

Aleksandra Łacko, Marcin Ekiert, Katarzyna Soter

Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

# Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR)

Molecular predictive markers in the treatment of colorectal cancer with monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR)

## Adres do korespondencji:

Dr med. Aleksandra Łacko  
Katedra Onkologii Akademii Medycznej  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
pl. Hirsztfelda 12, 53-413 Wrocław  
tel./faks: +47 (71) 361 91 11  
e-mail: olalacko@wp.pl

## STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości nowotworem w Polsce. Leczenie choroby w stadium rozsiewu pozostaje problemem, a czas przeżycia w tej grupie chorych wynosi około 18–20 miesięcy. Dostępność nowych, bardziej skutecznych leków cytotoksycznych i ukierunkowanych molekularnie poprawiła wyniki leczenia choroby w stadium uogólnienia. Cetuksymab i panitumumab — przeciwciała monoklonalne antagonizujące receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) — od ponad 5 lat stosuje się w leczeniu chorych na rozsianego raka jelita grubego. Ponieważ ich aktywność w populacji ogólnej jest ograniczona, a koszty terapii i działania niepożądane znaczące, istnieje potrzeba optymalizacji doboru chorych do leczenia w oparciu o molekularne wskaźniki predykcyjne. Pomimo intensywnych badań jedynie stan *KRAS* ma potwierdzoną negatywną wartość predykcyjną i jest powszechnie wykorzystywany w praktyce klinicznej. Wiele innych potencjalnych biomarkerów, takich jak *BRAF*, *NRAS*, *PTEN*, *PI3KCA*, polisomia EGFR oraz stężenie ligandów EGFR, jest przedmiotem oceny, a wyniki niektórych badań są obiecujące.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, czynniki predykcyjne, wskaźniki molekularne

## ABSTRACT

Colorectal cancer is the second common cancer in Poland. Treatment of metastatic disease remains a major problem, with poor overall survival of about 18 to 20 months. In recent years, treatment results of advanced disease substantially improved due to the availability of new and more effective chemotherapeutic and molecular targeted agents. Cetuximab and panitumumab, monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor in the last 5 years have been effectively used in the treatment of metastatic colorectal cancer. As their activity in general population is limited, financial costs and morbidity are substantial, there is a need to optimize patients selection. Molecular markers serve as important tools for predicting benefits from the treatment. Unfortunately, despite extensive research, only *KRAS* — powerful negative predictive marker has been validated and accepted into routine clinical practice in colorectal cancer patients. Numerous potential biomarkers such as *BRAF*, *NRAS*, *PTEN*, *PI3KCA*, EGFR polysomy and amplification, EGFR ligands are investigated, and some of the studies show promising results.

**Key words:** colorectal cancer, predictive factors, molecular markers

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 4: 224–229

## Wstęp

Koncepcja „indywidualizacji leczenia”, zwłaszcza w przypadku leków ukierunkowanych molekularnie, wymaga selekcji chorych na podstawie molekularnych wskaźników predykcyjnych. Badania w kierunku ich ustalenia są także pomocne w określeniu mechanizmów oporności pierwotnej i wtórnej, a w konsekwencji potencjalnych metod jej przełamania. Właściwy dobór chorych pozwala na wykorzystanie tych leków w populacji, w której prawdopodobieństwo korzyści z leczenia jest największe, nie narażając pozostałych chorych na działania niepożądane, a także zwiększając efektywność kosztową leczenia.

Cetuksymab i panitumumab — przeciwciała monoklonalne antagonizujące receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial/epidermal growth factor receptor*) od ponad 5 lat stosowane są w leczeniu chorych na rozlanego raka jelita grubego. Ich aktywność w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią wykazano zarówno w leczeniu pierwszego rzutu, jak kolejnych [1–5]. Mechanizm działania obu leków jest identyczny. Przyłączenie do zewnątrzkomórkowej domeny EGFR hamuje przekaz sygnału dwóch głównych szlaków: RAS-RAF-MAPK oraz PI3K-PTEN-AKT [5]. Pierwszy z nich odpowiada za proliferację komórek guza, drugi za przeżycie oraz zdolność inwazji.

