

Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}, Piotr Tokajuk^{1,2}, Ewa Sierko^{1,2}

¹Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Białostockie Centrum Onkologii

Leczenie interferujące z receptorem czynnika wzrostu naskórka (EGFR) u chorych na raka jelita grubego

The treatment interfering with EGFR in colorectal cancer patients

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

Białostockie Centrum Onkologii
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

Tel.: +48 (85) 664 67 34

Faks: +48 (85) 664 67 83

e-mail: mzwojtukiewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

W ostatniej dekadzie leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego uległo znaczącym zmianom. Do praktyki klinicznej wprowadzono nowe leki cytotoksyczne, takie jak oksaliplatyna, irynotekan i kapecytabina, a także, co istotne, leki z kategorii terapii ukierunkowanych na cele molekularne zlokalizowane w komórce nowotworowej. Przykładem terapii celowanej wprowadzonej do leczenia chorych na raka jelita grubego jest stosowanie bewacyzumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), w skojarzeniu z chemioterapią paliatywną. Innym celem molekularnym wykorzystywanym w terapii celowanej chorych na raka jelita grubego w ostatnich latach stał się receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR).

Wyniki badań oceniających związek pomiędzy stopniem złośliwości histologicznej i ekspresją EGFR na komórkach raka jelita grubego są kontrowersyjne. Interesujące jest, iż w przeprowadzonych dotychczas badaniach nie wykazano jednoznacznie istnienia korelacji pomiędzy ekspresją EGFR a czasem przeżycia chorych na raka jelita grubego. Niemniej jednak w badaniach klinicznych II i III fazy wykazano, że stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w skojarzeniu z chemioterapią paliatywną prowadzoną u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego powoduje istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie oraz znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (a w niektórych badaniach także wydłużenie czasu całkowitego przeżycia) w grupie chorych bez obecności mutacji w genie *KRAS* (*wild-type KRAS*) w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii. Co ciekawe, wyniki niektórych badań sugerują, iż stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w skojarzeniu z chemioterapią w grupie chorych z mutacją w genie *KRAS* (*mutant KRAS*) prowadzi do pogorszenia wyników leczenia. Powyższe obserwacje stały się podstawą do wprowadzenia do praktyki klinicznej oceny obecności mutacji w genie *KRAS* jako pierwszego biomarkera w terapii celowanej chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Wyniki badań klinicznych III fazy stały się podstawą dokonania aktualnych zapisów rejestracyjnych cetuksymabu i panitumumabu. Przeciwciała te zaleca się w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* (*wild-type KRAS*) w monoterapii po niepowodzeniu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem lub przy nietolerancji irynotekanu, a także w przypadku cetuksymabu, w skojarzeniu z chemioterapią paliatywną pierwszej lub drugiej linii opartą na irynotekanie bądź oksaliplatynie. Ponadto liczne ba-

dania kliniczne I i II fazy poświęcono ocenie aktywności drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd aktualnych danych pochodzących z badań klinicznych, w których poddano ocenie stosowanie leczenia interferującego z EGFR w terapii chorych na raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, leczenie celowane, EGFR, inhibitory EGFR, cetuksymab, panitumumab, chemioterapia, czynniki predykcyjne, mutacja KRAS, mutacja BRAF

ABSTRACT

Over the last decade systemic treatment of colorectal cancer patients has changed considerably. New cytotoxics, such as oxaliplatin, irinotecan and capecitabine have been introduced to everyday clinical practice. More importantly, introduction of targeted therapy aimed at molecular targets present in cancer cells has substantially improved treatment outcomes. Currently, two major strategies of targeted therapy are used in colorectal cancer in routine clinical practice: blocking angiogenesis by using bevacizumab, a monoclonal antibody directed against VEGF and inhibition of the epidermal growth factor receptor (EGFR) by monoclonal antibodies — cetuximab and panitumumab.

Results of the studies that evaluated association between histologic grade of malignancy and EGFR expression on colorectal cancer cells have been controversial. Interestingly, clinical studies reported in recent years have not showed unequivocally a significant association between EGFR expression and survival of colorectal cancer patients. Nevertheless, it has been demonstrated in several phase II and III clinical trials that the addition of monoclonal antibodies directed against EGFR to palliative chemotherapy in advanced colorectal cancer patients without a mutation in *KRAS* gene (*wild-type KRAS*) leads to significant improvements in response rates and significant prolongation of progression-free survival (and in some trials improvement of overall survival was documented, too). Intriguingly, it has been showed in several studies that using monoclonal antibodies directed against EGFR in combination with chemotherapy for advanced colorectal cancer patients with mutation in *KRAS* gene (*mutant KRAS*) has been associated with inferior treatment results. These observations have served as the scientific foundation for introduction of *KRAS* gene mutation analysis to clinical practice as the first biomarker in targeted therapy of advanced colorectal cancer patients.

Results of phase III clinical trials were the basis of current indications of cetuximab and panitumumab. These antibodies are indicated for EGFR-expressing, *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer, in combination with first-line or second-line chemotherapy, or as a single agents in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to chemotherapy. Additionally, the activity of EGFR tyrosine kinase inhibitors has been evaluated in several phase I and II clinical trials. The aim of this paper is to review data from prospective randomised clinical trials that assessed targeted therapy directed against EGFR in the treatment of colorectal cancer patients.

Key words: colorectal cancer, targeted therapy, EGFR, EGFR inhibitors, cetuximab, panitumumab, chemotherapy, predictive factors, *KRAS* mutation, *BRAF* mutation

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 5: 241–254

Wstęp

W ostatniej dekadzie leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego uległo znacznym zmianom. Do praktyki klinicznej wprowadzono nowe leki cytotoksyczne, takie jak oksaliplatyna, irynotekan i kapecytabina, a także — co istotne — leki ukierunkowane na cele molekularne. Przykładem terapii celowanej raka jelita grubego jest stosowanie bewacyzumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) w skojarzeniu z chemioterapią paliatywną. Innym celem molekularnym, zlokalizowanym z kolei w komórkach raka jelita grubego, w ostatnich latach stał się

receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [1, 2]. Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR — cetuksymab i/lub panitumumab — zarejestrowano do leczenia chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia choroby w skojarzeniu z chemioterapią paliatywną lub w monoterapii po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego I i II rzutu. Ponadto liczne badania kliniczne I i II fazy poświęcono ocenie aktywności drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w tej grupie chorych. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd aktualnych danych uzyskanych z badań klinicznych, w których poddano ocenie stosowanie leczenia interferującego z EGFR w terapii chorych na raka jelita grubego.

Rola EGFR w biologii raka jelita grubego

Dane z badań eksperymentalnych sugerują, iż EGFR odgrywa istotną rolę w rozwoju raka jelita grubego (przegląd piśmiennictwa patrz [3]). Wyższy stopień ekspresji transformującego czynnika wzrostu alfa (TGF- α , *transforming growth factor alpha*), czynnika wzrostu naskórka (EGF, *epidermal growth factor*) — będących ligandami dla EGFR, a także receptorów: EGFR, HER2 i HER3 wykazano na komórkach nowotworowych raka jelita grubego niż w komórkach sąsiadującej z nimi, niezmiętej błony śluzowej tego narządu [1, 4, 5]. Nadmierną ekspresję EGFR stwierdza się w około 25–82% przypadków raka jelita grubego [1, 4, 6–9]. Wykazano, iż nasilenie ekspresji EGFR koreluje ze stopniem zaawansowania klinicznego choroby [10–13] i z ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych [4]. Największe nasilenie ekspresji EGFR w badaniu immunohistochemicznym, które korelowało z przeżyciem chorych, stwierdzano w najgłębiej penetrujących, najbardziej inwazyjnych obszarach guza nowotworowego w porównaniu z błoną śluzową i podśluzową [6]. We fragmentach guzów nowotworowych uzyskanych od pacjentów, u których stwierdzono II stopień zaawansowania klinicznego choroby (T3N0M0), nadmierną ekspresję EGFR wykazano w okolicach naciekania raka poza błonę mięśniową właściwą do tkanki tłuszczowej okołojelitowej, czyli w okolicy guza charakteryzującej się najbardziej agresywnym wzrostem [13]. Istnieją doniesienia wskazujące na fakt, iż ekspresja EGFR w ogniskach raka jelita grubego rozwijających się w węzłach chłonnych i w narządach odległych jest wyższa niż w guzie pierwotnym [6, 14, 15]. Jednak w badaniu McKay i wsp. [7, 14] nie wykazano podobnej zależności pomiędzy ekspresją EGFR w przerzutach odległych i w guzie pierwotnym. Podobnie, kontrowersyjne są wyniki badań oceniających korelację pomiędzy stopniem złośliwości histologicznej i ekspresją EGFR na komórkach raka jelita grubego [6, 7, 11, 13, 16–19]. Nie zaobserwowano związku pomiędzy ekspresją EGFR i wiekiem oraz płcią chorych [17–19]. Co ciekawe, w przeprowadzonych dotychczas badaniach nie wykazano jednoznacznie istnienia związku pomiędzy ekspresją EGFR i przeżyciem chorych na raka jelita grubego [6, 13], choć w badaniu Mayera i wsp. [20] stwierdzono, iż ekspresja EGFR w ponad 50% komórek nowotworowych jest negatywnym czynnikiem prognostycznym.

