Anti-EGFR léčba kolorektálního karcinomu

Stanislav Batko

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Metastatický kolorektální karcinom patří mezi nejčastější nádorová onemocnění a významně se podílí na celkových počtech úmrtí na nádorová onemocnění. Vstup monoklonálních protilátek proti VEGF a EGFR v roce 2004 byl milníkem v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, který vedl k významnému zlepšení prognózy metastatického onemocnění. S objevem nových prediktivních markerů došlo k lepší selekci pacientů, kteří z této léčby mohou profitovat a tudíž širšímu naplnění smyslu cílené, na míru šité léčby. Tento článek se zabývá stručnou historií vývoje anti-EGFR terapie u kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: BRAF, cetuximab, EGFR, kolorektální karcinom, panitumumab, RAS.

Anti-EGFR therapy in colorectal carcinoma

Metastatic colorectal carcinoma is among the most common tumour diseases and is a major contributor to the overall death rate from tumour diseases. The introduction of anti-VEGF and anti-EGFR monoclonal antibodies in 2004 was a milestone in treating metastatic colorectal carcinoma that has led to a significantly improved prognosis in metastatic disease. The discovery of novel predictive markers has resulted in better selection of patients who can benefit from this treatment, and thus in a broader fulfilment of the purpose of targeted and tailored therapy. The present article deals with a brief history of development of anti-EGFR therapy in colorectal carcinoma.

Key words: BRAF, cetuximab, EGFR, colorectal carcinoma, panitumumab, RAS.

Úvod

Kolorektální karcinom je s celosvětovou incidencí 1,4 milionů osob ročně a 694 tisíci úmrtími ročně 3. nejčastější malignitou na světě (1). V České republice je kolorektální karcinom (KRK) diagnostikován u zhruba 8 200 pacientů, což jej činí nejčastějším zachyceným maligním nádorem (vyjma nemelanomových kožních zhoubných novotvarů). Celkově i přes existenci screeningu je stále více než 50 % KRK diagnostikováno ve 3. nebo 4. stadiu (2). Data národního onkologického registru ukazují postupné zlepšování výsledků diagnostiky a léčby reflektované indexem incidence/mortality, nicméně dle posledních dat z roku 2014 je kolorektální karcinom příčinou úmrtí u 48 % diagnostikovaných pacientů.

Historický vývoj

V posledních 2 dekáдах došlo k významnému zlepšení výsledků léčby metastatického

kolorektálního karcinomu (mCRC), přičemž nejvýznamnější podíl na tomto zlepšení přináší nová biologická léčiva. V současné době lze biologickou terapii využívanou v léčbě mCRC rozdělit na léčiva cílená na angiogenezi zprostředkovanou vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem – VEGF signalizací a léčiva cílená na receptor epidermálního růstového faktoru EGFR. V tomto textu se zaměříme na roli 2 monoklonálních protilátek, cetuximabu a panitumumabu u mCRC. Je zajímavé, jak zdoluhavá cesta vede k nynějšímu léčebnému postavení anti-EGFR léčiv. Epidermální růstový faktor (EGF) byl objeven už v roce 1962 v extraktu ze slinných žláz v rámci výzkumu, při kterém byly extraktem slinných žláz ošetřovány novorozené myši, což u nich vedlo k rychlejšímu otevření očí a vývoji zubů (3). Receptor pro EGF byl objeven po více než 10 letech v roce 1973 na lidských fibroblastech (4). V průběhu 80. a 90. let byla identifiková-

na a blíže poznána role EGF a EGFR ve stimulaci růstu kolorektálních karcinomů, exprese EGFR byla popsána u cca 25–77 % kolorektálních nádorů (5). EGFR je transmembránový receptor aktivující signální dráhy MAPK, PI3K/Akt a Jak2/Stat3. Jako klinicky nejvýznamnější se ukázala aktivace signální dráhy MAPK. Byly publikovány práce popisující míru exprese EGFR jako negativní prognostický faktor (6). Na základě průkazu cíle pro anti-EGFR protilátku obsahovaly všechny tehdejší studie základní vstupní kritérium imunochemicky prokázanou expresi EGFR.

Jako první byla vyvinuta chimérická monoklonální protilátka IgG1 cetuximab. V preklinických studiích vykázal několikanásobně vyšší afinitu k EGFR než přirozené ligandy TGF- α a EGF, přičemž navázání cetuximabu vedlo k internalizaci a degradaci EGFR bez fosforylace receptoru a aktivace signálních drah. První studie s cetuximabem byly zahájeny v roce 1994.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Stanislav Batko, stanislav.batko@fnmotol.cz

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(2): 66–71

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2017

Tab. 1. Významné studie v 3. linii

Studie	Fáze	Primární cíl	Ramena	PFS	OS
BOND	2	RR	Cetuximab + irinotekan vs. cetuximab	4,1 vs. 1,5 měsíce; 95 % CI 0,42–0,71; $p < 0,001$	8,6 vs. 6,9 měsíce; 95 % CI 0,68–1,21; $p = 0,48$
CO.17	3	OS	Cetuximab vs. placebo	HR 0,68; 95 % CI 0,57–0,80; $p < 0,001$	6,1 vs. 4,6 měsíce; HR 0,77; 95 % CI 0,64–0,92; $p = 0,005$
Panitumumab vs. placebo	3	PFS	Panitumumab vs. placebo	8 vs. 7,3 týdne; HR 0,54; 95 % CI 0,44–0,66; $p < 0,0001$	HR 1,00; 95 % CI 0,82–1,22

RR – četnost odpovědí; PFS – přežití bez progresu; OS – celkové přežití; CI – interval spolehlivosti

Panitumumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2 cílená na EGFR působící stejným mechanismem receptorové inhibice jako cetuximab, přičemž první publikace o jeho použití se datují do roku 1997.

