

Prediktivní biomarker RAS: křižovatka nebo pokračování v nastolené cestě – letní update roku 2014

Luboš Holubec, Ondřej Fiala, Vít Martin Matějka, Václav Liška, Vladislav Třeška, Jindřich Fínek

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Radioterapeutická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta v Plzni

Chirurgická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta v Plzni

Kolorektální karcinom má v České republice nejvyšší četnost výskytu a zaujímá jednu z čelních příček incidence na světě. Pouze nemocní s resekovatelnými vzdálenými metastázami mají naději na vyléčení. Hlavním cílem onkologické léčby tedy zůstává prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Možnosti klasické chemoterapie se v současnosti zdají být vyčerpány. Další prodloužení přežití pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mKRK) přinesla cílená biologická léčba. Klíčové je nalezení vhodných prediktivních biomarkerů, které dovolí identifikaci cílové populace pacientů. V přehledovém článku je analyzován stav mutace RAS vzhledem k možné sekvenci cílené biologické léčby u nemocných s mKRK s ohledem na nová data, která byla prezentována na ASCO 2014.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, sekvence cílené léčby, RAS.

Predictive biomarker RAS: a crossroads or continuing the path taken – summer update 2014

Colorectal cancer has the highest incidence rate in the Czech Republic and occupies one of the leading positions in incidence worldwide. Only patients with resectable distant metastases have hope for a cure. Prolongation of survival and improvement in the quality of life thus remain the main goal of cancer treatment. The possibilities of classic chemotherapy appear to be currently exhausted. Further prolongation of survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) has been provided by targeted biological therapy. It is crucial to find suitable predictive biomarkers that will allow identification of a target population of patients. The review article analyses the RAS mutation status with respect to the possible sequence of targeted biological therapy in patients with mCRC with regard to the new data presented at ASCO 2014.

Key words: colorectal cancer, sequence of targeted therapy, RAS.

Onkologie 2014; 8(5): 219–221

Úvod

Kolorektální karcinom se vyznačuje jednou z nejvyšších četností výskytu mezi maligními onemocněními. Česká republika zaujímá jednu z čelních příček incidence, o kterou se střídavě dělí s Maďarskem, Slovenskem, Izraelem a Novým Zélandem (1). Navzdory screeningu se nedaří dlouhodobě snížit počet pacientů, kteří přicházejí až ve III. a IV. klinickém stadiu onemocnění, což negativně ovlivňuje jejich prognózu. Zatímco v časných stadiích onemocnění zůstává základní léčebnou modalitou chirurgická léčba, u inoperabilních pacientů představuje základ léčby systémová chemoterapie. Identifikace důležitých molekulárních struktur v nádorové buňce a jejím mikroprostředí umožnilo zařadit do léčebné strategie kolorektálního karcinomu cílenou léčbu.

Onkologická léčba mKRK

S výjimkou malé skupiny pacientů s potenciálně resekabilními vzdálenými metastázami, kteří mají po chirurgickém zákroku naději na vyléčení, zůstává hlavním cílem léčby prodloužení přežití při zlepšení nebo alespoň zachování kvality života. V uplynulých desetiletích bylo dosaženo vý-

znamného prodloužení přežití pacientů. Medián celkového přežití (OS), který u neléčených pacientů dosahoval půl roku, byl zavedením 5-fluorouracilu/leukovorinu prodloužen na dvojnásobek. Základem chemoterapeutických režimů je 5-fluorouracil (5-FU) – v intravenózní formě v potenciaci s leukovorinem, kdy režimy s kontinuálním podáním jsou upřednostněny před podáním bolusovým. Novější variantou 5-FU je podání perorálního fluoropyrimidinu kapecitabinu. Zavedení cytostatik vyšší generace oxaliplatinu a irinotekanu do léčebných schémat vedlo k posunutí mediánu OS až za hranici 20 měsíců.