W pierwszych badaniach oceniających wartość cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią częstość odpowiedzi na leczenie wynosiła około 10–20% [1, 2]. W przeciwieństwie do innych leków ukierunkowanych molekularnie ekspresja „celu molekularnego”, to jest EGFR, ani mutacje receptora nie koreluje z odpowiedzią na leczenie [1, 3, 4]. W 2006 r. pojawiły się pierwsze retrospektywne analizy wskazujące na to, że korzyści z leczenia odnoszą chorzy z prawidłową postacią genu *KRAS*. Kolejne badania w dużych grupach chorych potwierdziły, że stan *KRAS* jest negatywnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie anty-EGFR [6, 7]. Jednak *KRAS* jest tylko pojedynczym genem szlaku EGFR i u większości chorych z prawidłową postacią (*wild type*-WT) *KRAS* nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie. Wiele danych wskazuje na to, że *KRAS* powinien być oceniany wraz z innymi biomarkerami osi RAS-RAF-MAPK oraz PI3K-AKT, ponieważ oporność na leczenie anty-EGFR warunkuje także stan pozostałych regulatorów tych szlaków sygnałowych. Potencjalnymi wskaźnikami predykcyjnymi są także ligandy EGFR oraz markery szlaków przekazu sygnału komunikujących się z EGFR. Obecnie prowadzone badania zmierzają do selekcji tych chorych z WT *KRAS*, u których szansa na korzyści z leczenia anty-EGFR jest największa.

## EGFR

Ponieważ celem molekularnym cetuksymabu i panitumumabu jest EGFR, przez analogię do innych leków ukierunkowanych molekularnie (np. trastuzumabu), których wskaźnikami predykcyjnymi jest stan receptora, próbowano określić związek pomiędzy skutecznością przeciwciał anty-EGFR a nadmierną ekspresją receptora ocenianą w badaniu immunohistochemicznym (IHC, *immunohistochemistry*). Okazało się, że korzyści z leczenia nie korelowały z ekspresją receptora, niemniej, ponieważ stwierdzenie jakiegokolwiek ekspresji EGFR stanowiło kryterium włączenia chorych do badań klinicznych z cetuksymabem i panitumumabem, ten wskaźnik pozbawiony wartości predykcyjnej znalazł się we wskazaniach rejestracyjnych dla obu leków. Nie stwierdzono również związku pomiędzy bardzo rzadkimi somatycznymi mutacjami EGFR a odpowiedzią na leczenie [8, 9]. Natomiast wykazano korelację pomiędzy częstością odpowiedzi a amplifikacją lub polisomią genu *EGFR* [10–12, 14]. Amplifikacja genu występuje przeważnie u chorych z WT *KRAS* (> 70%) i w większości przypadków jest umiarkowana (3–5-krotne zwiększenie liczby kopii genu). Co ciekawe, amplifikacja genu nie koreluje z ilością białka receptora. Możliwą przyczyną tego zjawiska jest niedostateczna rozdzielczość metod ilościowej oceny białka (IHC) albo efekt amplifikacji ma charakter jakościowy i jest nim na przykład zwiększenie powinowactwa ligandów [15].

## KRAS

Mutacje *KRAS* występują u około 40% chorych na raka jelita grubego. Ich skutkiem jest zwiększona aktywność białek RAS w komórkach guza. W guzach ze zmutowanym *KRAS* pomimo zahamowania aktywacji EGFR poprzez przyłączenie przeciwciała dochodzi do przekazu sygnału szlakiem *KRAS/BRAF*. Analizy przeprowadzone u chorych otrzymujących cetuksymab lub panitumumab w leczeniu pierwszej i drugiej linii wykazały, że u nosicieli mutacji nie udaje się uzyskać odpowiedzi na leczenie, ani nie odnoszą oni innych korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia czy poprawy jakości życia [6, 7]. Średnio czas przeżycia wolnego od progresji w populacji z WT *KRAS* w porównaniu z grupą z mutacją jest 2-krotnie dłuższy. Negatywną wartością predykcyjną zmutowanej postaci *KRAS* potwierdziły analizy 3 dużych badań trzeciej fazy: *Oxaliplatin and Cetuximab In First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer* (OPUS), *Cetuximab Combined with Irinotecan In First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer* (CRYSTAL) oraz *National Cancer Institute of Kanada Clinical Trial Group* (NCIC-CTG 017) [16–18]. Ponadto, w badaniu OPUS zaobserwowano niższą częstość

odpowiedzi oraz wyraźny trend w kierunku skrócenia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) w podgrupie ze zmutowanym *KRAS* (MT *KRAS*) u chorych otrzymujących chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z leczonymi wyłącznie cytostatykami. Obecne wskazania rejestracyjne oraz standardy postępowania wymagają potwierdzenia WT *KRAS* przed planowanym leczeniem panitumumabem i cetuksymabem. Chorzy z mutacją *KRAS* nie powinni być leczeni przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR, ponieważ nie tylko nie przynosi im to korzyści, ale następstwem terapii może być skrócenie przeżycia przy jednoczesnym narażeniu na wystąpienie działań niepożądanych [16].

