

Krystyna Serkies, Anna Romanowska, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Systemowe leczenie chorych na rozsialego raka kanału odbytu. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Systemic therapy for advanced anal canal carcinoma.

Case report and a review of the literature

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Krystyna Serkies
 Klinika Onkologii i Radioterapii
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
 Tel., faks: (+48) 58 349 22 10
 e-mail: kserkies@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak kanału odbytu jest względnie rzadkim nowotworem. Przerzuty do odległych narządów w jego przebiegu występują sporadycznie, a wiedza dotycząca skuteczności systemowego leczenia chorych w rozsialegim stadium jest uboga. W pracy opisano przypadek chorej, która z powodu rozsiewu raka kanału odbytu po uprzedniej radykalnej chemioradioterapii otrzymała chemioterapię oraz cetuksymab. Przypadek przedstawiono na tle piśmiennictwa dotyczącego systemowego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego raka kanału odbytu.

Słowa kluczowe: rak kanału odbytu, chemioterapia, cetuksymab

ABSTRACT

Carcinoma of the anal canal is a relatively rare malignancy. Distant metastases of this tumour are uncommon, and the knowledge on the efficacy of systemic treatment of disseminated disease is scarce. We report a case of a woman with metastatic anal canal carcinoma after primary definitive chemoradiotherapy who was treated with chemotherapy and cetuximab. We also review the literature on systemic treatment of patients with locally advanced or metastatic anal canal carcinoma.

Key words: anal canal carcinoma, chemotherapy, cetuximab

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2013, tom 9, nr 6, 245–249
 Copyright © 2013 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 6: 245–249

Wstęp

Rak kanału odbytu jest względnie rzadkim nowotworem, stanowiącym około 1–3% złośliwych guzów dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W Polsce w 2010 r. odnotowano 232 nowe zachorowania na ten nowotwór (dane łącznie dla raka kanału i obrzeża odbytu) [1]. Czynnikiem ryzyka rozwoju raka kanału odbytu są odbywanie stosunków analnych, homoseksualizm u mężczyzn, duża liczba partnerów seksualnych, wcześniejsze nowotwory złośliwe narządu rodowego, stany przewlekłego niedoboru odporności [w tym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*)] oraz inne choroby przenoszone drogą płciową, a zwłaszcza zakażenie wirusem

ludzkiego brodawczaka (HPV, *human papilloma virus*). Średnio zróżnicowany rak płaskonabłonkowy stanowi około 80% raków kanału odbytu.

W 1974 r. Nigro i wsp. [2] jako pierwsi opisali całkowite remisje patologiczne uzyskane pod wpływem przedoperacyjnej chemioradioterapii (CHRT) z użyciem 5-fluorouracylu (5-FU) i mitomycyny C (MMC). Od tego czasu w przypadkach o miejscowo regionalnym zaawansowaniu zachowawcze postępowanie stopniowo wyparło stosowane wcześniej okaleczające leczenie chirurgiczne. Radioterapia (RT), najczęściej kojarzona z 5-FU i MMC, ale także z 5-FU i cisplatyną (CDDP), pozostaje powszechnie przyjętym standardem postępowania. Amputacja brzuszno-kroczoza jest metodą leczenia chorych w późniejszych stadiach miejscowego

zaawansowania oraz ratującym postępowaniem w niepowodzeniach leczenia zachowawczego.

Rak kanału odbytu jest nowotworem o dość dobrym rokowaniu; 5-letnie przeżycie bez nawrotu nowotworu uzyskuje się u 40–75% chorych. Miejscowo regionalne nawroty stanowią główną część niepowodzeń i dotyczą około 1/3 chorych [3–6]. Ryzyko wznowy miejscowej wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania raka, a średnica guza powyżej 5 cm zwiększa częstość wykonywania ratunkowej chirurgii i kolostomii [7, 8]. Przerzuty do odległych narządów po pierwotnej CHRT występują w przebiegu raka kanału odbytu u 10–20% chorych i najczęściej towarzyszą nawrotom w miednicy [3, 5, 8]. W badaniu III fazy porównującym RT z CHRT w grupie 194 chorych na miejscowo zaawansowanego raka kanału odbytu w okresie 13 lat obserwacji do izolowanego rozsiewu doszło jedynie u 7 chorych [9]. W innym badaniu z randomizacją rozsiew raka kanału odbytu jako pierwszy objaw nawrotu wystąpił u 6% i 8% chorych otrzymujących RT i 5-FU w skojarzeniu z odpowiednio MMC i CDDP [3].