Białka KRAS i BRAF

Aktywacja EGFR prowadzi do inicjowania szlaku transdukcji sygnału do jądra komórkowego, za pośrednictwem licznych białek o aktywności enzymatycznej

— tak zwanych wtórnych przekaźników [1, 2], między innymi białek KRAS i BRAF. Wystąpienie mutacji w genie *KRAS* lub *BRAF* powoduje, iż białka te są stale aktywne, niezależnie od aktywacji lub braku aktywacji EGFR [21–23]. Mutacje w genie *KRAS* stwierdza się u około 30–40%, zaś mutacje w genie *BRAF* u około 8% chorych na raka jelita grubego [24]. Mutacje w genie *KRAS* i *BRAF* wykluczają się wzajemnie, czyli w przypadku obecności mutacji w genie *KRAS* nie stwierdza się obecności mutacji w genie *BRAF* i odwrotnie, w przypadku obecności mutacji w genie *BRAF* nie stwierdza się obecności mutacji w genie *KRAS* [24]. Wyniki licznych obserwacji retrospektywnych sugerują, iż obecność mutacji w genie *KRAS* lub w genie *BRAF* jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR (tab. 1 i 2). Potwierdzeniem obserwacji retrospektywnych stały się wyniki randomizowanych badań klinicznych II i III fazy. Na ich podstawie ocena obecności mutacji w genie *KRAS* stała się standardowym elementem kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka jelita grubego do terapii z zastosowaniem cetuksymabu i panitumumabu.

Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR

Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych przeciwko EGFR jest złożony. Cetuksymab i panitumumab wiążą się specyficznie z zewnątrzkomórkową domeną EGFR, uniemożliwiając wiązanie się EGF i TGF- α z receptorem i w konsekwencji zapobiegając jego aktywacji. Przeciwciała te blokują dimeryzację EGFR, fosforylację kinazy tyrozynowej, autofosforylację receptora i tym samym hamują przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Efektem działania cetuksymabu i panitumumabu jest hamowanie proliferacji komórek nowotworowych, nasilenie ich apoptozy, a także zmniejszenie syntezy i sekrecji czynników pro-angiogennych, takich jak interleukina 8 (IL-8) i VEGF. Ponadto, przeciwciała skierowane przeciwko EGFR upośledzają naprawę uszkodzeń DNA wywołanych przez chemioterapię i radioterapię w komórkach guza nowotworowego [25, 26].

Różnice w charakterystyce klinicznej tych przeciwciał wiążą się z różnicami w budowie ich cząsteczki. Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, podczas gdy panitumumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG2. Panitumumab charakteryzuje się wysokim powinowactwem do EGFR, około 5-krotnie większym niż cetuksymab. Z kolei cetuksymab posiada zdolność do stymulacji tak zwanej cytotoksyczności komórkowej

Tabela 1. Obecność mutacji w genie *KRAS* jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w badaniach klinicznych II fazy

Table 1. *KRAS* gene mutation analysis as a predictive factor for a response to monoclonal antibodies directed against EGFR in phase II clinical trials

| Badanie kliniczne | Leczenie (panitumumab lub cetuksymab ± ± chemioterapia) | Liczba chorych (mutacja <i>KRAS</i> : <i>wild-type KRAS</i>) | Odpowiedź na leczenie, liczba chorych (%) | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|
| | | | Obecność mutacji w genie <i>KRAS</i> | <i>Wild-type KRAS</i> |
| Lievre i wsp. [28] | Cetuksymab ± chemioterapia | 76 (49:27) | 0 (0) | 24 (49) |
| Benvenuti i wsp. [29] | Panitumumab lub cetuksymab lub cetuksymab + chemioterapia | 48 (32:16) | 1 (6) | 10 (31) |
| De Roock i wsp. [30] | Cetuksymab lub cetuksymab + + irynotekan | 113 (49:32) | 0 (0) | 27 (40) |
| Di Fiore i wsp. [31] | Cetuksymab + chemioterapia | 59 (43:16) | 0 (0) | 12 (28) |
| Khambata-Ford i wsp. [32] | Cetuksymab | 80 (50:13) | 0 (0) | 5 (10) |

Tabela 2. Obecność mutacji w genie *BRAF* jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z opornością na leczenie cytotoksyczne. Badania kliniczne II fazy

Table 2. *BRAF* gene mutation analysis as a predictive factor for response to monoclonal antibodies directed against EGFR in the treatment of advanced colorectal cancer patients refractory to conventional cytotoxic treatment. Phase II clinical trials

| Badanie kliniczne | Leczenie | Odsetek mutacji w genie <i>BRAF</i> ogółem | Odsetek mutacji <i>BRAF</i> w grupie chorych <i>wild-type KRAS</i> | Odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie chorych z mutacją w genie <i>BRAF</i> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Lambrechts i wsp. [33] | Cetuksymab + irynotekan | 4,8% | 4,6% | 8% |
| Ruzzo i wsp. [34] | Cetuksymab + irynotekan | 15,7% | 8% | 0% |
| Di Nicolantonio i wsp. [35] | Panitumumab lub cetuksymab w monoterapii lub cetuksymab + + chemioterapia | 16,2% | 9,7% | 0% |

zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*), co może być istotnym elementem mechanizmu jego działania. Ponieważ panitumumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG2, nie posiada zdolności do stymulacji ADCC, jednak dotychczas nie poznano klinicznego znaczenia tego faktu. Czas półtrwania cetuksymabu w osoczu krwi wynosi 2,9–7 dni, podczas gdy panitumumabu 7,5–15,9 dnia. W konsekwencji konieczne jest dawkowanie cetuksymabu co 7 dni, natomiast panitumumab można podawać co 14 dni [25, 26].

Cetuksymab jest przeciwciałem chimerycznym (tj. posiada w swojej cząsteczce elementy przeciwciała mysiego), co wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia reakcji uczuleniowych związanych z dożylną infuzją leku. Ryzyko pojawienia się reakcji uczuleniowych w stopniu 3. i 4. związanych z dożylnym podaniem leku w przypadku panitumumabu, który jest przeciwciałem całkowicie ludzkim, wynosi poniżej 1% i jest mniejsze niż po zastosowaniu cetuksymabu (ok. 2–4%). W związku z tym przy podawaniu cetuksymabu konieczna jest premedykacja poprzez zastosowanie kortykosteroidu i leku przeciwhi-

staminowego, podczas gdy panitumumab można podawać bez takiej premedykacji [25, 26]. Na przykład, jedynie u 0,1% spośród 789 chorych leczonych panitumumabem w 10 badaniach klinicznych (ogółem 6091 infuzji panitumumabu bez premedykacji) wystąpiło powikłanie w 3. stopniu związane z dożylnym podaniem tego leku [27].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko EGFR w leczeniu paliatywnym chorych na raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania choroby nowotworowej

Leczenie I rzutu

Aktywność cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego poddano ocenie w badaniu klinicznym III fazy — CRYSTAL (tab. 3) oraz w badaniu II fazy — OPUS (tab. 4). Były to międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badania kliniczne. Włączono do nich odpowiednio 1217 i 344 chorych na zaawansowanego raka jelita grubego charakteryzującego się ekspresją EGFR na komórkach nowotworowych, wykazaną w badaniu immunohistochemicznym. Chorych losowo przydzielano do dwóch grup. W grupie pierwszej u pacjentów stosowano leczenie cetuksymabem w dawce 400 mg/m² w dniu 1. i następnie 250 mg/m² co 7 dni, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI (irynotekan 180 mg/m² dzień 1., leukoworyna 200 mg/m² dzień 1., 5-FU 400 mg/m² bolus dzień 1. oraz 5-FU 600 mg/m² wlew ciągły dzień 1. i 2. co 14 dni — w badaniu CRYSTAL) lub z chemioterapią FOLFOX (oksaliplatyna 85 mg/m² dzień

1., leukoworyna 200 mg/m² dzień 1., 5-FU 400 mg/m² bolus dzień 1. + 5-FU 600 mg/m² wlew 22-godzinny dzień 1. i 2. co 14 dni — w badaniu OPUS). W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali odpowiednio wyłącznie chemioterapię FOLFIRI lub FOLFOX [36, 37].