W większości badań z udziałem leków antagonizujących EGFR, do których nabór chorych rozpoczęto przed przełomem lat 2006/2007 uczestniczyli chorzy z postacią zmutowaną i prawidłową *KRAS*, a analizy wartości predykcyjnej tego wskaźnika prowadzono retrospektywnie. Dotychczas jedynym badaniem klinicznym z prospektywnym naborem chorych wyselekcjonowanych na podstawie stanu *KRAS* jest badanie *Medical Research Council (MRC) COIN*, w którym nie udało się wykazać przewagi leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z oksaliplatyną i 5-fluorouracylem lub kapecytabiną, nad wyłączną chemioterapią [19]. Niepowodzenie badania MRC COIN obejmującego chorych z WT *KRAS* tłumaczy się niekorzystną charakterystyką chorych (liczne czynniki złego rokowania) oraz zastosowaniem niejednorodnego schematu chemioterapii. Protokół badania dopuszczał stosowanie zarówno schematu FOLFOX, jak i CAPOX. Większa częstość działań niepożądanych u chorych otrzymujących CAPOX była przyczyną zmniejszania dawki obu leków cytotoksycznych (kapecytabiny i oksaliplatyny) oraz zmniejszała szanse chorych na leczenie kolejnych linii, co mogło mieć wpływ na przeżycie. W dwóch innych badaniach, w których stosowano chemioterapię, bewacyzumab i cetuksymab/panitumumab vs. chemioterapię z bewacyzumabem [odpowiednio: *Capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer (CAIRO-1)* i *Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation (PACCE)*] chorzy z WT *KRAS* także nie odnieśli korzyści z leczenia anti-EGFR, prawdopodobnie z powodu interakcji pomiędzy lekami biologicznymi i znacznej toksyczności leczenia wymuszającej obniżenie dawek [20, 21]. Ponadto cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu uzupełniającym nie wydłużał przeżycia chorych na operacyjnego raka jelita grubego z WT *KRAS* [22]. Negatywne wyniki wymienionych prób klinicznych nie podważają wartości *KRAS*, a raczej wskazują na konieczność ustalenia optymalnego schematu leczenia z udziałem leków anti-EGFR i lepszej selekcji kandydatów do leczenia.

Mutacja *KRAS* jest negatywnym wskaźnikiem predykcyjnym o znacznej specyficzności (93%), ale o niewielkiej czułości (47%) [23]. Prawidłowa postać genu nie przesądza o odpowiedzi na leczenie ani panitumumabem (17% vs. 0% odpowiednio: u chorych z WT *KRAS* i w populacji ogólnej) ani cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią z irynotekaniem lub oksaliplatyną (59% i 61% vs. 43% i 33% odpowiednio: u chorych z WT *KRAS* i w populacji ogólnej) [16, 17]. Świadczy to o tym, że oporność/wrażliwość na leczenie zależy od różnych mechanizmów, stąd inne biomarkery mogą być pomocne w selekcji chorych z WT *KRAS* stanowiących około 60% populacji. W większości badań stan *KRAS* oceniano na podstawie najczęściej występujących mutacji w kodonie 12. i 13. Mutacje w kodonie 61. i 146. występują z mniejszą częstością, ale też mogą mieć znaczenie predykcyjne. Do rodziny onkogenów *RAS* należy również *NRAS* i *HRAS*. Mutacje tych genów są rzadkie (odpowiednio: około 3–8% i około 3–4%), a ich związek z cechami patologicznymi i klinicznymi nowotworów jelita grubego słabo poznany. Wydaje się, że ich obecność ma negatywną wartość predykcyjną dla odpowiedzi na leczenie anti-EGFR [wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, *objective response rate*): 7,7% MT *NRAS* vs. 38,1% w WT *NRAS*] [15, 25].