Przerzuty raka kanału odbytu lokalizują się w wątrobie, płucach i węzłach chłonnych poza miednicą, rzadziej kościach i otrzewnej. Opisano także pojedyncze przypadki przerzutów w tęczówce, ośrodkowym układzie nerwowym, skórze i drogach żółciowych [10–13].

Rzadkość występowania rozsianego raka kanału odbytu sprawia, że wiedza na ten temat opiera się głównie na retrospektywnych pracach obejmujących małe, niejednorodne grupy chorych oraz na opisach przypadków. Z tego powodu celowość systemowego leczenia oraz jego schemat w przypadkach miejscowego zaawansowania, nawrotu lub rozsiewu nowotworu nie są znane.

W pracy opisano przypadek chorej na rozsianego raka kanału odbytu poddanej chemioterapii (CHT) i leczeniu cetuksymabem oraz przedstawiono współczesne poglądy na temat systemowego leczenia raka kanału odbytu.

Opis przypadku

Chora w wieku 54 lat z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka kanału odbytu z cechami raka bazalnego w stopniu T3N1M0 otrzymała radykalną RT na obszar miednicy z objęciem pachwinowych węzłów chłonnych w łącznej dawce 59,4 Gy w 33 frakcjach. Równocześnie z RT otrzymywała MMC i 5-FU [z leukoworyną (LV)] w dawkach odpowiednio 10 mg/m² (w 1. dniu leczenia) oraz 1000 mg/m², dni 1–4 (2 cykle; na początku i końcu RT). Badanie molekularne wycinka pobranego z ogniska pierwotnego nie wykazało mutacji genu *KRAS*, natomiast w 90% komórek nowotworu obecna była silna ekspresja receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial growth factor receptor*). Chora nie mia-

ła w wywiadzie czynników ryzyka raka kanału odbytu, była obciążona insulinozależną cukrzycą i wcześniej przeszła histerektomię z powodu mięśniaków macicy. W wykonanym po upływie 4,5 miesiąca od zakończenia CHRT kontrolnym badaniu tomografią komputerową (TK) ujawniono, nieobecne w TK przed rozpoczęciem leczenia, liczne zmiany w wątrobie (największa o średnicy 5,8 cm) oraz obu płucach. Przerzutowy charakter ognisk w wątrobie potwierdzono na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

Chora otrzymała 9 cykli chemioterapii według schematu FOLFOX: oksaliplatylna 85 mg/m² w dniu 1., LV 200 mg/m² w dniu 1. i 2. we wlewie 2-godzinny, 5-FU 400 mg/m² w krótkotrwałym wlewie *i.v.* i następnie 600 mg/m² we wlewie 22-godzinny w dniu 1. oraz 2.; cykle powtarzane co 14 dni. W ostatnich dwóch cyklach nie podano oksaliplatylny ze względu na wystąpienie objawów uczulenia na ten lek. W TK wykonanym po 3 miesiącach od rozpoczęcia CHT stwierdzono znaczną regresję zmian przerzutowych w wątrobie, jednak kolejne badanie, wykonane po zakończeniu leczenia, wykazało progresję istniejących zmian oraz pojawienie się nowych ognisk w wątrobie oraz płucach. Chora otrzymała kolejno 3 cotygodniowe cykle doksorubicyny w dawce 45 mg, a następnie irynotekan 140 mg/m² (3 podania co 3 tygodnie) z cetuksymabem 400/250 mg/m² cotygodniowo (12 podań), jednak nie uzyskano odpowiedzi. W trakcie immunochemioterapii usunięto owrzodziłą przerzutową zmianę skórną o średnicy 0,8 cm zlokalizowaną w prawym nadbrzuszu. Chora zmarła po upływie 14 miesięcy od pojawienia się rozsiewu nowotworu, bez cech nawrotu miejscowego.

Omówienie

W przedstawionym przypadku płaskonabłonkowego raka kanału odbytu z przerzutami do wątroby i płuc zastosowano w 1. linii leczenia schemat FOLFOX, uzyskując krótkotrwałą regresję nowotworu. Nie obserwowano odpowiedzi guza na kolejne linie CHT i cetuksymab.