Výsledky klinických studií fáze 2 (8–10) otevřely cestu ke klinickému použití cetuximabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Studie BOND (10) z roku 2004 potvrdila efektivitu cetuximabu u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (a výsledky preklinického výzkumu ukazujícího na synergické působení mezi irinotekanem a cetuximabem). Parciální odpověď byla zaznamenána u 22,9 % v rameni cetuximabu s irinotekanem v porovnání s 10,8 % pacientů v rameni s cetuximabem, $p = 0,007$. Kombinační léčba proti monoterapii také vedla k prodloužení mediánu doby do progresu (4,1 vs. 1,5 měsíce, $p < 0,001$) a výsledky naznačily trend k delšímu přežití; 8,6 měsíce vs. 6,9 měsíce, $p = 0,48$. Na základě těchto studií byl cetuximab v roce 2004 schválen FDA a EMEA k léčbě předléčeného mCRC. Ke srovnání efektivity cetuximabu s nejlepší podpůrnou péčí (BSC) došlo až v roce 2007, kdy byla publikována velká randomizovaná studie (11) CO.17, prokazující statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití (6,1 vs. 4,6 měsíce, HR 0,77; 95 % CI 0,64–0,92; $p = 0,005$). V dubnu 2006 byly odprezentovány výsledky studie fáze 3 srovnávající panitumumab proti BSC u pacientů s mCRC předléčených oxaliplatinou, irinotekanem a 5-fluorouracilem (13). Léčba panitumumabem vedla k signifikantnímu sníže-

ní rizika progresu onemocnění (HR, 0,54; 95 % CI, 0,44–0,66, $p = 0,0001$). Medián doby PFS byl 8 týdnů (95 % CI, 7,9–8,4) u panitumumabu proti 7,3 týdnům (95 % CI, 7,1–7,7) u BSC. Objektivní odpověď nastala u 10 % pacientů v rameni s panitumumabem a 0 % pacientů v rameni s BSC ($p = 0,0001$). Nebyl zaznamenán žádný rozdíl v OS, což se přičítalo na vrub designu studie, kdy bylo 76 % pacientů v rameni s BSC po progresi léčeno panitumumabem.

Anti-EGFR léčba se v praxi osvědčila nicméně bylo zjevné, že i přes selekci pacientů exprimujících EGFR na nádorových buňkách, na monoterapii anti-EGFR protilátkou byla zaznamenána odpověď pouze u 10–15 % pacientů.

Vývoj prediktivních markerů léčby

Od roku 2005 byly postupně publikovány práce zpochybňující expresi EGFR coby kritérium nasazení léčby anti-EGFR protilátkami. Podskupinové analýzy studií (12–15) s cetuximabem i panitumumabem neprokázaly korelaci mezi stupněm exprese EGFR a léčebnou odpovědí, byl však zaznamenán trend k delšímu přežití při výskytu kožního exantému G3 a nízká šance na odpověď při absenci kožního rashe. V rámci hledání dalších prediktivních biomarkerů odpovědi byly s negativním výsledkem zkoumány mutace EGFR, které se u kolorektálního karcinomu vyskytují velmi vzácně či amplifikace genu pro EGFR. V roce 2006 byla publikována práce popisující vliv mutačního stavu exonu 2 genu KRAS na odpověď léčby cetuximabem (16), přičemž mutace exonu 2

genu KRAS vyskytující se u cca 27–43 % karcinomů kolorekta byly popsány už v polovině 80. let 20. století (17, 18). Po této publikaci byly provedeny analýzy exonu 2 KRAS genu i v dalších studiích (19–25), přičemž do léčebných doporučení NCCN bylo začleněno testování mutací na základě metaanalýzy dřívějších menších studií (26) již v roce 2008. V této metaanalýze bylo zjištěno, že je mutace exonu 2 genu KRAS velmi signifikantně spojená s absencí odpovědi na léčbu, s vysokou specifičností (0,93), ale poměrně nízkou senzitivitou (0,47) a tudíž je nutné pátrat po dalších příčinách rezistence na léčbu EGFR protilátkami. Později provedené analýzy v dalších studiích odhalily stejný negativní efekt na účinnost léčby u mutací exonů 3 a 4 genu KRAS a mutací exonů 2–4 genu NRAS (27–29). Zprůměrované výsledky odhalily, že cca 17 % pacientů s wild type exonem 2 KRAS jsou nositeli jiné mutace RAS genů (u 2,6–8 % pacientů byly nalezeny mutace genu NRAS). Testování mutací RAS se stalo součástí doporučení NCCN v roce 2014. V současnosti probíhají diskuze o roli BRAF mutace vyskytujících se u 5–10 % karcinomů kolorekta, jenž je spojena s kratším přežitím bez progresu i celkovým přežitím a má tudíž roli negativního prognostického markeru. Metaanalýzy hodnotící BRAF jako prediktivní marker odpovědi docházejí ke konfliktním výsledkům (30–34).