Ponieważ wyniki obu badań — CRYSTAL i OPUS — w populacji chorych na raka jelita grubego w uogólnionym stadium klinicznym choroby po uwzględnieniu obecności jedynie EGFR w komórkach nowotworowych nie były zachęcające, przeanalizowano je wspólnie w odniesieniu do kolejnej cechy molekularnej charakteryzującej komórki raka jelita grubego. Wyniki obu badań poddano analizie, której celem była ocena aktywności cetuksymabu u chorych, u których w komórkach nowotworowych stwierdzono obecność prawidłowo funkcjonującego genu *KRAS* (*wild-type KRAS*), oraz w tej samej grupie chorych w zależności od obecności mutacji *BRAF*. Należy podkreślić, że pierwszym punktem końcowym badania CRYSTAL był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), podczas gdy w badaniu OPUS — odsetek odpowiedzi na leczenie (RR, *response rate*). Natomiast drugorzędowe punkty końcowe obu tych badań były podobne, obejmowały bowiem między innymi czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), bezpieczeństwo leczenia i ocenę jakości życia chorych (QoL, *quality of life*) [36, 37].

Obecność mutacji w kodonach 12 i 13 genu *KRAS* i mutacji V600E genu *BRAF* oceniono na podstawie analizy genomowego DNA wyizolowanego ze skrawków guza zatopionych w bloczkach parafinowych przy zastosowaniu ilościowej metody łańcuchowej reakcji polimerazy (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*). Oceny obecności mutacji w genie *KRAS* dokonano w grupie 1063 (89%) chorych z badania CRYSTAL oraz 315 (93%) chorych z badania OPUS poddanych terapii

Tabela 3. Rezultat analizy badania klinicznego CRYSTAL w grupach chorych wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), bez uwzględnienia wpływu oceny obecności mutacji w genie *KRAS* na wyniki leczenia

Table 3. Results of CRYSTAL clinical trial in patient's subgroups according to intention-to-treat analysis (ITT), without analysis of influence of *KRAS* gene mutation status on treatment outcomes

| Punkt końcowy | Cetuksymab + FOLFIRI (n = 599) | FOLFIRI (n = 599) | HR lub OR (95% CI) | p |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| CR (%) | 0,5 | 0,3 | | |
| PR (%) | 46,4 | 38,4 | | |
| SD (%) | 37,4 | 46,7 | | |
| RR (%) | 46,9 | 38,7 | 1,4 (1,12–1,77) | 0,004 |
| Mediana PFS (miesiące) | 8,9 | 8,0 | 0,85 (0,72–0,99) | 0,048 |
| Mediana OS (miesiące) | 19,9 | 18,6 | 0,93 (0,81–1,07) | 0,31 |

ITT (*intention-to-treat analysis*) — analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; CR (*complete response*) — całkowita remisja; PR (*partial response*) — częściowa remisja; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; RR (*response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie; RR = CR + PR; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; FOLFIRI — irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna

Tabela 4. Wyniki analizy badania klinicznego OPUS w grupach chorych wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), bez uwzględnienia wpływu obecności mutacji w genie *KRAS* na wyniki leczeniaTable 4. Intention-to-treat analysis (ITT) of OPUS clinical trial without analysis of influence of *KRAS* gene mutation status on treatment outcomes

| Punkt końcowy | Cetuksymab + FOLFOX4 (n = 169) | FOLFOX4 (n = 168) | HR lub OR (95% CI) | p |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------|-------|
| CR (%) | 1 | 0,6 | – | – |
| PR (%) | 44 | 35 | – | – |
| SD (%) | 40 | 45 | – | – |
| RR (%) | 46 | 36 | 1,516 (0,975–2,355) | 0,064 |
| DCR (%) | 85 | 81 | – | – |
| Mediana PFS (miesiące) | 7,2 | 7,2 | 0,931 (0,705–1,230) | 0,617 |
| Odsetek 6-miesięcznego PFS (%) | 53 | 59 | – | – |
| Odsetek 12-miesięcznego PFS (%) | 24 | 12 | – | – |

ITT (*intention-to-treat analysis*) — analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji choroby; CR (*complete response*) — całkowita remisja; PR (*partial response*) — częściowa remisja; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; RR (*response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie; RR = CR + PR; DCR (*disease control rate*) — odsetek kontroli choroby; DCR = CR + PR + SD; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; FOLFOX4 — oksaliplatylna + fluorouracyl + leukoworyna

zgodnie z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*). W grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* dokonano oceny obecności mutacji w genie *BRAF*: w grupie 625 spośród 666 chorych (94%) w badaniu CRYSTAL oraz w grupie 175 spośród 179 chorych (98%) w badaniu OPUS. Mutację w genie *BRAF* stwierdzono u 70 spośród 845 chorych (8,8%) [38].

Uwzględnienie w analizie obecności mutacji w genie *KRAS* lub jej braku zmieniło wydzwięk uzyskanych wyników badań CRYSTAL i OPUS. W grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* dołączenie cetuksymabu do chemioterapii wiązało się z poprawą RR (57,3% vs. 38,5%, OR — 2,16; $p < 0,0001$) oraz wydłużeniem mediany PFS (9,6 vs. 7,6 miesiąca, HR — 0,66; $p < 0,0001$) i OS (23,5 vs. 19,5 miesiąca, HR — 0,81, 95% CI: 0,69–0,94; $p = 0,0062$). Zbliżone wyniki leczenia obserwowano w grupie chorych z niezaburzoną funkcją obu genów, tj. *KRAS* i *BRAF* [38].

Występowanie mutacji w genie *BRAF* wydaje się być szczególnie niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [38]. Należy także podkreślić, iż u chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *BRAF*, wyniki leczenia z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii są w dużym stopniu niezadowolające. Odsetek odpowiedzi na leczenie w tej grupie pacjentów (prawidłowa funkcja genu *KRAS*/obecność mutacji w genie *BRAF*) leczonych chemioterapią FOLFIRI lub FOLFOX w skojarzeniu z cetuksymabem wyniósł 21,9%, podczas gdy w grupie chorych poddanych wyłącznie chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX jedynie 13,2% ($p = 0,46$), zaś mediana PFS wyniosła odpowiednio 7,1 miesiąca i 3,7 miesiąca

(HR — 0,69; $p = 0,267$), a mediana OS — 14,1 miesiąca i 9,9 miesiąca (HR — 0,63; $p = 0,079$). Wyniki połączonej analizy badań CRYSTAL i OPUS wydają się więc sugerować, iż chorzy, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *BRAF*, mogą odnosić korzyść z terapii cetuksymabem, co zdaje się pozostawać w sprzeczności z poprzednimi doniesieniami retrospektywnymi [33–35]. Należy jednak pamiętać, iż analiza wyników leczenia w grupie z prawidłową funkcją genu *KRAS*/obecnością mutacji w genie *BRAF* była ograniczona jedynie do 70 chorych i konieczne jest przeprowadzenie badań jednoznacznie weryfikujących tę zależność [38].

Co ważne, u chorych z obecną mutacją w genie *KRAS* nie obserwowano istotnej poprawy RR (36,2% vs. 40,2%, $p = 0,46$) ani istotnego wydłużenia PFS oraz mediany OS (17,5 vs. 17,7 miesiąca, HR — 1,03, 95% CI: 0,74–1,44; $p = 0,85$) poprzez dołączenie cetuksymabu do chemioterapii paliatywnej FOLFIRI [36].

Interesujące, iż w grupie chorych z przerzutami zlokalizowanymi wyłącznie w wątrobie odsetki odpowiedzi na leczenie są wyższe, odnotowano także wydłużenie PFS w porównaniu z populacją badaną ogółem. Ponadto odsetek odpowiedzi na leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w grupie chorych ze zmianami przerzutowymi ograniczonymi wyłącznie do wątroby, u których nie stwierdzono obecności mutacji w genie *KRAS* (*wild-type KRAS*), był istotnie wyższy niż u chorych poddanych wyłącznie chemioterapii FOLFIRI (odpowiednio 77% vs. 50%, OR — 3,456; $p = 0,025$). Dodatkowo obserwowano trend w kierunku wydłużenia mediany PFS w grupie chorych poddanych leczeniu

skojarzonemu w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie chemioterapii według programu FOLFIRI (odpowiednio 14,6 vs. 9,5 miesiąca, HR — 0,724, 95% CI: 0,32–1,63; $p = 0,437$). Resekcją zmian przerzutowych w wątrobie wykonano u 7% chorych leczonych cetuksymabem oraz chemioterapią według programu FOLFIRI i u 3,7% chorych otrzymujących wyłącznie leczenie cytostatyczne, przy czym operację R0 przerzutów w wątrobie udało się wykonać u 4,8% vs. 1,7% chorych (OR — 3,02; $p = 0,002$) [36].