## BRAF

Mutacje *BRAF* występują u około 8–10% chorych i wykluczają się z mutacjami *KRAS* [15–24]. W kilku badaniach potwierdzono związek pomiędzy obecnością mutacji *BRAF* a brakiem odpowiedzi na przeciwciała monoklonalne anti-EGFR stosowane w kolejnych liniach leczenia [15, 24–26]. Analizy wskaźników molekularnych w badaniu PETACC 3 EORTC 40993-SAKK 60–00 (n = 392 spośród 990) wykazały, że u chorych na raka jelita grubego w stadium operacyjnym (w stopniu II i III) mutacje *BRAF* nie wpływają na czas przeżycia wolnego od nawrotu, natomiast w podgrupie, w której doszło do nawrotu, okazały się wskaźnikami złego rokowania [27]. Tłumaczy się to znaczną częstością niestabilności satelitarnej (wskaźnika dobrego rokowania) w guzach z MT *BRAF*. Interpretację wartości prognostycznej i predykcyjnej mutacji utrudnia prawdopodobna zależność mutacji *BRAF* z chemiowrażliwością nowotworu. Wydaje się, że wartość predykcyjna *BRAF* może zależeć od tego, czy chorzy otrzymują preparaty anti-EGFR w leczeniu I linii (guzy w większości chemiowrażliwe), czy w kolejnych liniach (guzy chemioporne). Przedstawiona podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2010 r. analiza zbiorcza chorych uczestniczących w badaniu CRYSTAL i OPUS (n = 1378) uwidoczniła, że mutacja *BRAF*

stanowi czynnik złego rokowania, ale nie wpływa na korzyści z leczenia cetuksymabem u chorych z WT *KRAS* [28]. Chociaż czasy przeżycia w tej grupie okazały się znamienne krótsze [przeżycia ogólne (OS, *overall survival*): 19,5 vs. 9,9 miesiąca odpowiednio w podgrupie WT *KRAS*/WT *BRAF* i WT *KRAS*/MT *BRAF*], jednak chorzy z MT *BRAF* i WT *KRAS* odnosili korzyści z leczenia (OS: 14,1 vs. 9,9 miesiąca odpowiednio u pacjentów leczonych chemioterapią z cetuksymabem i samą chemioterapią). Wartość analizy ogranicza niewielka liczebność podgrup. Podobnie w analizie biomarkerów badania CAIRO (n = 520), w którym porównano skuteczność chemioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem i bewacyzumabem wobec chemioterapii z bewacyzumabem, wykazano znacząco krótsze czasy przeżycia u chorych ze zmutowanym *BRAF*, nie stwierdzając różnic w częstości odpowiedzi na leczenie [20]. W przeciwieństwie do stanu *KRAS* wartość predykcyjna *BRAF* jest więc niepewna.

## Oś PI3KCA/PTEN

W nowotworach jelita grubego często dochodzi do zaburzeń przekazu sygnału osi PI3KCA/PTEN, ściśle powiązanej ze szlakiem *KRAS*/*BRAF*. Do aktywacji podjednostki p110 PI3K (kinaza fosfatydyloinozytolu) może dochodzić w wyniku interakcji z białkami RAS. Zmutowana *PIK3CA* pobudza szlak AKT, a w konsekwencji wzrost komórek guza [29]. Gen *PTEN* (*PTEN, phosphatase and tensin homolog*) jest genem supresorowym i endogennym inhibitorem szlaku przekazu sygnału. Białko *PTEN* hamuje szlak kinazy AKT. Utrata aktywności *PTEN* powoduje hiperaktywację szlaku kinazy-fosfatydyloinozytolu-3 (*PIK3*)/AKT. Zaburzenia tego szlaku zwykle są konsekwencją mutacji aktywujących podjednostki p110 *PI3KCA* lub utraty aktywności *PTEN*. W przeciwieństwie do wykluczających się mutacji *KRAS*/*BRAF* mutacje *PIK3CA* i utrata aktywności *PTEN* mogą współistnieć, co utrudnia ocenę ich wartości jako wskaźników predykcyjnych. Dane dotyczące wpływu tych zaburzeń, a zwłaszcza mutacji *PIK3CA*, na odpowiedź na leczenie anty-EGFR raka jelita grubego są sprzeczne [15, 30–33].