2. linie léčby proti placebo

Povzbudivé výsledky u předléčených pacientů vedly k testování obou léčiv u méně předléčených pacientů. V 2. linii byly antiEGFR protilátky zkoumány v několika studiích.

Tab. 2. Významné studie v 2. linii

Studie	Fáze	Primární cíl	Ramena	PFS	OS
EPIC	3	OS	Cetuximab + irinotekan vs. irinotekan	4,0 vs. 2,6 měsíce; HR 0,692; 95 % CI 0,617–0,776; $p = 0,0001$	10,7 vs. 10,0 měsíce; HR 0,975; 95 % CI 0,854–1,114; $p = 0,71$
PICCOLO	3	OS	Panitumumab + irinotekan vs. irinotekan	HR 0,78, 95 % CI 0,64–0,95; $p = 0,015$	10,4 vs. 10,9 měsíce HR 1,01, 95 % CI 0,83–1,23; $p = 0,91$
20050181	3	OS + PFS	Panitumumab + FOLFIRI vs. FOLFIRI	6,7 vs. 4,9 měsíce, HR 0,82, CI 0,69–0,97, $p = 0,023$ *6,9 vs. 5,5 měsíce; HR 0,68; $p = 0,006$	14,5 vs. 12,5 měsíce, HR 0,92 [95 % CI 0,78, 1,10]; $p = 0,37$ *18,7 vs. 15,4 měsíce; HR 0,83; $p = 0,15$

RR – četnost odpovědí; PFS – přežití bez progresu; OS – celkové přežití; *v RAS + BRAF wild type populaci

Tab. 3. Významné studie v 1. linii proti placebu

Studie	Fáze	Primární cíl	Ramena	PFS	OS
CRYSTAL	3	PFS	Cetuximab + FOLFIRI vs. FOLFIRI	*11,4 vs. 8,4 měsíce; HR 0,56; 95 % CI 0,41–0,76, p < 0,001	*28,4 vs. 20,2 měsíce; HR 0,69; 95 % CI 0,54–0,88, p = 0,0024
OPUS	2	ORR	Cetuximab + FOLFOX vs. FOLFOX	8,3 vs. 7,2 měsíce; HR 0,567, 95 % CI 0,375–0,856; p = 0,0064	22,8 vs. 18,5 měsíce; HR 0,855, 95 % CI 0,599–1,219; p = 0,39
COIN	3	OS	Cetuximab + oxaliplatin + 5-FU/kapecitabin vs. oxaliplatin + 5-FU/kapecitabin	8,6 vs. 8,6 měsíce; HR 0,96; 95 % CI 0,82–1,12; p = 0,60	§19,9 vs. 20,1 měsíce; HR 1,02, 95 % CI 0,83–1,24; p = 0,86
NORDIC VII	3	PFS	Cetuximab + FLOX vs. FLOX	7,9 vs. 8,7 měsíce; HR = 1,07, 95 % CI 0,79–1,45; p = 0,66	20,1 vs. 22,0 měsíce; HR = 1,14; 95 % CI 0,80–1,61, p = 0,48
PRIME	3	PFS	Panitumumab + FOLFOX vs. FOLFOX	†10,1 vs. 7,9 měsíce; HR = 0,72, 95 % CI 0,58–0,90; p = 0,004	†26,0 vs. 20,2 měsíce; HR 0,78; 95 % CI 0,62–0,99; p = 0,043
TAILOR	3	PFS	Cetuximab + FOLFOX vs. FOLFOX	9,2 vs. 7,4 měsíce; HR = 0,69, 95 % CI 0,54–0,89; p = 0,004	20,7 vs. 17,8 měsíce; HR = 0,76, 95 % CI 0,61–0,96; p = 0,02

RR – četnost odpovědí; PFS – přežití bez progresce; OS – celkové přežití; * analýza RAS wt subpopulace z roku 2015; § RAS + BRAF wildtype subpopulace; † RAS wildtype populace

V roce 2008 byly zveřejněny výsledky studie EPIC (35) zkoumající cetuximab v kombinaci s irinotekanem proti samotnému irinotekanu v 2. linii léčby. Primárním cílem bylo celkové přežití, u nějž však nebyl zaznamenán mezi ramenem cetuximabu s irinotekanem vs. irinotekanem samotným rozdíl (10,7 vs. 10,0 měsíce, p = 0,71). Autoři studie absenci rozdílu přičítali na vrub poststudiové expozici cetuximabu u 47 % pacientů v rameni se samotným irinotekanem. Další studie hodnotící efekt anti-EGFR léčby v 2. linii zkoumala panitumumab v kombinaci s FOLFIRI proti samotnému FOLFIRI byla publikovaná v roce 2010 (25). Primární cíle byly PFS a OS, přičemž došlo k významnému prodloužení PFS, nikoliv však OS. Aktualizovaná data publikovaná později v 2013 potvrdila prodloužení PFS (panitumumab + FOLFIRI vs. FOLFIRI (6,7 vs. 4,9 měsíce, HR 0,82, CI 0,69–0,97, p = 0,023)), u OS nebyl prokázán významný rozdíl (14,5 vs. 12,5 měsíce, HR 0,92 (95 % CI 0,78, 1,10); p = 0,37)) což autoři přisuzují významnému podílu pacientů (34 %) v rameni s FOLFIRI, kteří byli po progresi léčeni anti-EGFR terapií. Efektivita kombinace panitumumabu s irinotekanem proti monoterapii irinotekanem byla v 2. linii léčby mCRC zkoumána ve studii PICCOLO. Finální analýza neprokázala rozdíl v celkovém přežití mezi rameny (panitumumab + irinotekan vs. irinotekan 10,4 vs. 10,9 měsíců (HR 1,01, 95 % CI 0,83–1,23; p = 0,91)).