Možnosti chemoterapie se v současné době zdají být vyčerpány, přestože zajímavých výsledků dosahují i chemoterapie, z nichž preferovanou volbou by měl být dle současných evropských doporučení režim FOLFOXIRI (2–5). Kombinace chemoterapií s cílenou léčbou vede k vysoké četnosti léčebných odpovědí (92 % u panitumumabu; 80,9 % u cetuximabu a 65 % u bevacizumabu (6–8). Tato možnost je vzhledem ke značné toxicitě použitelná jen u velmi omezeného počtu pacientů ve velmi dobrém výkonnostním stavu.

Jak již bylo zmíněno, další prodloužení přežití pacientů s metastazujícím kolorektál-

ním karcinomem (mKRK) přinesla cílená léčba. Kombinace cílené léčby s režimy na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatinu a irinotekanu prodloužuje medián přežití pacientů až ke dvaceti a více měsícům (9–12). V tomto článku se zaměříme na nové poznatky z loňského a letošního roku, které posouvají léčbu mKRK o další krok vpřed.

Cílená léčba – prediktivní biomarker RAS

Cílená léčba umožňuje zaměřit terapeutickou intervenci na pacienty, u kterých můžeme očekávat největší prospěch z léčby. Tím se vyhneme nežádoucí toxicitě u pacientů bez benefitu z léčby a současně tak snížíme neúčelné vynaložené náklady. Klíčové je nalezení vhodných prediktivních biomarkerů, které dovolí identifikaci cílové populace pacientů. Vůbec prvním objeveným prediktivním biomarkerem v oblasti kolorektálního karcinomu byl onkogen KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), který ukončil éru necíleného podávání cílené léčby. Analýza studií s panitumumabem a cetuximabem ukázala, že pacienti s mutací genu pro KRAS protein nemají z léčby prospěch, na rozdíl od pacientů s nemutovaným (wild-type) genem.

Zajímavým faktem zůstává, že se doposud nepodařilo identifikovat žádný prediktor u cílené anti-VEGF léčby (12–14).

Na kongresech ASCO (American Society of Clinical Oncology) a WCGIC (Congress on Gastrointestinal Cancer) v roce 2013 byla prezentována předem plánovaná retrospektivní analýza biomarkerů ze studie PRIME s panitumumabem, která představila nový prediktivní biomarker *RAS*. V původní wt *KRAS* populaci pacientů byl vyšetřován stav mutace genu pro *KRAS* protein na exonu 2 (kodony 12 a 13). V předem plánované retrospektivní analýze byl u těchto pacientů vyšetřen stav mutace genu *KRAS* dále na exonu 3 (kodon 61) a exonu 4 (kodony 117 a 164) a stav mutace *NRAS* na stejných exonech (tj. kodonech 12, 13, 61, 117, 164). Dodatečně byl analyzován ještě kodon 59 na exonu 3. Celkem bylo nalezeno dalších 17,2 % mutací. Onkogeny *RAS* kódují stejnojmenné proteiny, které hrají důležitou roli v dostředivé signalizační kaskádě receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). V buňce se vyskytuje současně *KRAS*, *NRAS* i *HRAS*. Zatímco mutace *HRAS* se u kolo-rectálního karcinomu prakticky nevyskytují, zdá se na základě in vitro studií, že *KRAS* podporuje hyperproliferaci, na rozdíl od onkogenu *NRAS*, který se podílí na kancerogenezi spíše inhibicí apoptózy. Výsledky pacientů s nemutovanou formou genu ve všech kodonech (wt *RAS*) potvrdily, že správný výběr pacientů pro léčbu vede k lepším výsledkům než u pacientů s wt *KRAS* pouze na exonu 2. Medián přežití pacientů s wt *RAS* na všech exonech dosáhl 26,0 měsíců ve srovnání s 20,2 měsíce v rameni se samotnou chemoterapií FOLFOX (HR 0,76; 95 % CI 0,63–0,92; $p = 0,0057$), což představuje nejdelší do té doby prokázaný rozdíl mediánů (5,8 měsíce) v randomizované studii fáze III srovnávající biologickou léčbu (v kombinaci s chemoterapií) se samotnou chemoterapií a jasně potvrzuje správnost konceptu cílené léčby (16). Zajímavé byly výsledky post hoc analýzy, které prokázaly, že i u nemocných s multilokálními metastázami, nevhodných pro radikální chirurgické řešení, došlo k signifikantnímu prodloužení PFS a OS (17). V rameni s panitumumabem dosáhlo přežití bez progresu 11,1 měsíce ve srovnání s 8,0 měsíci v rameni se samotnou chemoterapií (HR = 0,73; 95 % CI 0,60–0,90; $p = 0,0027$), celkové přežití pak bylo v rameni s panitumumabem 23,8 měsíce oproti 18,4 měsíce u pacientů léčených samotným režimem FOLFOX (HR = 0,78; 95 % CI 0,63–0,96; $p = 0,00185$). Update analýzy *RAS* prokázal, že neefektivnější je podání kombinace panitumumab + FOLFOX 4 u ne-