Dane dotyczące systemowego leczenia raka kanału odbytu są ubogie i oparte na małych grupach chorych oraz opisach przypadków (tab. 1) [14–26]. W pracach tych najczęściej stosowano schematy wielolekowe z udziałem 5-FU oraz pochodnych platyny. Podejmowano również próby podawania paklitakselu i irynotekanu w monoterapii. Dwulekowy schemat 5-FU/CDDP pozwalał uzyskać obiektywną odpowiedź (głównie częściową remisję) u 53–66% chorych [15, 18, 22, 25]. W pojedynczych przypadkach opisywano długotrwałe całkowite remisje. Nieco wyższe odsetki odpowiedzi uzyskiwano pod wpływem bardziej intensywnych trójlekowych schematów, jednak kosztem znacznej

Tabela 1. Wybrane prace dotyczące chemioterapii zaawansowanego lub rozszianego raka kanału odbytu

Autor (poz. piśm.)	Liczba chorych	Lokalizacja przerzutów	Schemat chemioterapii	Wynik
Abbas i wsp. [14]	7	Różna	PTL 80 mg/m ² cotygodniowo 3 ×, tydzień przerwy ^a	PR 57%
Ajani i wsp. [15]	3	Wątroba, kości	5-FU 1000 mg/m ² + CDDP 30 mg/m ² d. 1.–3., co 28 d. ^b	CR 16% PR 48%
Alcindor [16]	5	Węzły chłonne, wątroba, płuca	PTL 175 mg/m ² , co 21 d. ^c	PR + SD 60% 3–8 mies.
Evans i wsp. [17]	1	Płuca	Karboplatyna 600 mg, co 28 d.	PR 9 mies.
Faivre i wsp. [18]	18	Węzły chłonne, wątroba, płuca	5-FU 1000 mg/m ² d. 1.–5. + CDDP 100 mg/m ² d. 2., co 28 d.	CR 5,5% PR 61%
Golub i wsp. [19]	3	— Węzły chłonne — Oplucna, płuca — Miednica	TIP: PTL 175 mg/m ² d. 1. + ifosfamid 1 g/m ² d. 1.–4. + CDDP 75 mg/m ² d. 1., co 21 d.	CR — 6 mies., — 2,5 roku, — 4 mies.
Grifalchi i wsp. [20]	1	Wątroba	Irynotekan 100 mg, co 14 d.	PR 4 mies.
Hainsworth i wsp. [21]	7	Węzły chłonne, płuca	PTL 200 mg/m ² d. 1. i 22. + karboplatyna (AUC 6) d. 1. i 22. + 5-FU 225 mg/m ² d. 1.–35., co 6 tyg.	CR 28% RR 57% med. 26 mies. (10–63+ mies.)
Jaiyesimi i wsp. [22]	1	Pachwinowe węzły chłonne	5-FU 100 mg/m ² d. 1.–5. + CDDP 100 mg/m ² d. 1., co 21–28 d.	CR 5,5+ lat
Jhawer i wsp. [23]	19	Różna	MAP: MMC 10 mg/m ² + ADM 30 mg/m ² + CDDP 60 mg/m ² 2 × co 28 d., następnie MMC co 10 tyg., ADM i CDDP co 5 tyg. ^d	PR 60% med. OS 15 mies.
Nitori i wsp. [24]	1	Wątroba, płuca, węzły chłonne	S-1 120 mg d. 1.–21. p.o. + CDDP 10 mg d. 1.–5., 8.–12. ^e	PR OS 16 mies.
Tanum [25]	16	Wątroba, płuca, węzły chłonne, skóra	5-FU 1000 mg/m ² d. 1–5 + CDDP 100 mg/m ² d. 1. lub 5-FU 1000 mg/m ² d. 1.–5. + MMC 10–15 mg/m ² d. 1., co 28 d. ^f	PR + SD 53% ^g med. OS 12 mies.
Tokar i wsp. [26]	1	Wątroba	5-FU 1000 mg/m ² d. 1.–5. + MMC 12 mg/m ² d. 1., następnie 5-FU j.w. + CDDP 100 mg/m ² d. 1.	CR 71 mies.

^aW 2. linii leczenia, po 5-FU + CDDP

^b1 chory, pozostali 2 leczeni dotętniczo: 5-FUDR (floksurydyna) 100 mg/m² + CDDP 30 mg/m² przez 3 kolejne dni

^cW 1. linii leczenia lub w 2. po 5-FU + CDDP

^dPo MAP część chorych leczona bleomycyną i lomustyną

^eZ jednoczesną radioterapią miednicy

^fCzęść chorych z jednoczesną radioterapią

^gSpośród 8 chorych leczonych 5-FU + CDDP

CR (*complete remission*) — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; SD (*disease stabilization*) — stabilizacja choroby; 5-FU — 5-fluorouracyl; CDDP — cisplatylna; PTL — paklitaksel; MMC — mitomycyna C; ADM — dokсорubicyna; S1 — doustny prolek 5-FU — tegafur składający się z gime-racylu i oteracylu

toksyczności [19, 21, 23]. Dodanie paklitakselu do 5-FU i karboplatyny wiązało się z poważną toksycznością ze strony szpiku kostnego oraz błon śluzowych (odpowiednio u 48% i 28% chorych) [21]. W pojedynczych pracach przedstawiano m.in. odpowiedź na monoterapię irynotekaniem w 3. linii leczenia [20] oraz na paklitak-

sel w 2. linii leczenia (co 3 tygodnie lub cotygodniowo w małych dawkach) [14, 16].