1. linie léčby proti placebu

V 1. linii léčby mCRC nejdříve proběhlo několik studií fáze 2 (12), v nichž byl testován cetuximab s různými režimy (IFL, FOLFIRI, AIO irinotekan, FUFOX, FOLFOX) s velmi slibnými výsledky (ORR 48–81 %, OS 23–33 měsíců). V roce 2007 byly publikovány výsledky studie fáze 3 CRYSTAL hodnotící cetuximab v 1. linii me-

tastatického kolorektálního karcinomu. Studie splnila primární cíl prodloužení PFS (8,9 měsíce vs. 8 měsíců, p = 0,0479), ukázala vyšší četnost odpovědí, mezi skupinami s FOLFIRI + cetuximabem a FOLFIRI však nebyl prokázán významný rozdíl v celkovém přežití (19,9 vs. 18,6 měsíce, p = 0,31). Aktualizovaná analýza publikovaná v roce 2011 na subpopulaci pacientů s KRAS wildtype tumory ukázala zlepšení PFS (9,9 vs. 8,4 měsíce), četnosti odpovědí (57,3 % vs. 39,7 %) a proti původní KRAS neselektované populaci i zlepšení celkového přežití (23,5 vs. 20,0 měsíce, p = 0,0093). Poslední analýza studie CRYSTAL z 2015 analyzovala celkové přežití v RAS wildtype populaci, kde bylo v subpopulaci 367 z původních 1 198 pacientů zaznamenáno 28,4 měsíce v rameni s cetuximabem proti 20,2 měsíce (HR 0,69; 95 % CI, 0,54–0,88, p = 0,0024).

V roce 2011 však byly zveřejněny také výsledky 2 dalších studií s cetuximabem, které efektivitě cetuximabu v 1. linii nepotvrdily. Studie fáze 2 OPUS (21) zkoumala cetuximab v 1. linii léčby s chemoterapií na bázi oxaliplatinu a fluorouracilu, přičemž formálně tato studie vyšla jako pozitivní, neboť primárním cílem byla četnost odpovědí, a ta v KRAS wild type subpopulaci při srovnání ramen s chemoterapií FOLFOX vs. FOLFOX + cetuximab vyšla 34 % vs. 57 % (p = 0,0027) a také zaznamenáno prodloužení PFS (7,2 měsíce vs. 8,3 měsíce, p = 0,0064), avšak nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v celkovém přežití (18,5 měsíce vs. 22,8 měsíce, p = 0,39) i přes srovnatelnou expozici dalším, poststudiovým terapiím. Druhá, rozsáhlejší studie fáze 3 COIN (22), do níž bylo zařazeno celkem 1 630 pacientů, hodnotila přidání cetuximabu k chemoterapii na bázi oxaliplatinu a fluorouracilu (infuzního nebo kapecitabinu). Primárním cílem bylo celkové přežití, sekundárním cílem pak PFS a toxický profil. Nebylo zaznamenáno prodloužení

přežití v populaci KRAS wildtype pacientů (17,9 měsíce vs. 17,0 měsíce) ani v subpopulaci RAS + BRAF wildtype pacientů (20,1 měsíce vs. 19,9 měsíce). Do třetice, v dubnu 2012 publikovaná studie fáze 3 NORDIC VII (23) zkoumala přidání cetuximabu do kombinace k režimu FLOX. Hodnoceno bylo 566 pacientů. Studie neprokázala rozdíl ve svém primárním cíli – PFS (KRAS wild type cetuximab + FLOX vs. FLOX (7,9 vs. 8,7 měsíce, HR = 1,07 (95 % CI, 0,79–1,45), p = 0,66)), ke zlepšení v parametru nedošlo ani po dalším vyselektování subpopulace KRAS + BRAF wild type. Nebyl prokázán ani rozdíl v celkovém přežití v populaci KRAS wild type se mezi rameny (cetuximab + FLOX vs. FLOX (20,1 vs. 22,0 měsíce, HR = 1,14 (95 % CI, 0,80–1,61), p = 0,48) a dokonce ani v četnosti odpovědí (49 % vs. 41 %, p = 0,15). Je vhodné poznamenat obdobnou expozici pacientů v obou ramenech poststudiové terapie. Konkurenční panitumumab v 1. linii léčby mCRC byl testován ve studii fáze 3 PRIME (36), jejímž primárním cílem bylo PFS. Výsledky v RAS wild type subpopulaci 512 z celkových 1 183 pacientů z roku 2013 ukázaly splnění primárního cíle PFS; panitumumab + FOLFOX 10,1 měsíce vs. 7,9 měsíce při samotné chemoterapii FOLFOX (HR = 0,72, 95 % CI 0,58–0,90; p = 0,004), i sekundárního cíle celkového přežití (26,0 vs. 20,2 měsíce, HR 0,78; 95 % CI 0,62–0,99; p = 0,04). Zúžení výběru na RAS + BRAF wild type pacienty pak dále mírně zlepšilo výsledky OS 28,3 vs. 20,9 měsíce, HR 0,74, 95 % CI 0,57–0,96; p = 0,02. Poslední studie zkoumající anti-EGFR léčbu proti placebu pochází z Číny, kde byl testován cetuximab v kombinaci s chemoterapií FOLFOX u 504 pacientů s KRAS wild type tumory. V roce 2015 publikovaná analýza subpopulace 393 pacientů s RAS wild type tumory uspěla v průkazu primárního cíle PFS (9,2 vs. 7,4 měsíce; HR = 0,69, 95 % CI 0,54–0,89; p = 0,004) i sekundárního cíle OS (20,7 vs. 17,8 měsíce; HR = 0,76, 95 % CI 0,61–0,96; p

