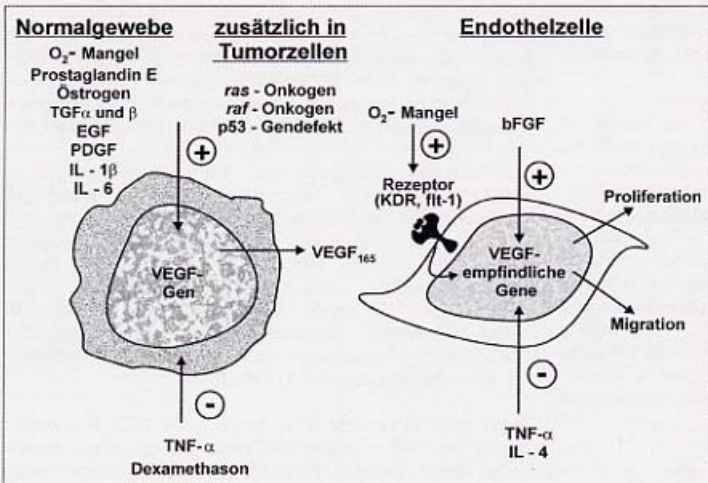
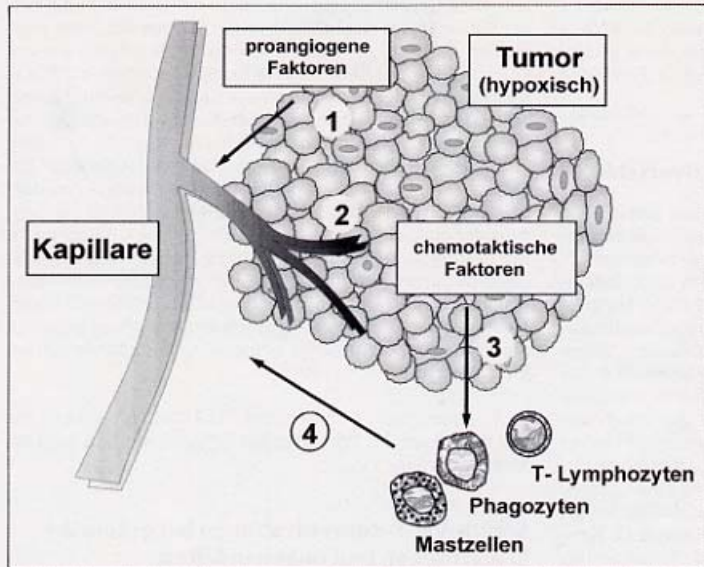
- First-line Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom, 5 mg/kg KG alle 14 Tage, nur in Kombination mit 5-FU/Folinsäure oder 5-FU/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI) bis zum Progress

Bevacizumab (Avastin)

Kontraindikationen

Warnhinweise

<u>Kontraindikationen</u>	<u>Warnhinweise</u>
Kinder / Jugendliche	Magen / Darmperforation
Schwangerschaft	Wundheilungsstörungen erst 28 Tage nach OP!
Überempfindlichkeit	Hypertonie
ZNS-Metastasen	Proteinurie
	Schlaganfälle / Infarkte
	Blutungsgefahr intest.
	Herzinsuffizienz



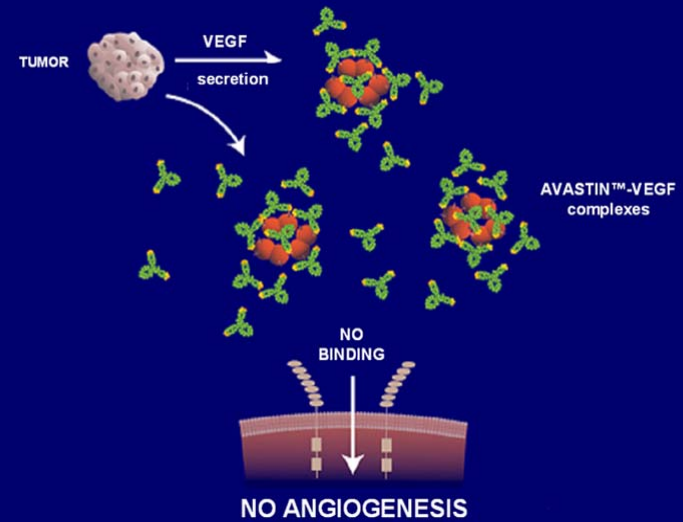
Übersichten

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF stimuliert die Angiogenese im Guten wie im Bösen

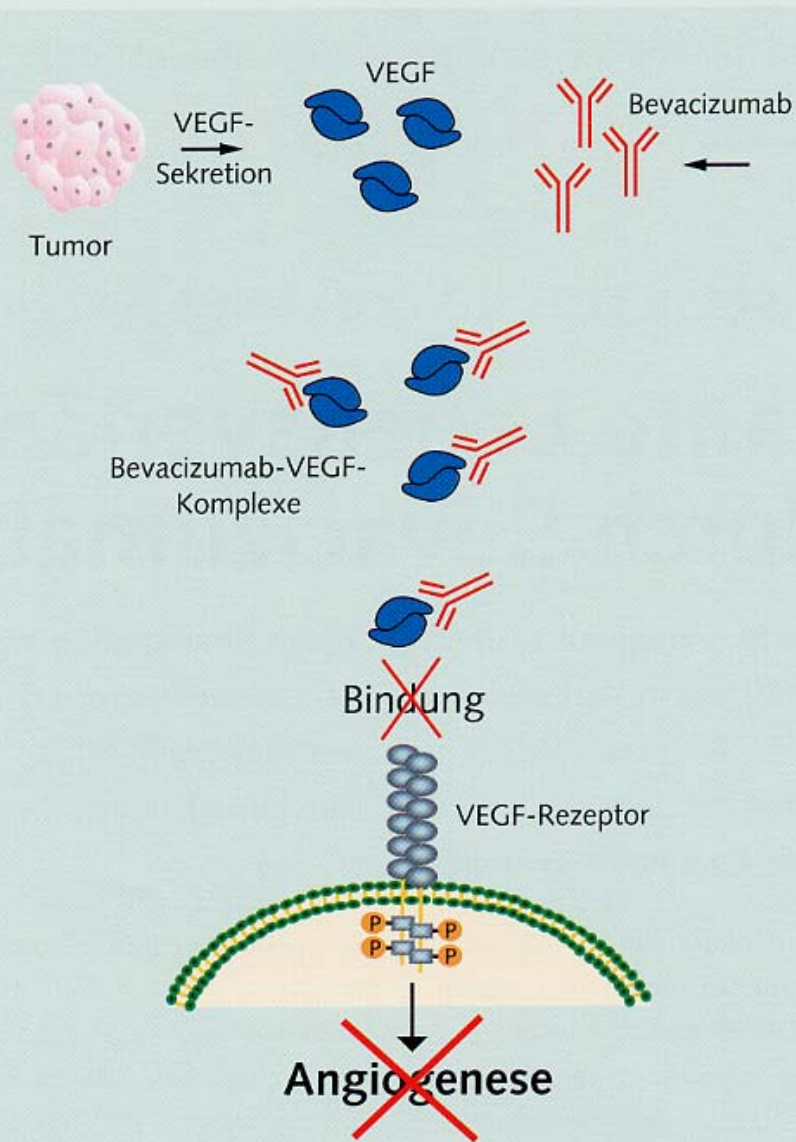
F. Heits, G. J. Wiedemann und W. Jelkmann