W ostatnich latach w wielu nowotworach złośliwych stosuje się leki ukierunkowane molekularnie (celowane). Jednym z wykorzystywanych mechanizmów ich działania jest blokada receptora dla naskórkowego

Tabela 2. Prace dotyczące zastosowania cetuksymabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka kanału odbytu

Autor/poz. piśm.	Liczba chorych	Mutacja KRAS	Pierwotne leczenie	Lokalizacja przerzutów	Linia leczenia	Schemat	Wynik
Barnettler i wsp. [29]	1	Nieobecna	5-FU + CDDP	Wątroba	2.	Cetuksymab + FOLFIRI	PR 6 mies.
Lucan i wsp. [30]	7	Nieobecna — 4 chorych Obecna — 2 chorych	5-FU + MMC + RT	Wątroba, płuca, węzły chłonne ^a	1. — 4 chorych 2. — 2 chorych ^b 3. — 1 chory ^c	Cetuksymab + irynotekan 100 mg/m ² cotygodniowo ^d	PR 3 chorych
Phan i wsp. [31]	1	Nie podano	5-FU + CDDP + RT	Płuca, węzły chłonne	3.	Cetuksymab + irynotekan 180 mg/m ² co 14 d.	PR 8 mies.
Saif i wsp. [32]	3	Nieobecna	— 5-FU + CDDP + RT — 5-FU + MMC — 5-FU + MMC + RT	Wątroba, węzły chłonne, kości	1., 2., 3.	Cetuksymab ^e ± MMC 10 mg/m ² d. 1., co 28 d.	TTP — 20 i 22 tyg. — 8 tyg. — 6 mies.
Niniejsza praca	1	Nieobecna	5-FU + MMC + RT	Wątroba, płuca, skóra	3.	Cetuksymab + irynotekan 140 mg/m ² co 21 d.	PRO

^aNawrót miejscowy u 2 chorych^bUpierdnie leczenie: 5-FU + CDDP^cUpierdnie leczenie: kapecytabina + MMC oraz kapecytabina + winorelbina^dU 1 chorego irynotekan zamieniono na docetaksel 35 mg/m², 3 cotygodniowe podania, tydzień przerwy^eMonoterapia panitumumabem w 1 przypadkuFOLFIRI — irynotekan 180 mg/m², leukowoina 200 mg/m², 5-FU — 400 mg/m² bolus, 600 mg/m² 22-godzinna infuzja; 5-FU — 5-fluorouracyl; MMC — mitomycyna C; CDDP — cisplatyna; RT — radioterapia; PR (partial remission) — częściowa remisja; TTP (time to progression) — przeżycie bez nawrotu; PRO (progression) — postęp nowotworu

czynnika wzrostu (EGFR). Do grupy tej należy cetuksymab, stosowany w rakach gruczołowych jelita grubego. Czynnikiem predykcynym odpowiedzi na to monoklonalne przeciwciało jest brak mutacji genu *KRAS* w komórkach nowotworu.

Raki płaskonabłonkowe kanału odbytu w 70–100% przypadków wykazują ekspresję receptora EGFR [27, 28]. Dotychczas opisano 12 przypadków rozlanego raka kanału odbytu leczonych z udziałem cetuksymabu (tab. 2) [29–32]. Pod wpływem standardowych dawek leku, zwykle w skojarzeniu z irynotekaniem, opisywano w 2. linii leczenia kilkumiesięczne częściowe odpowiedzi. Większe nasilenie wysypki skórnej wiązało się z lepszą odpowiedzią na leczenie, natomiast obecność mutacji genu *KRAS* — z szybką progresją nowotworu [30].