Tab. 4. Významné studie srovnávající proti sobě biologická léčiva

Studie	Fáze	Primární cíl	Ramena	PFS	OS
1. linie					
CALB/SWOG 80405	3	OS	Cetuximab + (FOLFOX/FOLFIRI) vs. bevacizumab + (FOLFOX/FOLFIRI)	11,4 vs. 11,3 měsíce; HR 1,1; 95 % CI 0,9–1,3; p = 0,31	32,0 vs. 31,2 měsíce; HR 0,9; 95 % CI 0,7–1,1; p = 0,4
FIRE 3	3	RR a PFS	FOLFIRI + cetuximab vs. FOLFIRI + bevacizumab 1. linie	10,0 vs. 10,3 měsíce; HR 0,97; 95 % CI 0,78–1,20; p = 0,77	33,1 vs. 25,0 měsíce; HR 0,697; 95 % CI 0,54–0,90 p = 0,0059
PEAK	2	PFS*	FOLFOX + bevacizumab vs. FOLFOX + cetuximab 1. linie	13,0 vs. 10,1 měsíce; HR = 0,66; 95 % CI 0,46–0,95; p = 0,03	41,3 vs. 28,9 měsíce, HR 0,63; 95 % CI 0,39–1,02, p = 0,058
2. linie					
SPIRITT	2	PFS*	FOLFIRI + panitumumab vs. FOLFIRI + bevacizumab	7,7 vs. 9,2 měsíce HR = 1,01; 95 % CI 0,68–1,50; p = 0,97	18,0 vs. 21,4 měsíce; HR = 1,06; 95 % CI 0,75–1,49; p = 0,75
Prodige 18 – Accord 22	2	PFS po 4 měsících	Chemoterapie + cetuximab/bevacizumab	7,3 vs. 5,7 měsíce; p = 0,0714	19,3 vs. 11,4 měsíce, p = 0,0709
3. linie					
ASPECCT	3	OS (noninferiorita panitumumabu)	Panitumumab vs. cetuximab 3. linie	3,8 vs. 4,7 měsíce; HR = 1,03; 95 % CI 0,89–1,19	10,0 vs. 9,9 měsíce; HR = 1,02; 95 % CI 0,87–1,19

ORR = celková četnost odpovědi, PFS = přežití bez progresu, OS – celkové přežití; *Ve studii nebyla formálně testována žádná hypotéza

Tab. 5. Výsledky metaanalýz 3 studií srovnávajících anti-EGFR a anti-VEGF terapii v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu

Studie	Výsledky OS	Výsledky PFS	Výsledky ORR
Khattak (53)	HR 0,77; 95 % CI, 0,63–0,95; p = 0,016	HR 0,92; 95 % CI, 0,71–1,18; p = 0,50	OR 1,46; 95 % CI, 1,13–1,90; p = 0,004
Pietrantonio (54)	HR 0,81; 95 % CI, 0,71–0,92; p = 0,002	HR 0,77; 95 % CI 0,60–0,98; p = 0,03	RR = 1,33; 95 % CI, 1,09–1,62; p = 0,004
Heinemann (55)	HR 0,80; 95 % CI 0,68–0,93		

Obr. 1. Celkové přežití v RAS subpopulaci studie FIRE 3

= 0,02). Panitumumab má tedy v 1. linii díky jediné publikované randomizované studii fáze 3 pozitivní data o účinnosti v kombinaci s režimem FOLFOX, s režimem FOLFIRI nebyly provedeny randomizované studie. Cetuximab má pro 1. linii v kombinaci s režimem FOLFIRI oporu ve výsledcích studie CRYSTAL, pro kombinaci s režimem na bázi oxaplatiny jsou k dispozici 3 negativní randomizované studie (COIN, NORDIC VII a OPUS), ale pouze jediná pozitivní studie TAILOR.

Studie srovnávající účinnost biologické léčby

V roce 2004 odstartovala éra anti-VEGF terapie randomizovanou studií fáze 3 (37) s bevacizumabem v kombinaci s režimem IFL. Anti-VEGF i anti-EGFR protilátky přirozeně směřovaly k použití do stejných linií léčby, a tak se přímo nabízelo porovnat účinnost těchto léčiv. V roce 2013 byly publikovány výsledky studií FIRE 3 (38) srovnávající cetuximab proti bevacizumabu v kombinaci s FOLFIRI a studie PEAK (39, 40) srovnávající panitumumab proti bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií FOLFOX. Obecně se v literatuře lehce opomíná, že primárním cílem studie FIRE 3 bylo porovnání četnosti odpovědí a zde jsou k dispozici konfliktní výsledky (RR v RAS wild type subpopulaci hodnocené investigátory cetuximab vs. bevacizumab 65 % vs. 60 %, OR, 1,28; p = 0,128, nezávislé hodnocení RR 72 % vs. 56 %,