Medizinische Klinik I (Direktor: Prof. Dr. H. L. Fehm) und Institut für Physiologie (Direktor: Prof. Dr. W. Jelkmann), Medizinische Universität zu Lübeck

Bevacizumab blockiert Angiogenese



Prinzip der Angiogenese-Hemmung mit Bevacizumab

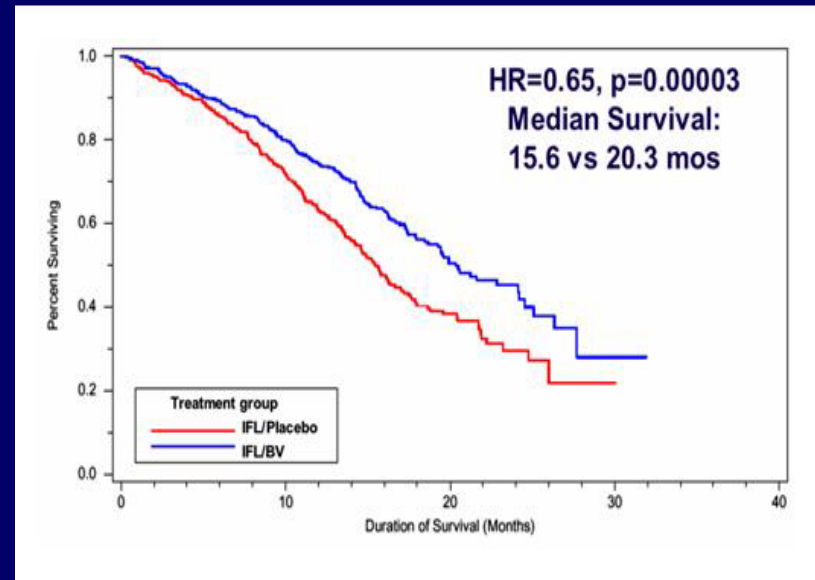
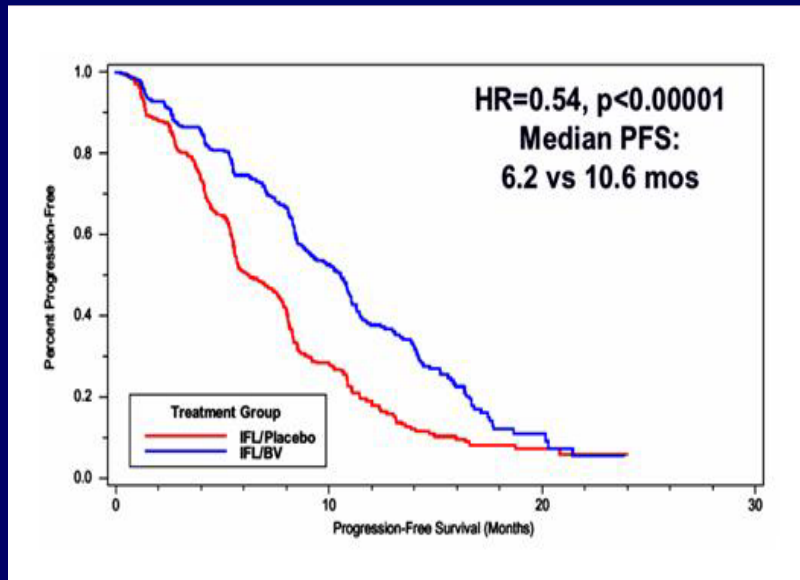


Auf der Basis der Bedeutung der Angiogenese für die Tumorprogression lag es nahe, die Gefäßneubildung mit entsprechenden Medikamenten zu hemmen und damit das Tumorstadium zu unterdrücken. Bei der Frage, was eine gute antiangiogene Substanz ausmacht, definierte Lenz die folgenden Parameter:

- Wirksamkeit gegen verschiedene Tumorentitäten
- Spezifität für Schlüsselemente der Angiogenese
- Hemmung von Wachstum und Überleben der kapillaren Endothelzellen
- Niedriges Risiko einer erworbenen Medikamentenresistenz
- Kombination mit Chemotherapie, ohne die Toxizität zu erhöhen.

Diese Anforderungen erfüllt Bevacizumab – ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper – in idealer Weise. Bevacizumab bindet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF im Blutstrom und bildet mit ihm einen Komplex. So wird verhindert, dass VEGF an seinen Rezeptor auf der Endothelzelle andocken und die Angiogenese stimulieren kann. Die Aktivierung der angiogenen Kaskade unterbleibt.