mocných se statutem wt *RAS*/BRAF, kteří jsou v dobrém klinickém stavu ECOG PS 0/1 – PFS bylo při podání kombinace s panitumumabem o 4 měsíce delší ve srovnání se samotným režimem FOLFOX (12,3 vs. 9,3 měsíce, HR 0,69; 95 % CI 0,56–0,86; $p = 0,0007$), u celkového přežití došlo k prodloužení o 6,6 měsíce (29,7 vs. 23,1 měsíce; HR 0,71; 95 % CI 0,57–0,88; $p = 0,0022$). Rozdíl v četnosti odpovědí dosáhl statistické signifikance (RR v rameni s panitumumabem činila u wt *RAS* pacientů 59 % oproti 46 % v rameni se samotnou chemoterapií FOLFOX, HR 1,63; 95 % CI 1,13–2,38; $p = 0,009$), což mělo vliv i na rozdíl v hloubce odpovědi a četnosti RO resekce. Recentně zveřejněná subanalýza studie CRYSTAL prokázala u pacientů s mKRK a s wt *RAS* ($n = 367$), kteří dostávali v 1. linii léčby kombinaci cetuximab + FOLFIRI v porovnání s nemocnými léčenými pouze režimem FOLFIRI v monoterapii prodloužení PFS o 3 měsíce (11,4 vs. 8,4 %, $p = 0,0001$) a prodloužení OS o 8,2 měsíce (medián 28,4 vs. 20,2 měsíce, $p = 0,0024$). Zároveň došlo ke zvýšení četnosti RR o 27,7 % (66,3 % vs. 38,6 %, $p < 0,0001$). Dále byla provedena subanalýza studie fáze II OPUS, která porovnávala v 1. linii mKRK kombinaci léčby cetuximab + FOLFOX4, versus pouze režim FOLFOX4 v monoterapii. Zveřejněná subanalýza prokázala u pacientů s mKRK a s wt *RAS* ($n = 87$) signifikantní zvýšení četnosti léčebných odpovědí: RR 57,9 % u kombinace cetuximab + FOLFOX4 vs. 28,6 % u monoterapie FOLFOX4 ($p = 0,008$); u PFS a OS však nebylo dosaženo signifikantních výsledků (18). Z uvedených výsledků vyplývá, že cetuximab, podobně jako bevacizumab, prodlužuje v 1. linii léčby celkové přežití v kombinaci s chemoterapií na bázi irinotekanu; bevacizumab navíc prokázal prodloužení OS i v kombinaci se samotným 5 FU nebo kapecitabinem. V kombinaci s režimem FOLFOX prodloužil signifikantně celkové přežití doposud pouze panitumumab (12, 19).