OR = 2, p = 0,003). Nebyl zaznamenán rozdíl v PFS (RAS wild type subpopulace, cetuximab vs. bevacizumab 10,3 vs. 10,2 měsíce; HR 0,97; p = 0,77). Byl zaznamenán rozdíl v celkovém přežití (RAS subpopulace cetuximab vs. bevacizumab 33,1 měsíce vs. 25 měsíců, HR 0,7, p = 0,0059). Křivky celkového přežití začaly divergovat až po 12 měsících (obrázek 1), což se ukázalo jako velmi stimulující, neboť mezi odborníky vzplála živá diskuze o vlivu další léčby včetně léčebných kombinací, možného vlivu sekvence biologických léčiv ve smyslu účinnosti v 2. linii (41), a do popředí zájmu se dostaly koncepty hloubky léčebné odpovědi (42–44) a časné nádorové regrese (45–47). Výsledky studie PEAK u 170 pacientů v RAS wildtype subpopulaci také ukázaly lepší přežití pro kombinaci FOLFOX + panitumumab proti FOLFOX + bevacizumab (41,3 vs. 28,9 měsíce, HR 0,63, 95 % CI 0,39–1,02, p = 0,058), je však vhodné všimnout si horní hranice intervalu spolehlivosti, hodnoty hladiny významnosti a hlavně faktu, že v této studii nebyla formálně testována žádná hypotéza. V roce 2014 se objevily výsledky 3. studie CALGB/SWOG 80405 (48, 49) testující cetuximab proti bevacizumabu ve formě sdělení v rámci ASCO meetingu. Studie byla zahájena již v roce 2005, přičemž primárním cílem bylo celkové přežití. Investigátoři měli možnost zvolit chemoterapeutický režim FOLFOX nebo FOLFIRI, pacienti byli randomizováni původně do 3 ramen, cetuximabu, bevacizumabu nebo kombinaci cetuximabu a bevacizumabu.

Obr. 2. Diagram poměru rizik při léčbě anti-EGFR vs. anti-VEGF protilátkami **Obr. 3.** Přežití ve studii CALGB/SWOG 80405 dle lokalizace tumoru a podané biologické léčby

cizumabu. Rameno s kombinací bylo posléze uzavřeno na základě poznatků o negativním vlivu kombinace cetuximabu a bevacizumabu na léčebné výsledky a kvalitu života a v roce 2008 bylo připojeno dodatkové vstupní kritérium wild type forma genu KRAS. Celkově do ní bylo zařazeno 3 058 pacientů, tato populace se ovšem po zahájení retrospektivního/prospektivního testování mutace KRAS zúžila na 1 137 KRAS wild type pacientů a RAS wild type se podařilo identifikovat u 526 pacientů. V rámci této subpopulace se neprokázal rozdíl mezi léčebnými rameny ve smyslu primárního cíle OS (32,0 vs. 31,2 měsíce; HR 0,9; 95 % CI 0,7–1,1; $p = 0,4$) ani PFS (11,4 vs. 11,3 měsíce; HR 1,1; 95 % CI 0,9–1,3; $p = 0,31$). Studii CALGB/SWOG 80405 jsou vyčítána doposud nezveřejněná podrobná data a stala se obdobně jako FIRE 3 zdrojem řady subanalýz střídavě favorizující obě léčiva.

Ve 2. linii léčby mCRC jsou publikovaná data významně skromnější. Studie fáze 2 SPIRITT (50) hodnotila léčebné výsledky v 1. linii režimem FOLFOX + bevacizumab předléčených KRAS wild type pacientů randomizovaných

k podání FOLFIRI + panitumumab/bevacizumab. Mezi oběma rameny nebyl prokázán rozdíl v přežití bez progresu ani v celkovém přežití. Nejčerstvěji byly na ASCO 2016 publikovány výsledky studie Prodige 18 – Accord 22 (51), do níž byli zařazeni KRAS wild type pacienti po progresi na 1. linii chemoterapie (FOLFOX nebo FOLFIRI) v kombinaci s bevacizumabem. Chemoterapie byla v 2. linii podána dle schématu (1. linie FOLFOX → 2. linie FOLFIRI, 1. linie FOLFIRI → 2. linie FOLFOX), a do kombinace byli randomizováni k cetuximabu či bevacizumabu. Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v žádném z parametrů (PFS ve 4 měsících, PFS, OS). V roce 2014 byly také publikovány výsledky studie fáze 3 ASPECCT (52), která u 999 pacientů předléčených oxaliplatinou, irinotekanem a 5-fluorouracilem srovnávala panitumumab a cetuximab. Primárním cílem byla noninferiorita panitumumabu v celkovém přežití. Studie ukázala shodné výsledky účinnosti; v rameni s panitumumabem celkové přežití 10,4 měsíce proti 10,0 měsícům v rameni s cetuximabem (HR 0,97; 95 % CI 0,84–1,11).

V rámci studií porovnávající účinnost anti-EGFR a anti-VEGF terapií zastoupených cetuximabem a panitumumabem proti bevacizumabu vedly jejich protichůdné výsledky podpořené faktem, že každá ze studií má slabiny v designu či v realizaci k provedení několika metaanalýz (53–55) shodně svědčících pro delší přežití a vyšší četnost léčebných odpovědí s anti-EGFR terapií v 1. linii léčby RAS wild type metastatického kolorektálního karcinomu.