Wyników badań CRYSTAL i OPUS jednak nie potwierdzono w badaniu klinicznym III fazy MRC COIN, w którym uczestniczyła dotychczas największa liczba chorych [39]. Grupa pacjentów poddanych analizie zgodnie z intencją leczenia (ITT) obejmowała 1630 chorych na raka jelita grubego w zaawansowanym stadium klinicznym choroby. U chorych zastosowano chemioterapię I linii według programu mFOLFOX lub XELOX w skojarzeniu z cetuksymabem lub bez niego. W badaniu COIN w grupie 1316 chorych (81% badanych pacjentów) stwierdzono:

- obecność mutacji w genie *KRAS* u 43% chorych ($n = 565$);
- obecność mutacji w genie *NRAS* u 4% chorych;
- obecność mutacji w genie *BRAF* u 8% chorych;
- brak mutacji w żadnym z tych trzech genów u 44% chorych ($n = 581$) (tzw. grupa „*all wild-type*”) [39].

Wyniki badania COIN potwierdzają prognostyczne znaczenie obecności mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF*, a w szczególności mutacji w genie *BRAF*. Odsetek 2-letniego przeżycia w tej ostatniej grupie chorych wynosił jedynie około 10%, podczas gdy w grupie pacjentów, u których nie stwierdzono obecności mutacji w żadnym z wymienionych trzech genów (grupa „*all wild-type*”), odsetek ten wynosił około 40% [39]. Jak można było oczekiwać, dołączenie cetuksymabu do chemioterapii nie wiązało się z poprawą wyników leczenia w grupie pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *KRAS*. Interesujące, że również w grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* (*wild-type KRAS*) dodanie cetuksymabu do chemioterapii mFOLFOX lub XELOX — mimo że istotnie zwiększyło RR (64% vs. 57%, OR — 1,35; $p = 0,049$) — nie wiązało się z istotnym wydłużeniem mediany PFS (w obu badanych grupach 8,6 miesiąca, HR — 0,95, $p = 0,60$), ani mediany OS (odpowiednio 17,9 vs. 17,0 miesiący, HR — 1,03, $p = 0,68$). Okazało się także, że w grupie chorych ze wszystkimi trzema prawidłowo funkcjonującymi genami dołączenie cetuksymabu do chemioterapii nie poprawiło mediany OS (20,1 vs. 19,9 miesiąca, HR — 1,019; $p = 0,86$) [39].

W interpretacji wyników badania COIN należy zwrócić uwagę na zaistniałą konieczność redukcji dawki kapecytabiny w trakcie leczenia skojarzonego z cetuksymabem z powodu występowania biegunki

w stopniu 3. i 4. (30% chorych), przy czym fakt ten nie wpływał na wyniki leczenia. W analizie podgrup chorych zasugerowano, iż korzyść z zastosowania cetuksymabu mogą prawdopodobnie odnosić chorzy z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* leczeni według programu mFOLFOX, u których stwierdzono brak przerzutów odległych lub zmiany przerzutowe ograniczone do jednej okolicy anatomicznej [39].

W badaniu klinicznym III fazy CAIRO-2 przeprowadzonym przez *Dutch Colorectal Cancer Group* oceniano skuteczność dołączenia cetuksymabu do chemioterapii (kapecytabiny i oksaliplatyny) skojarzonej z bewacyzumabem w grupie 755 chorych na raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania klinicznego choroby [40]. Pomimo zachęcających założeń teoretycznych i wyników badań eksperymentalnych po dołączeniu cetuksymabu do chemioterapii skojarzonej z leczeniem antyangiogennym nie stwierdzono wydłużenia mediany PFS w porównaniu z pacjentami nieleczonymi cetuksymabem (9,4 vs. 10,7 miesiąca, HR — 1,22; $p = 0,01$), nie wykazano również istotnego wydłużenia OS (odpowiednio 19,4 miesiąca vs. 20,3 miesiąca, $p = 0,16$). Co ciekawe, postępowanie takie prowadziło do istotnego pogorszenia wyników leczenia w grupie chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *KRAS* (mediana PFS: 8,1 vs. 12,5 miesiąca, $p = 0,003$). Mediana OS w tych badanych grupach chorych wyniosła odpowiednio 17,2 vs. 24,9 miesiąca ($p = 0,03$) na korzyść terapii niezawierającej cetuksymabu. Interesujące jest, że nawet w grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* nie obserwowano istotnego wydłużenia mediany PFS związanej z dołączeniem cetuksymabu do chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem [40]. Przyczyny obserwowanego braku poprawy wyników leczenia w grupie chorych otrzymujących cetuksymab można upatrywać w zwiększeniu nasilenia działań niepożądanych (biegunek i toksyczności skórnej) związanych z leczeniem skojarzonym, w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii z leczeniem antyangiogennym. Jednak odsetek chorych, u których zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych, był zbliżony w obu badanych grupach chorych [40, 41]. Innym wyjaśnieniem może być zaistnienie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych pomiędzy dwoma przeciwciałami monoklonalnymi lub pomiędzy przeciwciałami i lekami cytotoksycznymi. Interesujące jest, iż w grupie chorych, u których stosowano cetuksymab, obserwowano istotnie mniejszą częstość występowania nadciśnienia tętniczego w stopniu 3. i 4. (odpowiednio 9,3% vs. 14,8%, $p = 0,02$), które jest jednym z charakterystycznych powikłań leczenia antyangiogennego. Biorąc pod uwagę, że w niektórych badaniach odnotowano istotną korelację pomiędzy wystąpieniem nadciśnienia tętniczego i wynikami leczenia bewacyzumabem [42], można domniemywać, że dołączenie cetuksymabu do programu leczenia obejmującego stosowanie chemioterapii i bewacyzumabu prowadzi do

interakcji między tymi dwoma przeciwciałami i zmniejszenia efektywności terapii antyangiogennej. Oksaliplatyna po podaniu dożylnym w znacznym stopniu ulega związaniu z albuminami i immunoglobulinami osocza krwi. Wysłunięto zatem przypuszczenie, iż zastosowanie dożylnie dwóch przeciwciał monoklonalnych przed podaniem oksaliplatyny może prowadzić do zmniejszenia stężenia wolnej oksaliplatyny w osoczu krwi i zmniejszenia skuteczności leczenia cytotoksycznego [41]. Jednocześnie częstość neurotoksyczności związanej ze stosowaniem oksaliplatyny była porównywalna w obu badanych grupach chorych, chociaż obserwowano trend w kierunku mniejszej częstości występowania neuropatii czuciowej w stopniu 3. w grupie chorych leczonych cetuksymabem (10,4% vs. 7,7%, $p = 0,20$) [41].

Leczenie II rzutu

Badanie kliniczne *The Erbitux plus Irinotecan for Metastatic Colorectal Cancer* (EPIC) było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym III fazy, do którego włączono 1298 chorych na raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania klinicznego choroby z immunohistochemiczną ekspresją EGFR w komórkach nowotworowych. Do badania kwalifikowano chorych po niepowodzeniu (progresji choroby lub nietolerancji leczenia) chemioterapii I rzutu z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyny [43]. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania EPIC był czas całkowitego przeżycia chorych. W grupie badanej ($n = 648$) chorych leczono cetuksymabem w dawce 400 mg/m² w dniu 1. + 250 mg/m² co 7 dni w skojarzeniu z irynotekaniem w dawce 350 mg/m² w dniu 1. co 21 dni, natomiast w grupie kontrolnej ($n = 650$) u pacjentów stosowano wyłącznie terapię irynotekaniem [43].