Možné sekvence cílené léčby u mKRK

Panuje shoda, že při plánování biologické léčby je klíčová volba terapie v 1. linii. Při absenci studií přímo srovnávající biologickou léčbu navzájem nebylo dosud jasné, jaký je optimální algoritmus léčby pacientů s mKRK. Nicméně v NCCN i ESMO guidelines 2014 je nyní jasně stanovena nutnost analýzy *RAS* ještě před zahájením 1. linie léčby mKRK. Zatímco u pacientů s mutovaným *RAS* máme v 1. linii léčby pro kombinaci s chemoterapeutickými režimy k dispozici pouze bevacizumab, u wt *RAS* je situace složitější: výsledky studií podporují podání kteréhokoli z přípravků biologické léčby.

Určitým vodítkem mohou být nyní tři studie z posledních let prezentované na světových kongresech ASCO a WCGIC, přímo srovnávající bevacizumab s EGFR inhibitory.

V lednu roku 2013 byly na kongresu ASCO GI (ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium) prezentovány výsledky prvního head to head srovnání EGFR inhibitoru panitumumabu s inhibitorem angiogeneze bevacizumabem. Ve studii fáze II PEAK byli pacienti s wt *KRAS* (exon 2) randomizováni do ramene FOLFOX6 + panitumumab nebo FOLFOX6 + bevacizumab. Primárním cílem bylo PFS, dalšími cíli pak OS, četnost odpovědí (RR), četnost RO resekce a analýza biomarkerů. Ta byla prezentována v červnu na kongresu ASCO. Pacienti s wt *RAS* dosáhli PFS 13,1 měsíce v rameni s panitumumabem vs. 10,1 měsíce v rameni s bevacizumabem (HR 0,66, 95%CI 0,46–0,95; $p = 0,03$). Mutace *RAS* je negativním prediktorem účinnosti panitumumabu, což se potvrdilo i ve výsledcích pacientů s wt *KRAS* (exon 2) s mutací na některém z kodonů na dalších exonech. Přežití bez progresu u nich bylo kratší v rameni s panitumumabem nežli v rameni s bevacizumabem (7,8 měsíce vs. 8,9 měsíce, (HR 1,39; 95% CI: 0,73–2,64; $p = 0,32$) (20). Velmi zajímavé bylo srovnání celkového přežití. V rameni s bevacizumabem činil medián OS 28,9 měsíce, což je v souladu s výsledky z řady jiných studií i registrů. V rameni s panitumumabem dosáhl medián OS 41,3, což představuje rozdíl 12,4 měsíce ve prospěch panitumumabu (HR 0,63; 95% CI 0,39; 1,02; $p = 0,058$). HR 0,63 představuje přitom 37% snížení rizika úmrtí ve srovnání s léčbou bevacizumabem (21). Zajímavá byla subanalýza u nemocných wt *RAS*, kde byla porovnána sekvence léčby v jednotlivých liniích. U nemocných, kde byla zahájena léčba sekvencí panitumumab + FOLFOX6 v 1. linii, následována sekvencí bevacizumab + FOLFOX6, byl medián přežití u těchto nemocných 41,3 měsíce oproti pouhým 29 měsícům, pokud byla léčba zahájena sekvencí s bevacizumabem + FOLFOX6, následována sekvencí panitumumab + FOLFOX6. Přestože se jedná o závěry studie fáze II, výsledky napovídají o vhodnosti zahájení léčby sekvencí anti-EGFR + FOLFOX6 u nemocných s wt *RAS* (17).