Výsledky těchto metaanalýz snad mohly působit dojmem pozvolna se zaostřujícího obrazu adekvátní léčby mCRC, poměrně záhy, v roce 2016 byly na konferencích ASCO a ESMO prezentovány retrospektivní analýzy účinnosti biologické léčby v závislosti na lokalizaci tumoru ve studiích CALGB 80405, FIRE 3, PEAK a PRIME, které ukázaly významné rozdíly v terapeutické odpovědi mezi pravým a levým tračníkem. Karcinomy pravého tračníku (cékum až celé colon transversum do slezinného ohbí) měly horší prognózu přežití v porovnání s levým tračníkem, ale ještě více vynikly rozdíly v účinnosti anti-EGFR protilátek mezi pravým a levým tračníkem, kde dosahovaly významně lepších výsledků. Anti-VEGF léčba reprezentovaná bevacizumabem dosahovala v porovnání s anti-EGFR terapií lepších výsledků u pravého tračníku a naopak horších výsledků u levého tračníku. Ve studii CALGB 80405 (55) byl u pacientů s KRAS wild type nádory pravého tračníku medián celkového přežití 19,4 měsíce proti 33,3 měsíce u pacientů s nádory levého tračníku. U pacientů léčených cetuximabem s tumory pravého tračníku bylo zaznamenáno celkové přežití 16,7 měsíce proti 36 měsícům při lokalizaci v levém tračníku (pacienti s bevacizumabem a tumory pravého tračníku 24,2 měsíce proti 31,4 měsíce při lokalizaci v levém tračníku). Obdobně ve studii FIRE 3 (56) bylo u pacientů s KRAS wild type pravostrannými tumory při léčbě cetuximabem dosaženo mediánu přežití 16,1 měsíce proti 38,7 měsíce u levostranné lokalizace (skupina s bevacizumabem pravý vs. levý tračník 22,7 vs. 28,0 měsíce). Je vhodné poznamenat, že u všech třech studií se jednalo o retrospektivní analýzy, které vyžadují ověření v prospektivní studii.

Závěr

Léčba anti-EGFR protilátkami je u kolorektálního karcinomu používána již více než dekádu,

Tab. 6. Porovnání mediánů přežití cetuximabu a bevacizumabu dle lokalizace tumoru u head to head studií v 1. linii mCRC

Studie (RAS wt subpopulace)	Pravý tračník anti-EGFR vs. anti-VEGF	Levý tračník anti-EGFR vs. anti-VEGF
CALGB 80405 (56)	13,7 vs. 29,2 měsíce, HR 1,36 (0,93–1,99), p = 0,10	39,3 vs. 32,6 měsíce, HR 0,77 (0,59–0,99), p = 0,04
FIRE 3 (58)	18,3 vs. 23,0 měsíce, HR 1,31 (0,81–2,11), p = 0,28	38,3 vs. 28,0 měsíce HR 0,63 (0,48–0,85), p = 0,002
PEAK (59)	17,5 vs. 21,0 měsíce, HR 0,45 (0,08–2,49)	43,4 vs. 32,0 měsíce HR 0,84 (0,22–3,27)

během níž vystřídal optimismus určitě vystřízlivěním s tím, jak se ukázalo, že exprese EGFR není prediktorem léčebné odpovědi, následované určitou skepsí po negativních výsledcích několika velkých studií podpořených metaanalýzou z roku 2012 (60), negující přínos anti-EGFR protilátek v léčbě s chemoterapií na bázi oxaliplatiny. Díky novým poznatkům došlo k významnému zlepšení výběru pacientů, kteří mohou

profitovat z léčby anti-EGFR protilátkami. Novější studie porovnávající léčebný efekt anti-EGFR a anti-VEGF terapie u RAS wild type pacientů ukázaly stejné nebo lepší výsledky anti-EGFR. Retrospektivní analýzy dle lokalizace tumoru publikované v roce 2016 silně favorizující anti-EGFR protilátky u levého tračníku a naznačující naopak větší benefit z léčby bevacizumabem u pravého tračníku, v podstatě předznamenaly

začátek rozdrobení kolorektálního karcinomu na podjednotky, který bude zřejmě pokračovat vzhledem k velmi slibným léčebným výsledkům imunoterapie u MSI high tumorů kolorekta. Budoucnost anti-EGFR terapie bude založena na překonávání primární a sekundární rezistence kombinací s tyrozinkinázovými inhibitory cílenými na další proteiny v rámci signálních drah aktivovaných EGFR.