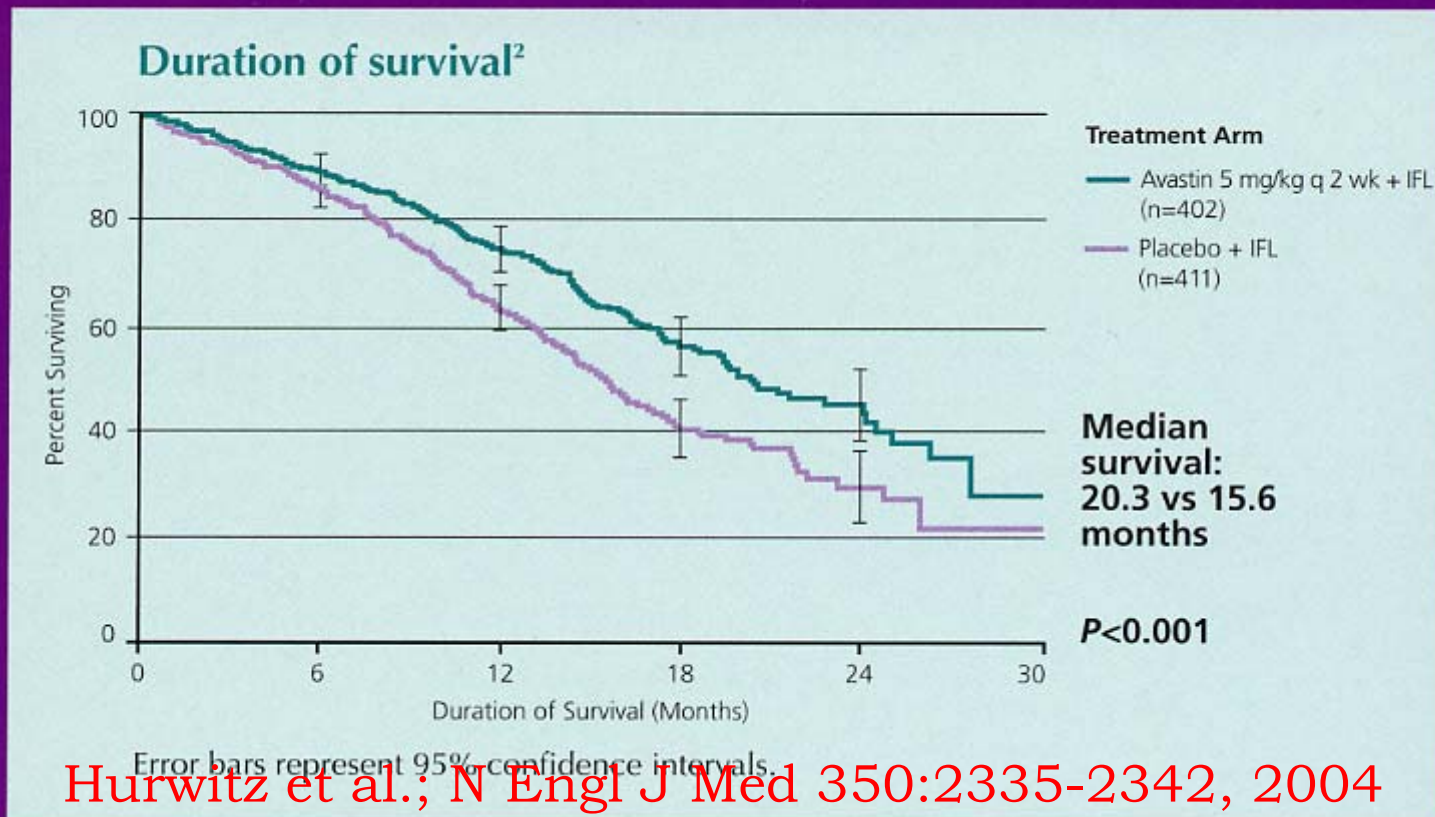
Irinotecan 5-FU/FA + Bevacizumab: Progression-Free Survival & Survival



FIRST-LINE EFFICACY WITH AVASTIN

The first anti-angiogenic therapy clinically proven to extend survival

In a randomized Phase III trial, 30% increase in median overall survival in combination with first-line IFL* vs IFL alone (N=813)²

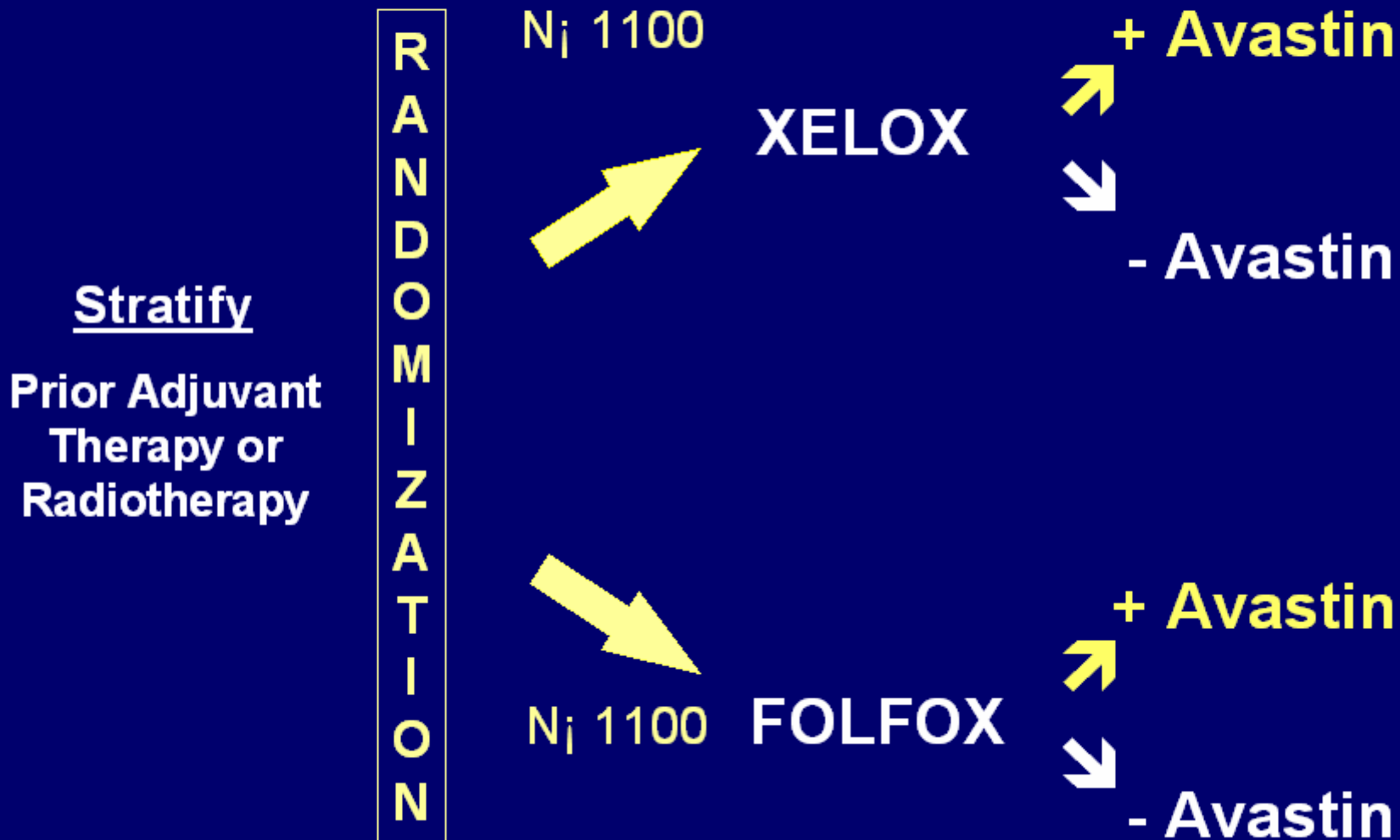


Ansprechrate und Remissionsdauer

		IFL/Placebo (n=412)	IFL/BV (n=403)
Overall	RR	34.7%	44.9%
	CR	2.2%	3.7%
	PR	32.5%	41.2%
Chi-square p-value			0.0029
Response Duration		7.1 mos	10.4 mos
Log-rank p-value			0.0014