Dołączenie cetuksymabu do monoterapii irynotekaniem istotnie poprawiło RR (16,4% vs. 4,2%, $p < 0,0001$) oraz medianę PFS (4 vs. 2,6 miesiąca, HR — 0,692, 95% CI: 0,61–0,77; $p \leq 0,0001$) przy braku wydłużenia czasu całkowitego przeżycia chorych (mediana OS: 10,7 vs. 10 miesięcy, HR — 0,975, 95% CI: 0,85–1,11; $p = 0,71$) [43]. Należy jednak podkreślić, iż niemal 50% chorych poddanych monoterapii irynotekaniem po wystąpieniu progresji choroby otrzymało leczenie z zastosowaniem cetuksymabu (z tego u ok. 87% chorych cetuksymab stosowano w skojarzeniu z irynotekaniem), co mogło wpływać na OS [43]. Ponadto w zakresie większości parametrów ocenianych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazano poprawę jakości życia chorych leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z monoterapią irynotekaniem ($p < 0,05$) [43].

Z kolei do badania klinicznego III fazy NCIC CTG CO.17 kwalifikowano chorych, u których wykazano ekspresję EGFR w komórkach raka jelita grubego, po

niepowodzeniu (progresji choroby lub nietolerancji leczenia) chemioterapii I i/lub II rzutu z zastosowaniem fluoropirymidyn, irynotekanu i oksaliplatyny. W grupie badanej chorzy otrzymywali cetuksymab w dawce 400 mg/m² w dniu 1. i następnie 250 mg/m² co 7 dni ($n = 287$), natomiast w grupie kontrolnej ($n = 285$) stosowano wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (BSC, *best supportive care*) [44].

Niewielki, choć istotny odsetek RR (8%, wyłącznie PR) stwierdzono w grupie chorych leczonych cetuksymabem, podczas gdy w grupie pacjentów, u których stosowano BSC, nie odnotowano odpowiedzi na leczenie ($p < 0,001$). W grupie badanej w porównaniu z grupą, w której stosowano wyłącznie BSC, uzyskano istotne wydłużenie 3-miesięcznego PFS (41% vs. 24%, $p < 0,001$), 6-miesięcznego PFS (15% vs. 3%) oraz OS (6,1 miesiąca vs. 4,6 miesiąca, HR — 0,77; $p = 0,005$). Odpowiada to 23-procentowej redukcji względnego ryzyka zgonu [44].

W badaniu NCIC CTG CO.17 dokonano oceny obecności mutacji w genie *KRAS* w grupie 394 chorych (69% pacjentów objętych badaniem); wykazano ją u 164 chorych (42%). Odsetek odpowiedzi na leczenie cetuksymabem był istotnie niższy w grupie chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *KRAS*, niż u pacjentów z prawidłowo funkcjonującym genem (1,2% vs. 12,8%) [44]. Natomiast w grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* leczonych cetuksymabem wykazano istotne wydłużenie mediany OS w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie BSC (9,5 vs. 4,8 miesiąca, HR — 0,55; $p < 0,001$), zaś odsetek rocznych przeżyć wyniósł odpowiednio 28,3% w porównaniu z 20,1% [44].

Stosowanie cetuksymabu w leczeniu chorych, u których doszło do rozwoju przerzutów w wątrobie

Szczególną sytuacją kliniczną jest stwierdzenie obecności przerzutów nowotworowych w wątrobie. Obecne standardy postępowania zakładają rozważenie resekcji chirurgicznej tych zmian. W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy CELIM, obejmującym 114 chorych, oceniono skuteczność cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX6 (grupa A) lub FOLFIRI (grupa B) w leczeniu chorych z nieresekcyjnymi przerzutami odległymi ograniczonymi do wątroby [45]. Plan leczenia zakładał podanie 8 kursów leczenia systemowego przed zabiegiem operacyjnym i 6 kursów chemioterapii po resekcji zmian przerzutowych w wątrobie. W grupie chorych, u których zastosowanie 8 kursów chemioterapii nie doprowadziło do stworzenia warunków do resekcji zmian przerzutowych w wątrobie, planowano kontynuację leczenia cytotoksycznego [45]. Dołączenie cetuksymabu do chemioterapii w grupie

chorych z nieresekcyjnymi przerzutami w wątrobie doprowadziło do uzyskania wysokiego RR (68% w grupie otrzymującej FOLFOX6 i 57% w grupie poddanej leczeniu FOLFIRI, $p = 0,23$), co przełożyło się na wysoki odsetek przeprowadzonych zabiegów metastazektomii. Resekcję R0 zmian przerzutowych w wątrobie wykonano u 38% chorych w grupie leczonej według programu FOLFOX6 i u 30% w grupie otrzymującej FOLFIRI. Resekcję R0 lub R1 ± termoablacją zmian przerzutowych w wątrobie wykonano u 46% chorych [45]. Retrospektywna ocena wyników leczenia wykazała, że najwyższe RR obserwowano w grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* (odpowiednio 70% vs. 41% przy obecności mutacji w genie *KRAS*, OR — 3,42; $p = 0,0080$) oraz w grupie chorych z prawidłowo funkcjonującymi genami zarówno *KRAS*, jak i *BRAF* (72% vs. 40% przy mutacji obecnej w jednym z tych genów, OR — 3,83; $p = 0,0030$) [45]. Dołączenie cetuksymabu do chemioterapii dodatkowo u 28% chorych doprowadza do stworzenia warunków do resekcji zmian przerzutowych w wątrobie [45].

Panitumumab

Leczenie I rzutu

Do klinicznego badania randomizowanego III fazy PRIME włączono 1096 chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby z ekspresją EGFR w komórkach nowotworowych, wykazaną w badaniu immunohistochemicznym [46]. W grupie badanej chorych poddano leczeniu panitumumabem w dawce 6 mg/m² co 14 dni w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX4 (oksalipatyna 85 mg/m² w dniu 1., leukoworyna 200 mg/m² w dniach 1. i 2., 5-FU 400 mg/m² bolus w dniach 1. i 2. oraz 5-FU 600 mg/m² wlew 22-godzinny w dniach 1. i 2. co 14 dni). W grupie kontrolnej chorych poddawano wyłącznie chemioterapii według programu FOLFOX4. U 60% pacjentów stwierdzono prawidłowe funkcjonowanie genu *KRAS* [46]. U tych chorych po dołączeniu panitumumabu do leczenia cytotoksycznego według programu FOLFOX4, w porównaniu z grupą osób poddanych wyłącznie chemioterapii FOLFOX4, wykazano jedynie trend w kierunku poprawy RR (odpowiednio 55% vs. 48% $p = 0,068$) oraz trend w kierunku wydłużenia mediany OS (23,9 vs. 19,7 miesiąca, HR — 0,83; $p = 0,072$), podczas gdy stwierdzono istotne wydłużenie mediany PFS (9,6 vs. 8,0 miesiący, HR — 0,80; $p = 0,02$) [46].

Natomiast w grupie chorych, u których odnotowano obecność mutacji w genie *KRAS*, nie obserwowano poprawy wyników leczenia (RR), wynikającej z dołączenia panitumumabu do chemioterapii FOLFOX4, stwierdzo-

no wręcz skrócenie mediany PFS (7,3 vs. 8,8 miesiąca, HR — 1,29; $p = 0,02$) oraz OS (15,5 vs. 19,3 miesiąca, HR — 1,24; $p = 0,07$) w porównaniu z grupą chorych poddanych wyłącznie chemioterapii według programu FOLFOX4 [46].

Podobnie do wyników badania CARO-2 (z cetuksymabem) dołączenie panitumumabu do cytotoksycznej terapii skojarzonej z leczeniem antyangiogennym wiązało się z brakiem poprawy wyników leczenia. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy PACCE w podgrupie 230 chorych leczonych irynotekaniem nie obserwowano istotnego wydłużenia PFS i OS związanego z dołączeniem panitumumabu do wymienionego schematu leczenia. Natomiast w grupie 823 chorych leczonych oksaliplatyną, bewacyzumabem i panitumumabem stwierdzono istotne skrócenie mediany PFS (10 vs. 11,4 miesiąca, HR — 1,44; $p = 0,004$) oraz mediany OS (19,4 vs. 24,5 miesiąca, HR — 1,43) w porównaniu z grupą, w której stosowano leczenie bez panitumumabu [47].

Leczenie II rzutu

Do randomizowanego badania klinicznego III fazy 20050181 włączono 1083 chorych na raka jelita grubego w uogólnionym stadium choroby z ekspresją EGFR w komórkach nowotworowych, wykazaną w badaniu immunohistochemicznym, po niepowodzeniu (progressja choroby lub nietolerancja leczenia) chemioterapii I rzutu opartej na pochodnych fluoropirymidyn [48]. U pacjentów stosowano leczenie panitumumabem w dawce 6 mg/m² co 14 dni w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI (irynotekan 180 mg/m² w dniu 1., leukoworyna 200 mg/m² w dniu 1., 5-FU 400 mg/m² bolus w dniu 1. oraz 5-FU 2400 mg/m² wlew 46-godzinny co 14 dni) lub wyłącznie chemioterapię FOLFIRI. U 55% chorych nie stwierdzono obecności mutacji w genie *KRAS* [48].

W grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* dołączenie panitumumabu do chemioterapii według programu FOLFIRI w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii FOLFIRI wiązało się z: — istotną poprawą RR (35% vs. 10%, $p < 0,001$); — istotnym wydłużeniem PFS (5,9 vs. 3,9 miesiąca, HR — 0,73; $p = 0,004$); — trendem w kierunku wydłużenia mediany OS (14,5 vs. 12,5 miesiąca, HR — 0,85; $p = 0,12$) [48].

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji w genie *KRAS* skojarzenie panitumumabu z powyższym leczeniem cytotoksycznym nie poprawiało wyników leczenia (RR, PFS ani OS) w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii według programu FOLFIRI [48].

Rokowanie u chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego z opornością na standardowe leczenie klasycznymi chemioterapeuty-

kami jest bardzo niekorzystne. Stosowanie panitumumabu poddano również ocenie w tej grupie pacjentów ($n = 463$) z progresją choroby po przebytych leczeniach pochodnymi fluoropirymidy, irynotekaniem i oksaliplatyną. Do badania klinicznego III fazy kwalifikowano chorych z wykazaną immunohistochemiczną ekspresją EGFR w komórkach raka jelita grubego. W grupie badanej pacjenci otrzymywali panitumumab w dawce 6 mg/m^2 co 14 dni ($n = 231$), natomiast w grupie kontrolnej ($n = 232$) stosowano wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (BSC) [49]. Protokół tego badania zakładał *a priori*, iż u chorych z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji choroby będzie można zastosować leczenie panitumumabem (tzw. *cross-over*). Odpowiedź na leczenie obserwowano u 10% chorych otrzymujących ten lek. W okresie 2 miesięcy progresję choroby stwierdzono u 70% chorych otrzymujących BSC, podczas gdy w grupie chorych stosujących panitumumab odsetek ten wyniósł do 51% (HR — 0,54; $p < 0,0001$; mediana PFS wyniosła odpowiednio 8 vs. 7,3 tygodnia). Z powodu znaczącego *cross-over*, dotyczącego około 76% pacjentów otrzymujących BSC, nie obserwowano istotnych różnic w zakresie OS w obu grupach chorych [49].

Badanie to było chronologicznie pierwszym, w którym analizowano wpływ obecności mutacji w genie *KRAS* na wyniki leczenia chorych na raka jelita grubego z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących wyłącznie BSC u chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* leczonych panitumumabem (ok. 57% chorych) obserwowano odpowiednio:

- odpowiedź na leczenie u 0% vs. 17% pacjentów;
- istotne wydłużenie PFS (mediana PFS wyniosła 7,3 vs. 12,3 tygodnia, HR — 0,45; $p < 0,0001$);
- nie wykazano wydłużenia OS z powodu znaczącego *cross-over* (7,6 vs. 8,1 miesiąca, HR — 0,99) [50].

Natomiast w grupie chorych z obecnością mutacji w genie *KRAS* nie stwierdzono poprawy wyników leczenia (RR, PFS i OS) związanych z przyjmowaniem panitumumabu w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie BSC [50].

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu i erlotynibu) w leczeniu paliatywnym chorych na raka jelita grubego

Stosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w terapii raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby poddano ocenie w wielu badaniach klinicznych I i II fazy. W badaniach I fazy nie wykazano odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem gefitynibu [51–53]. Jednak

ponieważ w badaniach tych odnotowano znaczący odsetek stabilizacji choroby, grupa badawcza ECOG przeprowadziła randomizowane badanie kliniczne II fazy, w którym porównano stosowanie gefitynibu w dawce 250 mg/d. i 500 mg/d. w monoterapii u chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia choroby z opornością na leczenie cytotoksyczne [54]. Odpowiedź na leczenie gefitynibem (w dawce 500 mg/d.) obserwowano jedynie u 1 spośród 110 chorych. U 20 pacjentów (18%) stwierdzono stabilizację choroby. Mediana czasu do progresji choroby (TTP, *time to progression*) wyniosła jedynie 1,9 miesiąca, zaś mediana OS 6,3 miesiąca [54], co wskazuje, iż gefitynib nie jest aktywnym lekiem w chemioterapii chorych na raka jelita grubego. W innych badaniach II fazy odsetki odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem gefitynibu w skojarzeniu z programami chemioterapii opartej na oksaliplatynie były wyższe niż u pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii, jednak wiązało się to z większą toksycznością, głównie pod postacią neutropenii i biegunki [55–57]. W badaniach oceniających stosowanie gefitynibu w skojarzeniu ze schematami chemioterapii opartymi na irynotekanie również obserwowano nasiloną toksyczność w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii, podczas gdy w innych badaniach I fazy odnotowano zadowalającą aktywność tej terapii przy akceptowalnej jej toksyczności [58–62].

W przeciwieństwie do gefitynibu zastosowanie erlotynibu w monoterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego wiązało się z 11-procentowym odsetkiem odpowiedzi na leczenie w badaniu I fazy [63] oraz 8-procentowym w badaniu II fazy [64]. Jednak w innym badaniu II fazy nie obserwowano odpowiedzi na leczenie erlotynibem. Podobnie jak w przypadku gefitynibu stosowanie erlotynibu w skojarzeniu z chemioterapią wydaje się wiązać z większą aktywnością niż w przypadku wyłącznej chemioterapii, ale też z większą toksycznością. W badaniu II fazy odnotowano dość wysoką toksyczność leczenia erlotynibem skojarzonym z bewacyzumabem i chemioterapią FOLFOX, co wiązało się z koniecznością redukcji dawek leków, zakończenia terapii i wyłączenia chorych z badania oraz z jego przedwczesnym zakończeniem [65]. Podobnie jak w przypadku gefitynibu stosowanie erlotynibu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w zredukowanej dawce wiązało się z częstym występowaniem biegunki w stopniu 3., neutropenii i toksyczności skórnej. Z kolei w innym badaniu I fazy toksyczność terapii gefitynibem w skojarzeniu z kapecytabiną i irynotekaniem w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego była akceptowalna, jednak aktywność tego schematu leczenia była porównywalna z historycznymi kohortami chorych leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem.

Stosowanie przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na EGFR w leczeniu uzupełniającym chorych na raka jelita grubego

Logiczną konsekwencją zastosowania cetuksymabu w leczeniu chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia choroby wydawało się podjęcie badań nad oceną skuteczności i bezpieczeństwa podawania tych leków w skojarzeniu z chemioterapią uzupełniającą u chorych na raka okrężnicy. W badaniu klinicznym NCCTG N0147 obejmującym chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego choroby oceniano skuteczność stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX6 (12 cykli) w porównaniu z wyłączną chemioterapią w leczeniu uzupełniającym. Do badania włączono 2300 chorych. Na początku 2008 roku wprowadzono do użytku klinicznego testy na obecność mutacji w genie *KRAS* i jednocześnie zmodyfikowano plan badania, wprowadzając centralną ocenę obecności mutacji w genie *KRAS*. Chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* (62% pacjentów, $n = 1847$) losowo przydzielano do grupy leczonej z zastosowaniem mFOLFOX6 ± cetuksymab, natomiast pozostałych pacjentów jedynie rejestrowano. Badanie zakończono po planowej analizie przejściowej, po zrekrutowaniu 90% zakładanej liczby chorych, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 23 miesiące. Przyczyną przedwczesnego zakończenia badania był brak poprawy wyników leczenia w postaci wydłużenia DFS i OS w grupie chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego, niezależnie od stanu genu *KRAS* [66, 67].

Teoretycznym wyjaśnieniem negatywnych wyników badania NCCTG N0147 jest istnienie potencjalnych różnic w biologii subklinicznej lub jawnej klinicznie choroby przerzutowej, które mogłyby przekładać się na różnice w efekcie działania cetuksymabu w tych dwóch sytuacjach klinicznych. Inną hipotezą jest pogorszenie tolerancji chemioterapii wskutek jednoczesnego stosowania cetuksymabu i chemioterapii. Obserwowano mianowicie częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie chorych w starszym wieku (> 60 lat) poddanych terapii cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią według programu mFOLFOX6, co wiązało się z przedwczesnym zakończeniem leczenia. Ponadto odnotowano istotnie mniejszą intensywność dawki oksaliplatyny i fluorouracylu u chorych leczonych cetuksymabem [66, 67].