Podsumowując, dane z piśmiennictwa wskazują, że pod wpływem CHT można uzyskać obiektywną odpowiedź u znacznej części chorych na rozlanego raka kanału odbytu, w tym u niektórych długotrwałe całkowite remisje. Do tej pory nie określono optymalnego schematu oraz czynników predykcynnych umożliwiających jego wybór. Dotychczasowe dane nie pozwalają jednoznacznie ocenić wartości przeciwciał anty-EGFR w przypadku tego nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2012.
2. Nigro N.D., Vaitkevicius V.K., Considine B. Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis. Colon Rectum 1974; 27: 763–766.
3. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L. i wsp. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal; a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1914–1921.
4. Bartelink H., Roelofs F., Eschwege F. i wsp. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 2040–2049.
5. Northover J., Glynn-Jones R., Sebag-Montefiore D. i wsp. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR anal Cancer Trial (ACT I). Br. J. Cancer 2010; 102: 1123–1128.
6. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party; Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus

- radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348: 1049–1054.
7. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L. i wsp. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1116–1121.
 8. Das P., Bhatia S., Eng C. i wsp. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68: 794–800.
 9. Myerson R.J., Outlaw E.D., Chang A. i wsp. Radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus: thirty years experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75: 428–435.
 10. Bass G., O'Mahony C.A., Smith R., Dennison M.S., Goss J.A. Biliary epithelial metastasis of squamous carcinoma of the anus. *Ir. J. Med. Sci.* 2010; 179: 605–606.
 11. Krasnoff J.B., Longley J., Katz M.E., Watsky K.L. Inflammatory cutaneous metastases from cloacogenic carcinoma of the anus. *Dermatol. Surg.* 1995; 21: 725–727.
 12. Rughani A.L., Lin C., Tranmer B.I., Wilson J.T. Anal cancer with cerebral metastasis: a case report. *J. Neurooncol.* 2011; 101: 141–143.
 13. Tougeron D., Tougeron-Brousseau B., Nasser Z. i wsp. Unusual iris metastasis from anal cancer: a case report. *Dig. Liver Dis.* 2009; 41: 1–3.
 14. Abbas A., Nehme E., Fakir M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res.* 2011; 31: 4637–4640.
 15. Ajani J.A., Carrasco C.H., Jackson D.E., Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am. J. Med.* 1989; 87: 221–224.
 16. Alcidor T. Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma. *Int. J. Colorectal Dis.* 2008; 23: 717–718.
 17. Evans T.R.J., Mansi J.L., Glees J.P. Response of metastatic anal carcinoma to single agent carboplatin. *Clin. Oncol.* 1993; 5: 57–58.
 18. Faivre C., Rougier P., Ducreux M. i wsp. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999; 86: 861–865.
 19. Golub D.V., Civelek A.C., Sharma V.R. A regimen of taxol, ifosfamide, and platinum for recurrent advanced squamous cell cancer of the anal canal. *Chemother. Res. Practice* 2011; doi:10.1155/2011/163736.
 20. Grifalchi F., Padovani A., Romeo F., Trinca C., Moscetti L., Cortesi E. Response of metastatic epidermoid anal cancer to single agent irinotecan: a case report. *Tumori* 2001; 87: 58–59.
 21. Hainsworth J.D., Burris H.A., Meluch A.A., Baker M.N., Morrissey L.H., Greco F.A. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas. *Cancer* 2001; 92: 642–649.
 22. Jaiyesimi I.A., Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am. J. Clin. Oncol.* 1993; 16: 536–540.
 23. Jhaver M., Mani S., Lefkopoulou M. i wsp. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: an Eastern Cooperative Oncology Group study E7282. *Invest. New Drugs* 2006; 24: 447–454.
 24. Nitori N., Kato Y., Deguchi T. i wsp. Clinical experience with chemoradiotherapy comprising S-1 plus low-dose cisplatin in a patient with stage IV anal cancer. *Anticancer Res.* 2011; 31: 3983–3989.
 25. Tanum G. Treatment of relapsing anal carcinoma. *Acta Oncol.* 1993; 32: 33–35.
 26. Tokar M., Bobilev D., Zalmanov S., Geffen D.B., Walfisch S. Combined multimodal approach to the treatment of metastatic anal carcinoma: report of a case and review of the literature. *Onkologie* 2006; 29: 30–32.
 27. Le L.H., Chetty R., Moore M.J. Epidermal growth factor receptor expression in anal canal carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124: 20–23.
 28. Van Damme N., Deron P., Roy N.V. i wsp. Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 189–190.
 29. Barmettler H., Komminoth P., Schmid M., Duerr D. Efficacy of cetuximab in combination with FOLFIRI in a patient with KRAS wild-type metastatic anal cancer. *Case Rep. Oncol.* 2012; 5: 428–433.
 30. Lucan N., Strobel P., Willer A. i wsp. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009; 77: 293–299.
 31. Phan L.K., Hoff P.M. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis. Colon Rectum* 2006; 50: 395–398.
 32. Saif M.W., Kontry E., Syrigos K.N., Shahrokni A. The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. *J. Oncol.* 2011; doi:10.1155/2011/125467.