Hurwitz et al.; N Engl J Med 350:2335-2342, 2004

Neue Studien S0303



Integrating Molecular Oncology Into Clinical Practice: Antiangiogenic Therapy

Lee M. Ellis, *Departments of Surgical Oncology and Cancer Biology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; and S. Gail Eckhardt, Department of Medical Oncology, University of Colorado Cancer Center, Denver, CO*

A Multitargeted, Metronomic, and Maximum-Tolerated Dose “Chemo-Switch” Regimen is Antiangiogenic, Producing Objective Responses and Survival Benefit in a Mouse Model of Cancer

Kristian Pietras and Douglas Hanahan

A B S T R A C T

Purpose

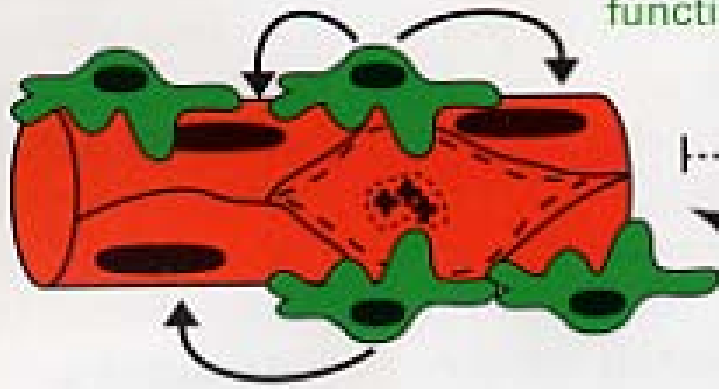
A transgenic mouse model has revealed parameters of the angiogenic switch during multi-step tumorigenesis of pancreatic islets, and demonstrated efficacy of antiangiogenic therapies. Pericytes have been revealed as functionally important for tumor neovasculature, using kinase inhibitors targeting their platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs). Additionally, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitors and metronomic chemotherapy show modest benefit against early- but not late-stage disease.

From the Department of Biochemistry and Biophysics, Diabetes and Comprehensive Cancer Centers, University of California San Francisco, San Francisco, CA.

Submitted July 16, 2004; accepted September 22, 2004.

Supported by grants from the National Cancer Institute and the William K. Bowes, Jr Foundation.

Pericytes provide survival functions to endothelial cells



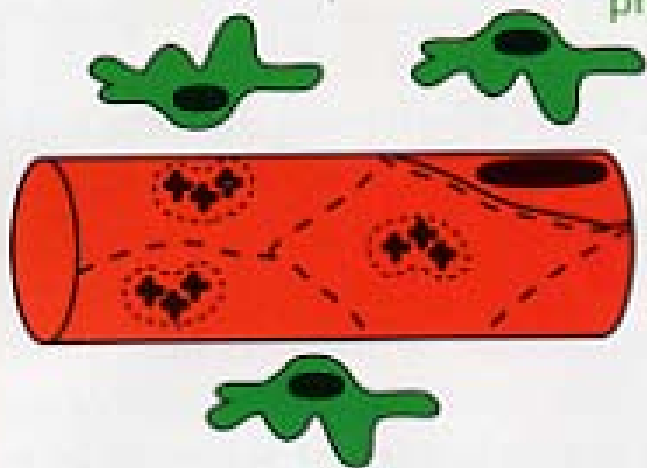
Endothelial cells are partially resistant to VEGFR inhibition

Endothelial cells are less sensitive to chemotherapy

Targeting pericytes,
eg, via PDGF receptors
(Imatinib, SU11248)



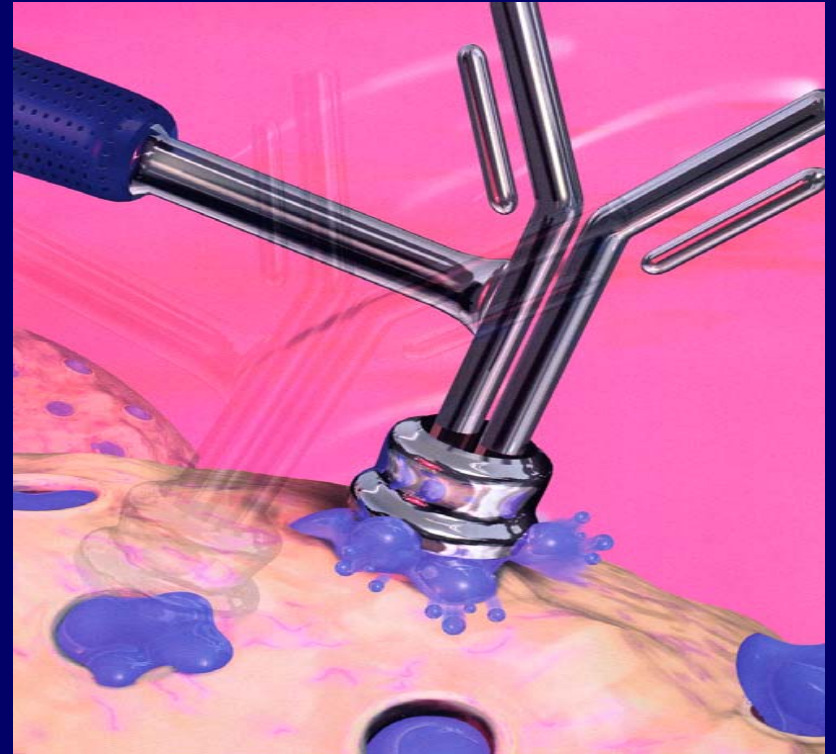
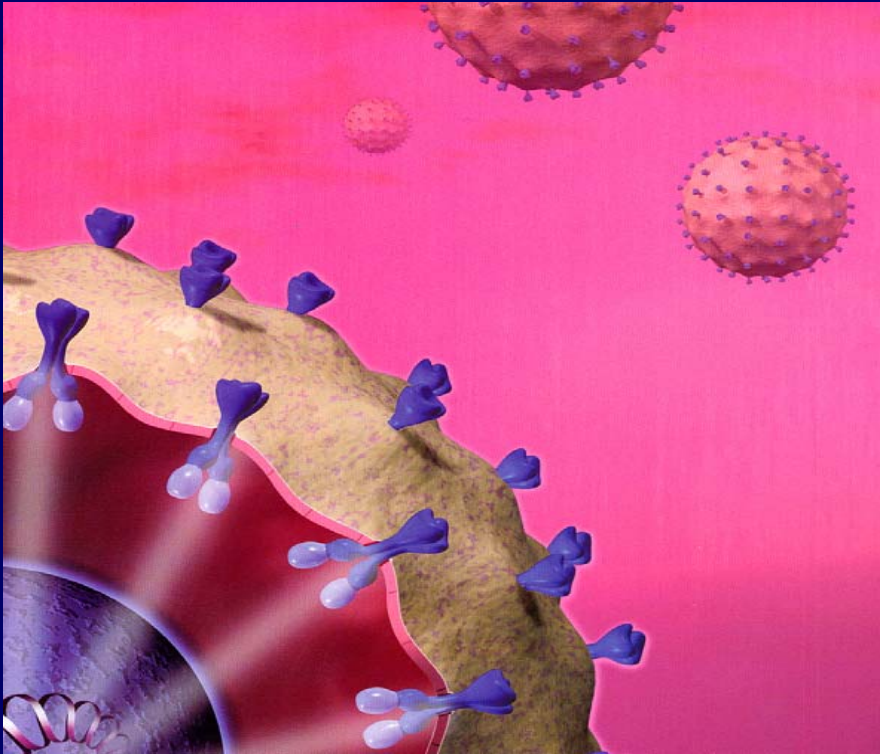
Impaired support or protection by pericytes