Wyniki badania klinicznego NCCTG N0147 sugerują ponadto, iż obecność mutacji w genie *KRAS* ma znaczenie prognostyczne. Wykazano istotną poprawę odsetka 3-letniego DFS w grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem *KRAS* w porównaniu z grupą pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *KRAS* leczonych programem mFOLFOX6 ($n = 1276$;

odpowiednio 75,8% vs. 67,2%, HR — 0,7; $p = 0,04$) czy też poddanych terapii cetuksymabem w skojarzeniu z programem mFOLFOX6 ($n = 1276$; odpowiednio 72,3% vs. 64,2%, HR — 0,7; $p = 0,004$) [66, 67].

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z terapią cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI obserwowane w badaniu klinicznym CRYSTAL były typowe dla zastosowanych metod leczenia. Dołączenie cetuksymabu do leczenia cytotoksycznego wiązało się z: — brakiem nasilenia toksyczności hematologicznej chemioterapii; — zbliżoną częstością neutropenii w stopniu 3. i 4. (28,2% vs. 24,6%); — zbliżoną częstością występowania gorączki neutropenicznej (3,0% vs. 2,2%); — częstszym występowaniem biegunki w stopniu 3. i 4. (15,7% vs. 10,5%, $p = 0,008$); — pojawianiem się typowego powikłania terapii ukierunkowanej przeciwko EGFR, czyli toksyczności skórnej (występowanie wysypki skórnej w stopniu 3. i 4. odnotowano u 16,2% chorych) [36].

Działania niepożądane związane z zastosowaniem panitumumabu obserwowane w badaniu klinicznym PRIME były porównywalne we wszystkich grupach chorych, niezależnie od obecności lub braku mutacji w genie *KRAS* [49]. Częstość neutropenii w stopniu 3. i 4. wynosiła około 40%, zaś gorączki neutropenicznej około 2–3%. Natomiast u chorych poddanych leczeniu panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią — w porównaniu z wyłączną chemioterapią — częstość występowania poniższych powikłań w stopniu 3. i 4. była wyższa: — biegunka (18–20% vs. 9–10%); — zapalenie błony śluzowej *stomatitis/mucositis* (6–9% vs. 1–3%); — hipomagnezemia (6% vs. $< 1\%$).

Śmiertelność w badaniu klinicznym PRIME wyniosła 3–8%. U 2 chorych przyczyną zgonu było zapalenie płuc związane z leczeniem panitumumabem. Reakcje uczuleniowe w stopniu 3. wynikające z dożylniej infuzji panitumumabu obserwowano jedynie u 2 chorych [68].

Wysypka skórna dla niektórych pacjentów może stanowić poważny problem kosmetyczny i estetyczny. Po zastosowaniu panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX4 toksyczność skórna w stopniu 3. i 4. obserwowano u 31% chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *KRAS*, i u 37% pacjentów bez tej mutacji.

Problem profilaktyki powikłań skórnych związanych ze stosowaniem panitumumabu podjęto w randomizowanym badaniu II fazy STEPP [69]. Do badania włączono 95 chorych poddanych terapii panitumumabem w skojarzeniu z irynotekaniem lub programem FOLFIRI.

W grupie kontrolnej badania STEPP leczenie powikłań skórnych następowało w dowolnym momencie po ich wystąpieniu. W grupie leczonej eksperymentalnie w okresie 1.–6. tygodnia terapii panitumumabem stosowano leczenie profilaktyczne z udziałem kremów nawilżających (na okolice twarzy, dłoni, stóp, szyi, pleców, klatki piersiowej), kortykosteroidów zewnętrznie (1-procentowy hydrokortyzon), doksycykliny podawanej doustnie oraz kremów z filtrami UVA/UVB. Od 7. tygodnia kontynuację leczenia profilaktycznego pozostawiono do decyzji badaczy. Stosowanie leczenia profilaktycznego przez 6 tygodni w porównaniu z rozpoczęciem leczenia po wystąpieniu powikłań skórnych wiązało się ze zmniejszeniem o połowę odsetka chorych, u których występowała toksyczność skórna w stopniu równym i przekraczającym 2 (z 62% do 29%, OR — 0,3), w tym toksyczność skórna w stopniu 3. (z 21% do 6%) [69]. Mimo że profilaktyka może prowadzić do zmniejszenia częstości powikłań skórnych u chorych leczonych przeciwciałami przeciwko EGFR, obecnie nie jest to element standardowego postępowania. Oczywiście w przypadku wystąpienia powikłań skórnych zaleca się wdrożenie postępowania terapeutycznego zgodnie z istniejącymi zaleceniami [70, 71].

Na uwagę zasługuje zwiększenie toksyczności leczenia wskutek dołączenia panitumumabu do chemioterapii opartej na oksaliplatinie lub irynotekanie skojarzonej z podawaniem bewacyzumabu (badanie PACCE). U chorych poddawanych takiej terapii obserwowano głównie wyższą częstość występowania wysypki skórnej, biegunki, poważnych infekcji i zatorowości płucnej. Jednak odsetek pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych, oraz intensywność dawki leków cytotoksycznych były zbliżone w obu grupach chorych [47].

Podsumowanie

W przeprowadzonych badaniach klinicznych II i III fazy wykazano, iż u chorych na raka jelita grubego w stadium IV klinicznego zaawansowania, u których nie stwierdzono obecności mutacji w genie *KRAS* (*wild-type KRAS*), stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w skojarzeniu z chemioterapią paliatywną prowadzi do istotnej poprawy RR oraz istotnego wydłużenia PFS (a w niektórych badaniach także wydłużenia OS) w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Co ciekawe, wyniki niektórych badań sugerują, iż stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w skojarzeniu z chemioterapią w grupie chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w genie *KRAS*, prowadzi do pogorszenia wyników leczenia. Powyższe obserwacje stały się podstawą do wprowadzenia do praktyki klinicznej oceny obecności mutacji w genie *KRAS* jako

pierwszego biomarkera w terapii celowanej chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Obecność mutacji w genie *KRAS* jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR. Możliwe jest, iż innym negatywnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania odpowiedzi na takie leczenie jest obecność mutacji w genie *BRAF*. Ponadto obserwacje z niektórych badań sugerują, iż zarówno obecność mutacji w genie *KRAS*, jak i mutacji w genie *BRAF* u chorych na raka jelita grubego mają istotne znaczenie prognostyczne.

Wyniki badań klinicznych III fazy stały się podstawą aktualnie obowiązujących zapisów rejestracyjnych cetuksymabu i panitumumabu. Stosowanie cetuksymabu jest wskazane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, u których nie stwierdzono obecności mutacji w genie *KRAS*, w skojarzeniu z chemioterapią oraz w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatiną i irynotekaniem lub w przypadku nietolerancji irynotekanu. Panitumumab zaleca się w monoterapii u chorych na raka jelita grubego z przerzutami wykazującego ekspresję EGFR, u których nie stwierdzono obecności mutacji w genie *KRAS*, po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan.

Jedną z przyczyn obserwowanych różnic w wynikach badań klinicznych oceniających stosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na raka jelita grubego może być niezwykła złożoność szlaku przekazywania wewnątrzkomórkowego związanego z EGFR, a także obecność licznych interakcji tego szlaku ze szlakami przekazywania wewnątrzkomórkowego związanymi z innymi receptorami. Przyczyną obserwowanego w niektórych badaniach braku poprawy rezultatów leczenia w grupie chorych otrzymujących przeciwciała monoklonalne w skojarzeniu z chemioterapią mogło być także nasilenie działań niepożądanych związanych z leczeniem skojarzonym, wynikające ze zmniejszenia intensywności dawki lub konieczności przedwczesnego zakończenia terapii. Jeszcze innym wyjaśnieniem może być istnienie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych pomiędzy dwoma przeciwciałami monoklonalnymi lub pomiędzy przeciwciałami i lekami cytotoksycznymi. Ponadto wyniki takich badań klinicznych, jak CAIRO-2 i PACCE wskazują, że pozytywne rezultaty badań eksperymentalnych i wstępnych badań klinicznych nie zawsze przekładają się na poprawę wyników leczenia w prospektywnych, randomizowanych badaniach III fazy. Należy podkreślić, iż dane dokumentujące synergizm pomiędzy inhibitorami EGFR i lekami antyangiogennymi pochodzą z badań oceniających leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z zastosowaniem przeciwciała przeciwko receptorowi dla VEGF lub oligonukleotydów antysensownych, ale nie przeciwciał monoklonalnych przeciwko

VEGF. W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania udoskonalonych modeli eksperymentalnych ludzkich nowotworów złośliwych, które mogłyby być zastosowane w badaniach przedklinicznych, służących do wstępnej, krytycznej oceny wykorzystania nowych metod leczenia z kategorii terapii celowanych.