Prodloužené přežití ve srovnání s bevacizumabem je v korelaci s výsledkem jiné head to head studie – studie AIO/FIRE 3. V tomto klinickém hodnocení fáze III byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do ramene s FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem nebo FOLFIRI v kombinaci s bevacizumabem. Jednalo se celkem o 752 nemocných, kde u 592 nemocných

byl diagnostikován wt KRAS na 2. exonu a u 113 nemocných byla diagnostikována mutace na tom samém exonu. Primárním sledovaným ukazatelem ve studii byla četnost objektivních odpovědí, sekundárními cíli pak PFS, OS, doba do selhání léčby 1. linie (TTF), hloubka odpovědi a bezpečnost. Četnost objektivních odpovědí byla numericky vyšší v rameni s cetuximabem (62% vs. 57%, odds ratio 1,249); rozdíl však nedosáhl statistické significance. Zajímavé však bylo srovnání přežití pacientů v obou ramenech. Pacienti v rameni s cetuximabem přežívali déle, než pacienti v rameni s bevacizumabem (28,7 vs. 25 měsíců, HR 0,77; 95%CI 0,62; 0,96; $p = 0,017$), rozdíl byl statisticky signifikantní. V obou skupinách byl srovnatelný počet pacientů, kteří pokračovali ve stejné léčbě nebo byli převedeni na jiný preparát biologické léčby druhé linie (22). Cílem další analýzy bylo určení vlivu dalších mutací RAS na výsledek léčby mCRC. Testováno na přítomnost dalších mutací bylo 407 pacientů, z toho 342 nemocných bylo bez jakékoliv mutace RAS (wt RAS). U těchto nemocných nebyl statisticky signifikantní rozdíl v četnosti léčebných odpovědí a PFS, významný ale byl rozdíl v OS o 7,5 měsíce ve skupině s cetuximabem (33,1 vs. 25,6 měsíce; HR 0,70; 95% CI 0,53–0,92; $p = 0,011$). Poslední a zatím nejočekávanější head to head studií byla nezávislá, akademická studie fáze III CALGB/SWOG 80405. Z nové stratifikace studie bylo hodnoceno 1 137 nemocných, kteří měli nemutovaný KRAS status. Chemoterapii FOLFOX6 nebo FOLFIRI dostali pacienti dle rozhodnutí lékaře. Randomizace potom přiřadila k chemoterapii buď bevacizumab nebo cetuximab. 73% nemocných bylo v 1. linii léčeno režimem FOLFOX6, 27% režimem FOLFIRI. Výsledky celkového přežití přinesly nový standard v délce OS. Pacienti léčení kombinací s bevacizumabem dosáhli mediánu OS 29 měsíců a v kombinaci s cetuximabem 29,9 měsíce (HR 0,93; 95% CI 0,78–1,09; $p = 0,34$). Také medián PFS byl u obou látek srovnatelný: 10,8 měsíce pro bevacizumab a 10,4 měsíce pro cetuximab (HR 1,04; 95% CI 0,91–1,17; $p = 0,34$). Analýza podskupiny pacientů léčených FOLFOXem přinesla zajímavé výsledky. Pacienti léčení kombinací FOLFOX6 s bevacizumabem dosáhli celkového přežití 26,9 měsíce a s cetuximabem 30,1 měsíce, bez statisticky významného rozdílu (HR 0,90; 95% CI 0,70–1,00; $p = 0,09$). Mezi pacienty léčenými FOLFIRI tomu bylo naopak. Pacienti léčení kombinací FOLFIRI s bevacizumabem dosáhli celkového přežití 33,4 měsíce a s cetuximabem 28,9 měsíce (HR 1,20; 95% CI 0,90–1,60; $p = 0,28$). Ve studii byla zaznamenána očekávaná toxicita.

Přestože se výsledky studie zdají zatím být negativní, byly zaznamenány zajímavé ukazatele: podařilo se prodloužit celkové přežití na hranici 30 měsíců a 10,9% nemocných bylo v kompletní remisi po dobu 5,5 roku. V rameni s cetuximabem je naznačen trend ve prospěch užití anti-EGFR protilátky s režimem FOLFOX v první linii. Následovat budou další subanalýzy výsledků různých podskupin pacientů, nejočekávanější je rozšířená subanalýza wt RAS, jejíž výsledky budou prezentovány na ESMO kongresu 2014.