Endothelial cells are very sensitive to VEGFR inhibition

Endothelial cells are very sensitive to chemotherapy

Cetuximab (Erbitux)



- Nach Irinotecan-haltiger, erfolgloser Chemotherapie bei metastasierenden kolorektalen Karzinomen; Tumor muß EGFR exprimieren (Nachweis erforderlich); 400 mg/m² initial, dann 250 mg/m² KOF, 1x/Woche

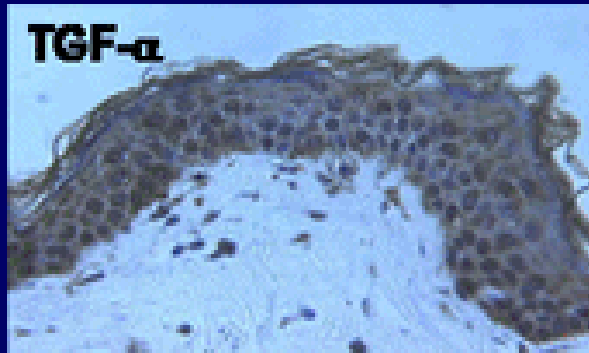
Cetuximab (Erbitux)

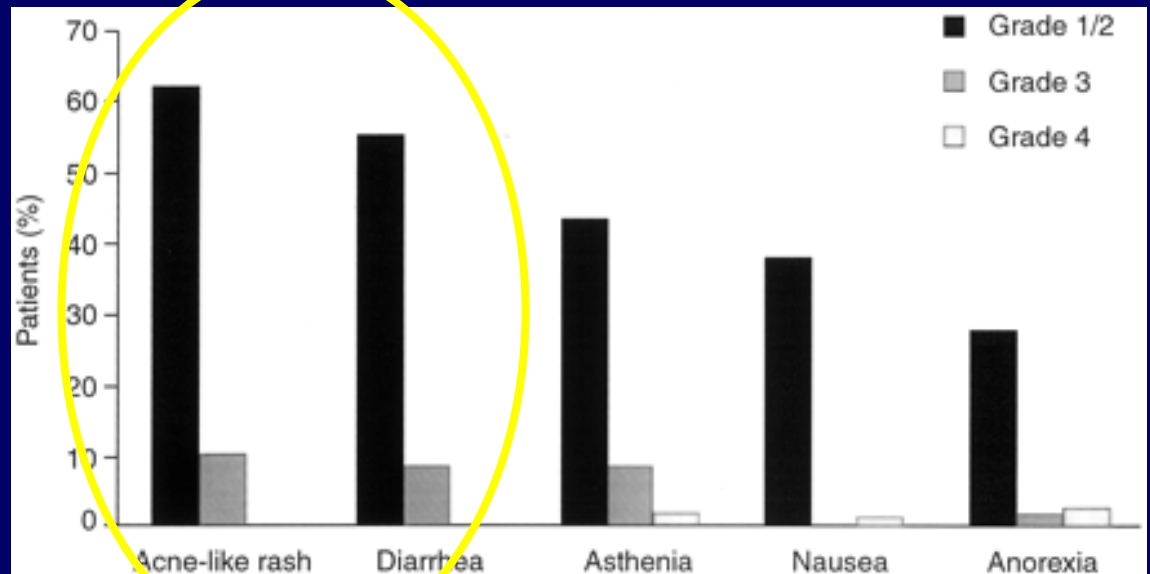
Kontraindikationen

Warnhinweise

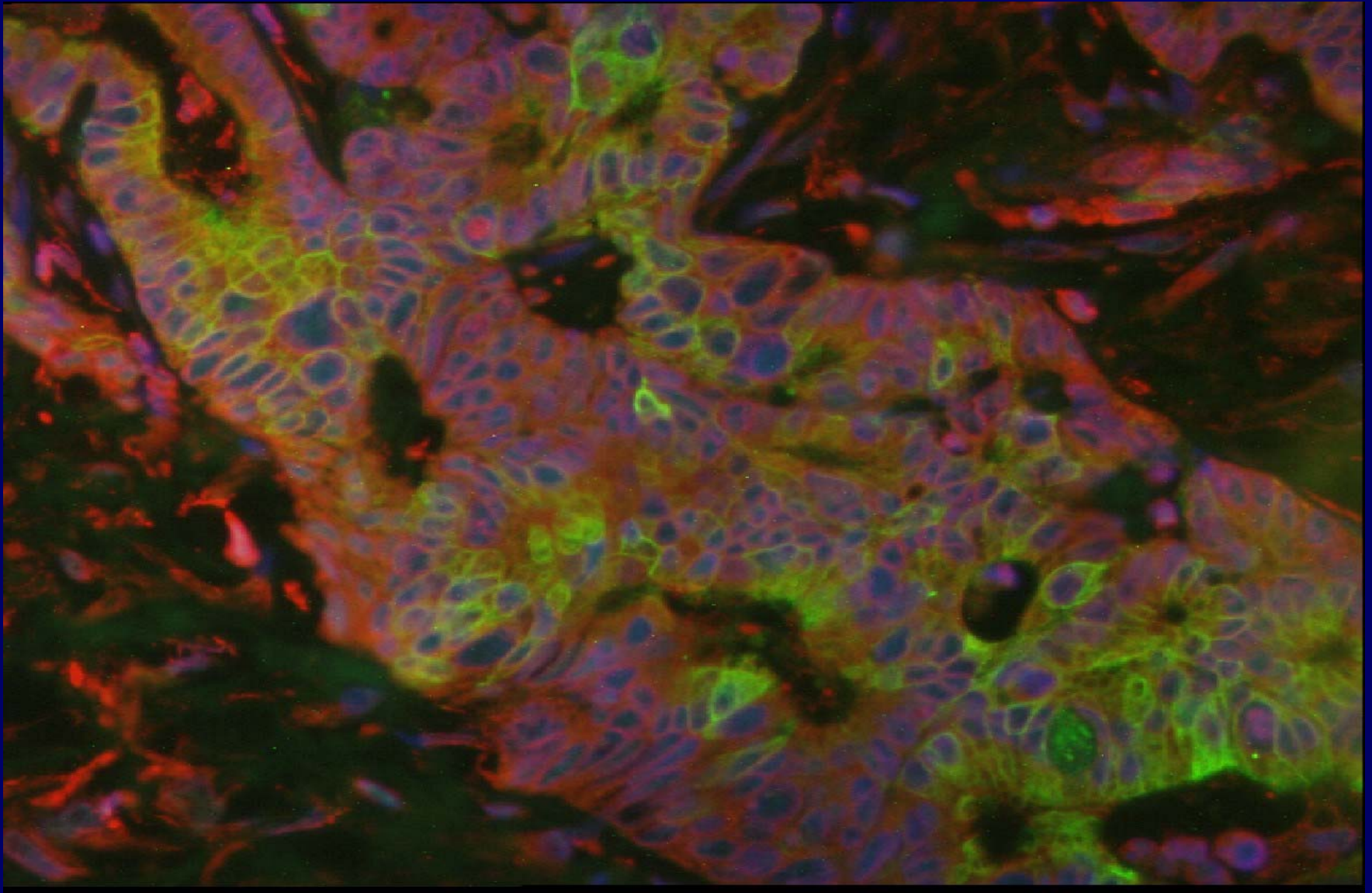
<u>Kontraindikation</u>	<u>Warnhinweise</u>
Schwere Überempfindlichkeit auf Cetuximab	Atemnot (Genese unklar)
	Schwerwiegende Hautreaktionen
	Mind. 60 min. Cetuximab (zuerst) dann Irinotecan