Piśmiennictwo

- Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2: 127–137.
- Gullick W.J. The epidermal growth factor system of ligands and receptors in cancer. *Eur. J. Cancer* 2009; 45 (supl. 1): 205–210.
- Lockhart A.C., Berlin J.D. The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy. *Semin. Oncol.* 2005; 32: 52–60.
- Radinsky R., Risin S., Fan D. i wsp. Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells. *Clin. Cancer Res.* 1995; 1: 19–31.
- Kluftinger A.M., Robinson B.W., Quenville N.F. i wsp. Correlation of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 oncogene product to known prognostic indicators of colorectal cancer. *Surg. Oncol.* 1992; 1: 97–105.
- Goldstein N.S., Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001; 92: 1331–1346.
- McKay J.A., Murray L.J., Curran S. i wsp. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 2258–2264.
- Wan C.W., McKnight M.K., Brattain D.E. i wsp. Different epidermal growth factor growth responses and receptor levels in human colon carcinoma cell lines. *Cancer Lett.* 1988; 43: 139–143.
- Cunningham D., Humblet Y., Siena S. i wsp. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.
- Gross M.E., Zorbas M.A., Danels Y.J. i wsp. Cellular growth response to epidermal growth factor in colon carcinoma cells with an amplified epidermal growth factor receptor derived from a familial adenomatous polyposis patient. *Cancer Res.* 1991; 51: 1452–1459.
- Karameris A., Kanavaros P., Aninos D. i wsp. Expression of epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in gastric and colorectal carcinomas. An immunohistological study of 63 cases. *Pathol. Res. Pract.* 1993; 189: 133–137.
- Radinsky R. Modulation of tumor cell gene expression and phenotype by the organ-specific metastatic environment. *Cancer Metastasis Rev.* 1995; 14: 323–338.
- Spano J.P., Lagorce C., Attan D. i wsp. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 102–108.
- Al-Mulla F., Keith W.N., Pickford I.R. i wsp. Comparative genomic hybridization analysis of primary colorectal carcinomas and their synchronous metastases. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 306–314.
- Paredes-Zaglul A., Kang J.J., Essig Y.P. i wsp. Analysis of colorectal cancer by comparative genomic hybridization: evidence for induction of the metastatic phenotype by loss of tumor suppressor genes. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4: 879–886.
- Steele R.J., Kelly P., Ellul B., Eremin O. Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 1990; 77: 1352–1354.
- Steele R.J., Kelly P., Ellul B., Eremin O. Immunohistochemical detection of epidermal growth factor receptors on human colonic carcinomas. *Br. J. Cancer* 1990; 61: 325–326.
- Koretz K., Schlag P., Moller P. Expression of epidermal growth factor receptor in normal colorectal mucosa, adenoma, and carcinoma. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* 1990; 416: 343–349.
- Moorghen M., Ince P., Finney K.J. i wsp. Epidermal growth factor receptors in colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 1990; 10: 605–611.
- Mayer A., Takimoto M., Fritz E. i wsp. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdm gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 2454–2460.
- Barbacid M. Ras genes. *Annu. Rev. Biochem.* 1987; 56: 779–827.
- Bos J.L. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989; 49: 4682–4689.
- Lowy D.R., Willumsen B.M. Function and regulation of ras. *Annu. Rev. Biochem.* 1993; 62: 851–891.
- Schubert S., Shannon K., Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 295–308.
- Blick S.K.A., Scott L.J. Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck and metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2007; 67: 2585–2607.
- Weber J., McCormack P.L. Panitumumab: in metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. *BioDrugs* 2008; 22: 403–411.
- Hecht J.R., Peeters M., Van Cutsem E. i wsp. Safety and tolerability of panitumumab, a fully human monoclonal antibody (mab), in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann. Oncol.* 2006; 17 (supl. 9): ix124, abstr. 361P.
- Lievre A., Bachet J.B., Le Corre D. i wsp. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 3992–3995.
- Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F. i wsp. 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: 2643–2648.
- De Roock W., Plesseaux H., De Schutter J. i wsp. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 508–515.
- Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F. i wsp. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 1166–1169.
- Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J. i wsp. 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: 3230–3237.
- Lambrechts D., De Roock W., Prenen H. i wsp. The role of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations as markers of resistance to cetuximab in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 15s, abstr. 4020.
- Ruzzo A., Cremolini C., Loupakis F. i wsp. Association of BRAF mutations and EGFR Intron-1 L/L genotype with resistance to cetuximab plus irinotecan treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 15s; abstr. 4058.
- Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. i wsp. Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5705–5712.
- Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E. i wsp. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1408–1417.
- Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. i wsp. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 663–671.
- Bokemeyer C., Kohne C., Rougier P. i wsp. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15s, abstr. 3506.
- Maughan T.S., Adams R., Smith C.G. i wsp. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15s, abstr. 3502.
- Tol J., Koopman M., Cats A. i wsp. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 563–572.
- Punt C.J., Tol J. More is less-combining targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6: 731–733.
- Scartozzi M., Galizia E., Chiorrini S. i wsp. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 227–230.
- Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. i wsp. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin

- failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2311–2319.
44. Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. i wsp. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2040–2048.
 45. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. i wsp. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 11: 38–47.
 46. Douillard J.-Y., Siena S., Cassidy J. i wsp. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J. Clin. Oncol.* 28: 4697–4705.
 47. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T. i wsp. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 672–680.
 48. Peeters M., Price T.J., Cervantes A. i wsp. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 28: 4706–4713.
 49. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. i wsp. 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: 1658–1664.
 50. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. i wsp. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
 51. Baselga J., Rischin D., Ranson M. i wsp. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4292–4302.
 52. Herbst R.S., Maddox A.-M., Rothenberg M.L. i wsp. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3815–3825.
 53. Ranson M., Hammond L.A., Ferry D. i wsp. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2240–2250.
 54. Rothenberg M.L., LaFleur B., Levy D.E. i wsp. Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9265–9274.
 55. Hartmann J.T., Kroening H., Bokemeyer C. i wsp. Phase I study of gefitinib in combination with oxaliplatin and weekly 5-FU/FA (FUFOX) for second-/third-line treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 16s, abstr. 3154.
 56. Kuo T., Cho C.D., Halsey J. i wsp. Phase II study of gefitinib, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin therapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5613–5619.
 57. Fisher G.A., Kuo T., Ramsey M. i wsp. A phase II study of gefitinib, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7074–7079.
 58. Arnold D., Constantin C., Seufferlein T. i wsp. Phase I study of gefitinib in combination with capecitabine and irinotecan for 2nd- and/or 3rd-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 16s, abstr. 3691.
 59. Veronese M.L., Sun W., Giantonio B. i wsp. A phase II trial of gefitinib with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1846–1849.
 60. Meyerhardt J., Clark J., Supko J. i wsp. Phase I study of gefitinib, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 60: 661–670.
 61. Hochhaus A., Hofheinz R., Heike M. i wsp. Phase I study of gefitinib in combination with FOLFIRI as 2nd./3rd-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 16s, abstr. 3674.
 62. Wolpin B., Clark J., Meyerhardt J. i wsp. Phase I study of gefitinib plus FOLFIRI in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2006; 6: 208–213.
 63. Hidalgo M., Siu L.L., Nemunaitis J. i wsp. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3267–3279.
 64. Keilholz U., Arnold D., Niederle N. i wsp. Erlotinib as 2nd and 3rd line monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Results of a multicenter two-cohort phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 16s, abstr. 3575.
 65. Meyerhardt J.A., Stuart K., Fuchs C.S. i wsp. Phase II study of FOLFOX, bevacizumab and erlotinib as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1185–1189.
 66. Goldberg R.M., Sargent D.J., Thibodeau S.N. i wsp. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15s, abstr. 3508.
 67. Alberts S.R., Sargent D.J., Smyrk T.C. i wsp. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15s, abstr. CRA3507.
 68. Douillard J., Cassidy J., Jassem J. i wsp. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): efficacy by skin toxicity (ST). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15s, abstr. 3528.
 69. Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B. i wsp. Skin toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1351–1357.
 70. Lynch T.J., Kim E.S., Eaby B. i wsp. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12: 610–621.
 71. Tan E.H., Chan A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 2009; 43: 1658–1666.