LITERATURA

1. Torre LA, Global cancer statistics, 2012, CA Cancer J Clin. 2015; 65(2): 87–108.
2. Zdravotnictví ČR: Nová data Národního onkologického registru ČR (NOR) za rok 2014 NZIS Report č. R/1 (09/2016) dostupné z www.uzis.cz/system/files/NZIS_REPORT_c_R01_09_16_NOR_0.pdf
3. Francis Edwin. A Historical Perspective of the EGF Receptor and Related Systems, Methods Mol Biol. 2006; 327: 1–24.
4. Morley D. Hollenberg and Pedro Cuatrecasas, Epidermal Growth Factor: Receptors in Human Fibroblasts and Modulation of Action by Cholera Toxin, Proc Natl Acad Sci U S A. 1973; 70(10): 2964–2968.
5. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy, Endocrine-Related Cancer 2001; 8: 3–9.
6. Hemming AW. Prognostic markers of colorectal cancer: An evaluation of DNA content, epidermal growth factor receptor, and Ki-67, Journal of Surgical Oncology. November 1992; 51(3): 147–152.
7. Waugh MG, Hsuan JJ. EGFR receptors as transcription factors: ridiculous or sublime? Nat Cell Biol 2001; 3: E209–11.
8. Saltz L, Rubin M, Hochester H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract] Proc Am Soc Clin Oncol. 2001;20 Abstract 7.
9. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol. 2004; 22: 1201–1208.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 337–345.
11. Jonker DJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer, N Engl J Med. 2007; 357(20): 2040–2048.
12. Tabernero J. Phase II Trial of Cetuximab in Combination With Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer, Journal of Clinical. 2007; 25(30): 5225–5232.
13. Van Cutsem E. 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, Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(13): 1658–1664.
14. Hebbbar M. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer, Anticancer Drugs. 2006; 17(7): 855–857.
15. Chung KY, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry, J Clin Oncol. 2005; 23(9): 1803–1810.
16. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 2006; 66: 3992–3995.
17. Capon DJ, Seeburg PH, McGrath JP, et al. Activation of Ki-ras2 gene in human colon and lung carcinomas by two different point mutations. Nature 1983; 304: 507–513.
18. Forrester K, Almoguera C, Han K, et al. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. Nature 1987; 327: 298–303.
19. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1757–1765.
20. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011; 29: 2011–2019.
21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 663–671.
22. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011; 377: 2103–2114.
23. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012; 30: 1755–1762.
24. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1626–1634.
25. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. 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 2010; 28: 4706–4713.
26. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaklopouli D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 2008; 9: 962–972.
27. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol. Aug 2010; 11(8): 753–762. PMID 20619739
28. Irahara N, Baba Y, Noshio K, et al. NRAS mutations are rare in colorectal cancer. Diagn Mol Pathol. Sep 2010; 19(3): 157–163. PMID 20736745
29. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, et al. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. Jul 2014; 53(7): 852–864. PMID 24666267
30. Pietrantonio F, Petrelli F, Cohn A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer. Mar 2015; 51(5): 587–594. PMID 25673558
31. Mao C, Liao RY, Qiu LX, et al. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Mol Biol Rep. Apr 2011; 38(4): 2219–2223. PMID 20857202
32. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. Dec 10 2008; 26(35): 5705–5712. PMID 19001320
33. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol. Dec 10 2009; 27(35): 5924–5930. PMID 19884556
34. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. Aug 18 2009; 101(4): 715–721. PMID 19603018
35. Sobrero AF. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer, J Clin Oncol. 2008; 26(14): 2311–2319.
36. Douillard JY, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer N Engl J Med 2013; 369(11): 1023–1034.
37. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2335–2342.
38. Heinemann V, von Weikersthal L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. J Clin Oncol 2014; 15(10): 1065–1075.
39. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: a randomized study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as

first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract 3631). *J Clin Oncol* 31, 2013; (Suppl; abstr 3631).

40. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK (study 20070509): a randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 30, 2012; (Suppl; abstr 446).

41. Wainberg ZA, Drakaki A. The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1205–20.

42. Nozawa H. Deepness of Response' Is Associated with Overall Survival in Standard Systemic Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer, *Chemotherapy*. 2014; 60(5–6): 360–367.

43. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP, et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC); *Eur J Cancer*. 2015; 51(14): 1927–1936.

44. Mansmann UR, Sartorius U, Laubender RP, et al. Deepness of response: A quantitative analysis of its impact on post-progression survival time after first-line treatment in patients with mCRC. *J Clinical Oncol* 31, 2013; (Suppl. 4; abstr 427).

45. Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, et al. *J Clinical Oncol* October 2013;31(30): 3764–3775.

46. Heinemann V, et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with

metastatic colorectal cancer (mCRC); *Eur J Cancer*. 2015; 51(14): 1927–1936.

47. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol* 2015; 26(6): 1188–1194.

48. Lenz H, et al. PHase III trial of irinotecan/5-fu/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-fu/leucovorin (MFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (PTS) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl. 4): abstract A5010.

49. Venook AP, et al. Phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with Bevacizumab or Cetuximab for patients w/ KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol* 2014; 32(Suppl. 5): abstract LBA3.

50. Hecht JR, SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer, *Clin Colorectal Cancer*. 2015; 14(2): 72–80.

51. Hirt S, Borg Ch, Bertaut A, et al. *J Clin Oncol* 34, 2016 (Suppl; abstr 3514).

52. Price T, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study, *Lancet Oncol*, 2014; 15(6): 569–579.

53. Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of

first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials, *Clin Colorectal Cancer*. 2015; 14(2): 81–90.

54. Pietrantonio F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 ;96(1): 156–166.

55. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer, *Eur J Cancer*. 2016; 67: 11–20.

56. Venook AP, et al. ASCO 2016 (Abstract No. 3504)

57. Heinemann V, et al. Gender and Tumor Location as Predictors of Efficacy in 1st-line Treatment with FOLFIRI plus Cetuximab or Bevacizumab – Results from the AIO KRK-0306 (FIRE3) Trial, *ASCO* 2014 (Abstract No. 3600).

58. Holch JW. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials, *European Journal of Cancer* 2017; 70: 87–98.

59. Boeckx N, et al. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 6): abstract 89P (and poster).

60. Zhou SW, Huang YY, Wei Y, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis. *PLOS ONE* 2012; 7(11): e50925.