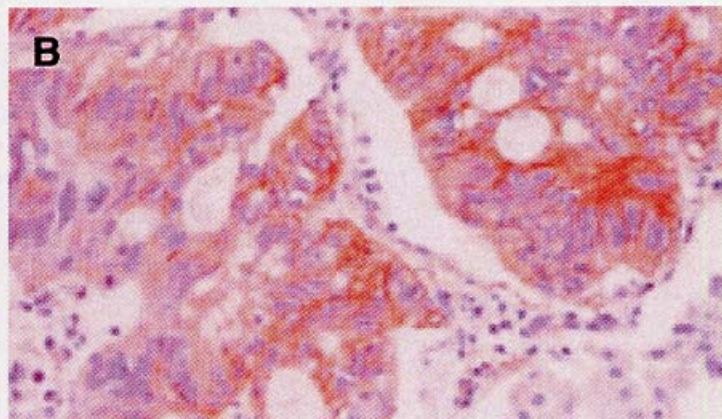
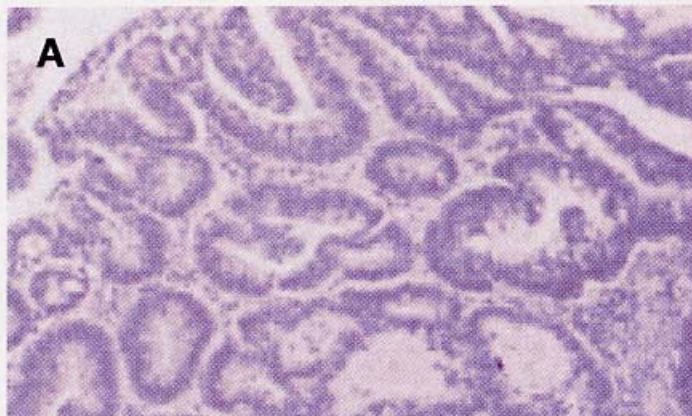
EGFR Haut/Tumor





EGFR(SP9)-Cy3[grün]/CK20-Cy2[rot]/H33342/Kerne [blau]
Testung (vor Cetuximab)





VOLUME 22 · NUMBER 23 · DECEMBER 1 2004

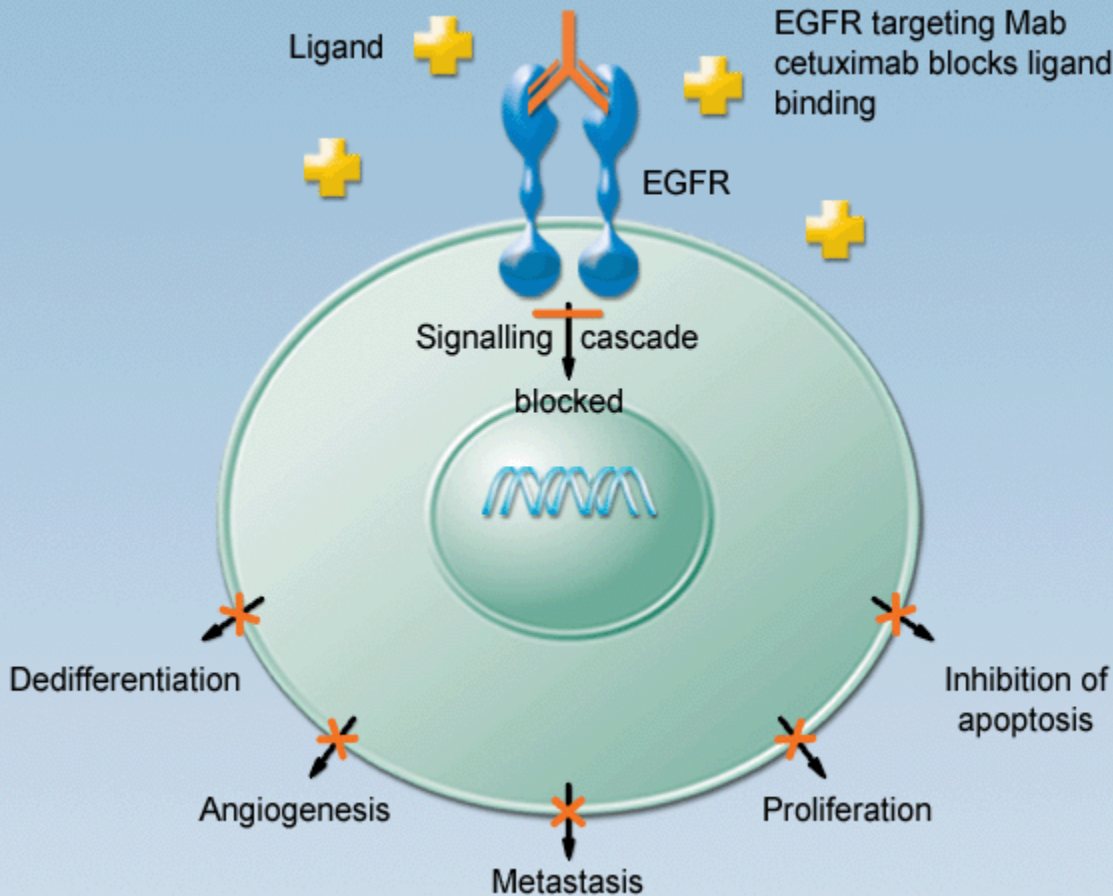
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Status in Primary Colorectal Tumors Does Not Correlate With EGFR Expression in Related Metastatic Sites: Implications for Treatment With EGFR-Targeted Monoclonal Antibodies