Uvedené výsledky naznačují možnou výhodu EGFR inhibitorů u pacientů s wt RAS mCRC v 1. linii léčby, zvláště pokud uvážíme, že prodloužení přežití bylo ve 2. linii léčby prokázáno pouze ve studiích s bevacizumabem a afliberceptem (12,23–25). Na základě dat z randomizovaných studií fáze III v paliativních liniích léčby se zdá vhodné zahájit paliativní léčbu EGFR inhibitorem a pokračovat v druhé linii léčby inhibitorem angiogeneze. Tato sekvence se ve světle nových dat jeví výhodnější nežli sekvence opačná. Prokazuje se, že testování RAS má zásadní význam pro prognózu nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem.

Závěr

Je zřejmé, že došlo k dalšímu posunu na poli cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu, který vyžaduje změnu přístupu k diagnostice a léčbě. Bylo potvrzeno, že je nezbytné znát stav mutace RAS již před zahájením paliativní léčby mCRC, neboť bez této znalosti není možné se kvalifikovaně rozhodnout o typu cílené léčby (12, 26). Na základě uvedených dat se zdá, že správnou volbou léčby v 1. linii můžeme ovlivnit prognózu pacientů s nemutovanými RAS onkogeny a prodloužit jejich přežití. Testování RAS tak má zásadní význam pro personalizaci a optimalizaci výsledků protinádorové léčby u nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

Podporováno projektem

CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj. Podporováno Grantem IGA MZČR 12025 a Grantem IGA MZČR 14329.

Literatura

1. <http://www.cba.muni.cz/svod>.
2. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–2516.
3. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD) 2000–05 Collaborative Group. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD

2000–05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(11): 1032–1044.

4. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1670–1676.
5. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006; 94(6): 798–805.
6. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013; 24(8): 2062–2067.
7. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, et al. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Oncologist*. 2011; 16(11): 1557–1564.
8. Loupakis F, Cremolini C, Schirripa M, et al. Cytotoxic triplets plus a biologic: state-of-the-art in maximizing the potential of up-front medical treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 11(4): 519–531.
9. 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.
10. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang 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.
11. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. 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* 2010; 28: 4697–4705.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 00(0): iii1–iii 9.
13. Douillard JY, Siena S, Tabernero J, et al. Overall survival (OS) analysis from PRIME: randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for 1st line metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO* 2013 (poster): 3620.
14. 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.
15. Douillard JY. Survival Outcomes in Patients with KRAS/NRAS (RAS) Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer and Non-Liver-Limited Disease: Data from the PRIME Study. *ASCO* 2014: abstract 3550.
16. Oliner K, Douillard JY, Siena S, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO* 2013 (poster discussion): 3511.
17. Rivera F. Extended RAS Analysis and Subsequent Anti-EGFR and Anti-VEGF Treatment in PEAK: A 1st-line Phase 2 Study of FOLFOX6 + Panitumumab or Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer, 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2014: abstract 3629.
18. Stein A, Bokemeyer C. How to select the optimal treatment for first line metastatic colorectal cancer. *J Gastroenterol*. 2014; 20(4): 899–907.
19. Version 1.2015, 08/20/14 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014, accessed on 8/21/2014.

20. Schwartzberg L, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II 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). J Clin Oncol. 2013; 31 (suppl): abstract 3631.

21. 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 2013;30 (suppl 34): 446.

22. Heinemann V, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). ASCO 2013: abstract LBA3506.

23. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25: 1539–1544.

24. Arnold D, Andre T, Bennouna J, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). J Clin Oncol 2012;30 (suppl): CRA3503.

25. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. J Clin Oncol 2012; 30: 3499–506.

26. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>

Článek přijat redakcí: 29. 9. 2014
Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2014

Převzato a upraveno
z Onkologie 2013; 7(5): 246–247.

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení LF UK
a FN Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
lubosholubec@seznam.cz