Mario Scartozzi, Italo Bearzi, Rossana Berardi, Alessandra Mandolesi, Guidalberto Fabris, and Stefano Cascinu

Cetuximab (Erbitux[®])



- Cetuximab
- IgG1 monoklonaler Antikörper der zielgerichtet am EGFR angreift.
- Die Bindung am EGFR blockiert die EGFR – Signalübertragung und hemmt Proliferation, Angiogenese und Metastasierung und stimuliert Apoptose und Differenzierung.

**Erbix[®] (Cetuximab) in Kombination mit
Irinotecan oder als Monotherapie bei
Patienten mit EGFR-exprimierendem,
Irinotecan-refraktärem metastasiertem
kolorektalem Karzinom
(Studie EMR 62202-007)**

BOND-Studie*

*D. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena, D. Khayat,
H. Bleiberg, A. Santoro, D. Bets, M. Mueser, A. Harstrick,
C. Verslype, I. Chau, E. Van Cutsem*

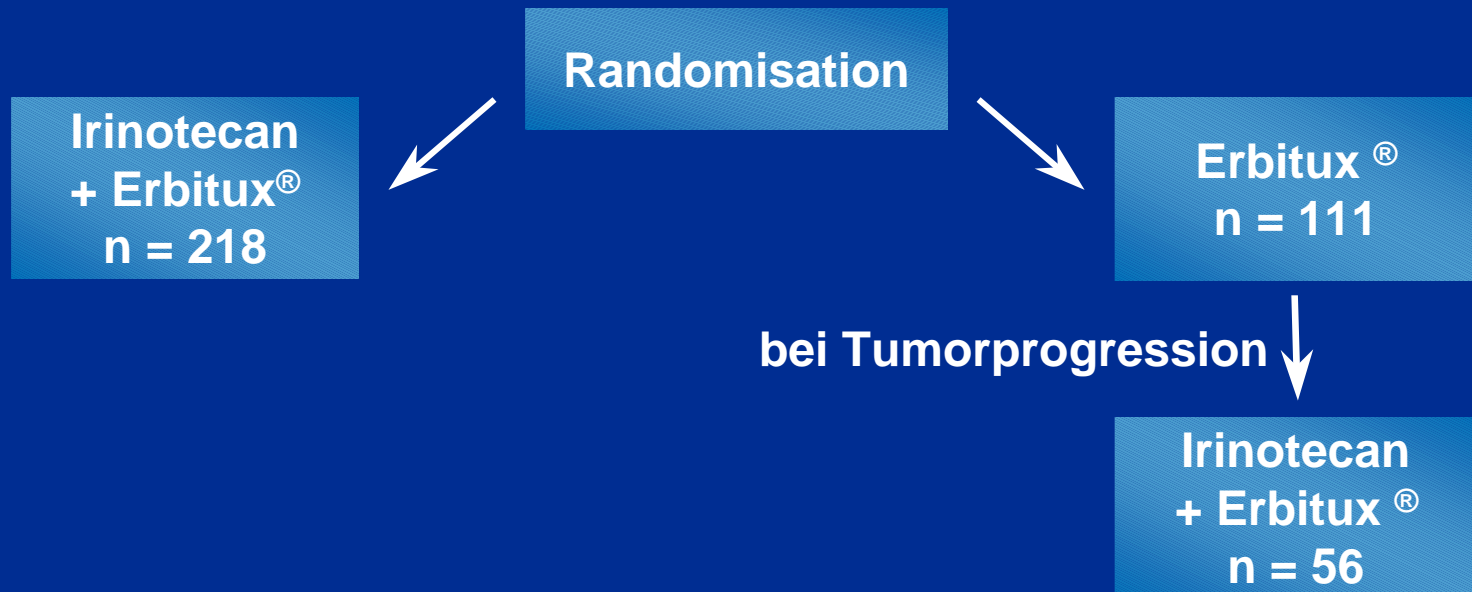
* *Bowel Oncology with Cetuximab aNtibody*

Cunningham D. et al. N Engl J Med 2004; 351(4): 11-19

BOND Studie

Therapieschema

Patienten mit EGFR-exprimierendem mCRC mit Therapieversagen auf oder innerhalb 3 Monate nach Irinotecan-haltiger Chemotherapie



BOND Studie

Vorbehandlung

	Kombination (n=218)	Monotherapie (n=111)
Vorausgegangene Chemotherapien		
1	41 (18.8%)	27 (24.3%)
2	79 (36.2%)	41 (36.9%)
≥ 3	98 (45.0%)	43 (38.7%)
Vorbehandl. mit Oxaliplatin	135 (61.9%)	71 (64.0%)
letzte Irinotecan-Behandlung		
125 mg/m ² wöchentl.	33 (15.1%)	20 (18.0%)
180 mg/m ² q 2 Wo.	124 (56.9%)	54 (48.6%)
350 mg/m ² q 3 Wo.	57 (26.1%)	31 (27.9%)
andere	4 (1.8%)	6 (5.4%)

BOND Studie

Effektivität

	Kombination (n = 218)	Monotherapie (n = 111)	P
Ansprechrate	23%	11%	0.0074
Krankheitskontrolle	56%	32%	0.0001
TTP, median	4.1 Mo.	1.5 Mo.	< 0.0001
Medianes Überleben	8.6 Mo.	6.9 Mo.	0.48

BOND Studie

Toxizität: Grad 3/4

	Kombination (%)	Monotherapie (%)
Diarrhö	45 (21.2%)	2 (1.7%)
Asthenie	29 (13.7%)	12 (10.4%)
Akneformer Hautausschlag	20 (9.4%)	6 (5.2%)
Neutropenie	20 (9.5%)	0
Übelkeit /Erbrechen	15 (7.1%)	5 (4.3%)
Anämie	10 (4.7%)	3 (2.6%)
Abdominale Schmerzen	7 (3.3%)	6 (5.2%)
Thrombozytopenie	1 (0.5%)	1 (0.9%)
Hypersensitivitätsreaktionen	0	4 (3.5%)
Todesfälle im Zs.-hang mit Erbitux®	0	0

BOND Studie

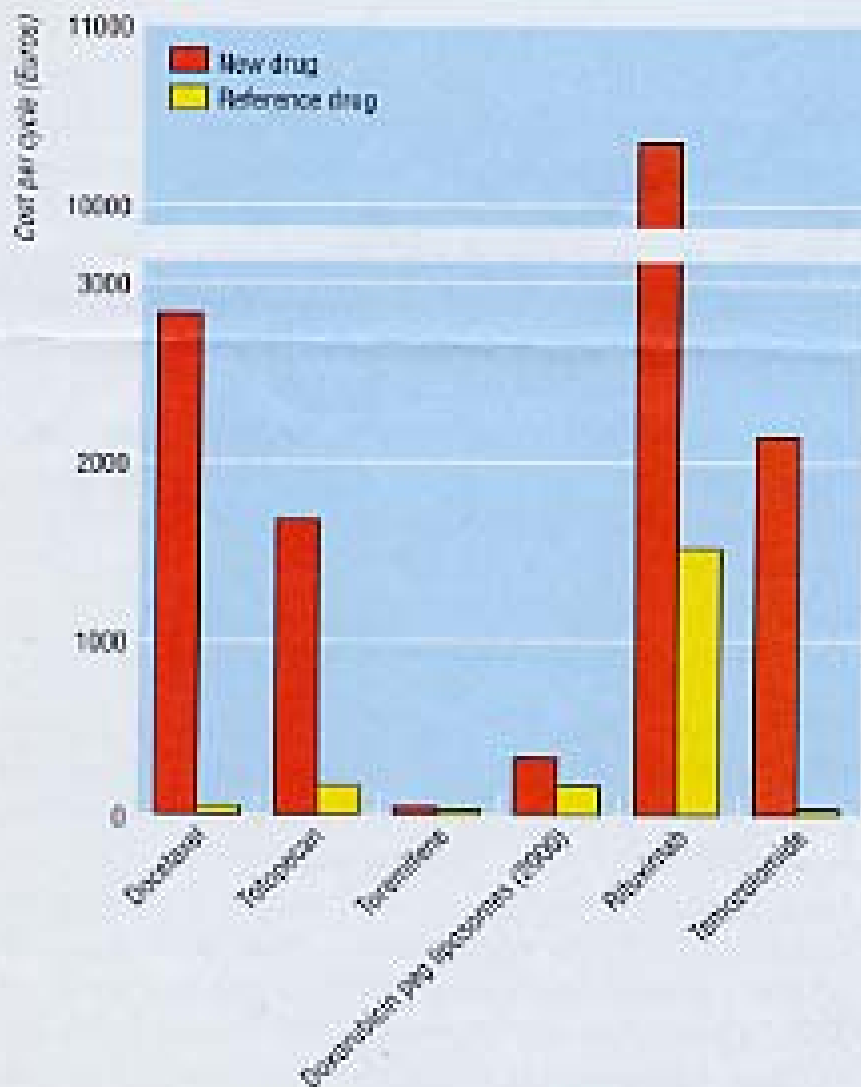
Korrelation Ansprechrate - EGFR-Expression

	Kombination		Monotherapie	
	n/N	RR (%)	n/N	RR (%)
% EGFR-exprimierende Zellen				
≤ 10 %	25/109	22.9	4/56	7.1
> 10 - ≤ 20 %	4/20	20.0	5/16	31.3
> 20 - ≤ 35 %	6/27	22.2	0/7	0.0
> 35 %	15/62	24.2	3/32	9.4
EGFR-Färbeintensität				
schwach	11/53	20.8	1/21	4.8
mäßig	22/89	24.7	7/55	12.7
stark	17/75	22.7	4/34	11.8

BOND Studie

Korrelation Hautreaktionen - Effektivität

	Kombination		Monotherapie	
	RR	Überleben	RR	Überleben
Patienten ohne Hautreaktionen	6%	3.0 Mo.	0%	2.5 Mo.
Patienten mit Hautreaktionen	26%	9.1 Mo.	13%	8.1 Mo.



Comparison of some new drugs with existing drugs

What defines a response to a drug?

- To be of clinical interest a drug must provide measurable advantages to patients or to national health services
- It should be more effective than placebo or any other available treatment; if there is no advantage in terms of efficacy, it should be at least safer, more tolerable, easier to use, or cheaper than active comparators
- Outcome measures used should be objective, assessing survival or quality of life
- Subjective end points such as the "time to progression" are liable to bias and should be avoided

Summary points

Drugs approved in Europe in the first six years of activity of the European Medicines Evaluation Agency do not meet the expectations generated by the gains in basic knowledge on cancer cell proliferation and dissemination

To reach the market swiftly new drugs are often candidates for second or third line treatment of rare cancers, and they are evaluated in small phase II studies which assess their equivalence or non-inferiority (rather than superiority) to standard treatments

In spite of not improving survival, quality of life, or safety, these new drugs cost much more than the standard treatments

Clinical investigation must seek substantial advantages for patients in order to gain real benefit from future anticancer drugs

MITOMYCIN C

XV EDITION

2000



**Colorectal carcinoma
Advanced/metastatic**

**First-line CT
Protracted venous infusion (PVI)**

Reference: Ross P. *Annals Oncology* 8: 995-1001 (1997); *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 30:215-26 (1999)

Scheme: PVI-FU ± MMC

Dosage and schedule:

Fluorouracil 300 mg/m²/daily for 24 weeks
(protracted venous infusion)

Mitomycin C[±] 10 mg/m² q. 6 weeks (four courses)
7 mg/m² from June 1995 (total dose 28 mg/m²)
(bolus iv)

Patients admitted: 200 pts with untreated advanced colorectal cancer.

Evaluable patients: 195 (97 FU, 98 FU+MMC).

Therapeutic results:

	<i>PVI FU+MMC</i>	<i>PVI FU</i>
Overall response rate	54% (95% CI 44-64%)	38% (28-48%)
CR	5 (5%)	3 (3%)
PR	47 (49%)	33 (35%)
Non-responders	59	44
Median failure-free survival	7.9 mos	5.4 mos
– at one year	32%	18%
Median overall survival	14 mos	15 mos
– at one year	52%	57%
<i>Global QoL score at 1 yr</i>	<i>better with FU+MMC than FU alone</i>	

Side effects: The combination caused more overall hematological toxicity but CTC grades 3/4 were increased only for thrombocytopenia (p=0.0006).

Two patients who received a cumulative dose of 40 mg/m² MMC developed HUS. No HUS developed in patients treated with up to 28 mg/m²

Authors' comments: The combination appears to improve response and failure-free survival, with tolerable toxicity and better quality of life than with PVI-FU alone. There was no irreversible toxicity with a cumulative dose of 28 mg/m² MMC. This regimen would be suitable for evaluation as adjuvant systemic therapy in colorectal cancer.