Mutacje *PIK3CA* występują u około 10–40% raków jelita grubego. Ich obecność koreluje z mutacją *KRAS* oraz niestabilnością mikrosatelitarną. W badaniu obejmującym grupę 450 chorych na raka jelita grubego w stopniu zaawansowania od I–III wykazano związek pomiędzy *PI3KCA* i *KRAS*, chociaż tylko w podgrupie WT *KRAS*, mutacja *PIK3CA* wiązała się ze statystycznie znamionym ryzykiem zgonu z powodu nowotworu. Zależności takiej nie stwierdzono w podgrupie ze zmutowanym *KRAS*. [32] W innych badaniach nie potwierdzono tej obserwacji [33]. Prawdopodobną

przyczyną sprzecznych wyników są różnice pomiędzy mutacjami *PIK3CA*. Mutacje w eksonie 9. i 20. są całkowicie odmienne biochemicznie, inaczej aktywowane przez *KRAS*, pełnią również różne funkcje w onkogenezie. Wykazano związek pomiędzy mutacją *PI3KCA* w eksonie 20. a opornością na leczenie anty-EGFR. Wydaje się, że mutacja w eksonie 9. nie ma wartości predykcyjnej [34].

Mutacje *PTEN* w nowotworach jelita grubego występują rzadko, natomiast ekspresja genu może być zmniejszona poprzez zmiany epigenetyczne, na przykład hipermetylację, a także supresję mikroRNA. Chociaż w większości guzów utrata aktywności *PTEN* koreluje z WT *KRAS*, może także współistnieć z mutacjami *KRAS* i *BRAF*. Wydaje się, że brak *PTEN* jest negatywnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie anty-EGFR i wiąże się ze skróceniem przeżycia. W niewielkich próbach stwierdzono, że utrata ekspresji *PTEN* w guzie pierwotnym nie koreluje z ekspresją w przerzutach i jest prawdopodobnie „zdarzeniem molekularnym”, które pojawia się w późniejszych etapach karcynogenezy [28, 35]. Zatem ocena *PTEN* w guzie pierwotnym może nie mieć wartości i należy ją oznaczać w przerzucie, co wymusza konieczność biopsji. Metody oznaczania ekspresji *PTEN* (w badaniu IHC) nie zostały dotychczas poddane walidacji.

## Ligandy EGFR

Wskaźnikiem predykcyjnym mogą być także ligandy receptora. Należą do nich: naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epithelial/epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu guza  $\alpha$  (*TGF- $\alpha$ , transforming tumor growth factor alpha*), amfiregulina (AR, *amphiregulin*) i epiregulina (ER, *epiregulin*). W retrospektywnej analizie 212 chorych leczonych cetuksymabem i irynotekaniem stwierdzono podwyższoną ekspresję AR oraz ER (specyficznej dla epireguliny ekspresji mRNA) w guzach WT *KRAS* (bez mutacji w kodonie 12. i 13.) w porównaniu z guzami z mutacją [36]. Do oznaczeń wykorzystano reakcję łańcuchową polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real time polymerase chain reaction*). Znaczna ekspresja ligandów w nowotworach WT *KRAS* zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leki hamujące EGFR, natomiast mała zmniejsza szanse na odpowiedź, która jest porównywalna z obserwowaną w nowotworach z mutacją *KRAS*. W innym niewielkim badaniu (n = 86) stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem AR a stanem *BRAF*. W guzach z prawidłową postacią genu ekspresja AE była znamienne większa [37]. Być może w guzach bez mutacji *KRAS*/*BRAF* efekt tych zaburzeń jest zastąpiony przez pobudzenie autokryjne lub parakryjne, to znaczy wzrost stężenia ligandów [15].



## Podsumowanie

Dobór chorych do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi antagonizującymi aktywność EGFR powinien być prowadzony na podstawie panelu wskaźników molekularnych. W największej dotąd analizie przeprowadzonej w grupie niemal 900 chorych na chłoniaka jelita grubego, leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR, częstość odpowiedzi w tak zwanej podgrupie nowotworów „poczwornie ujemnych” (bez mutacji *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *PI3KCA* w eksonie 20.) była znacząco mniejsza niż w populacji z WT *KRAS* (36,3% vs. 41,2%, odpowiednio w populacji z guzami „poczwornie ujemnymi” i WT *KRAS*) [25].

Ponieważ szlak przekazu sygnału EGFR komunikuje się z innymi szlakami, można przypuszczać, że potencjalnych biomarkerów dla korzyści z leczenia anty-EGFR jest znacznie więcej. Przykładowo, w ostatnio opublikowanym badaniu (n = 112) potwierdzono związek pomiędzy ekspresją receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) a brakiem odpowiedzi na leczenie cetuksymabem [38].

Pomimo potwierdzonej aktywności leków antagonizujących EGFR istnieje wiele wątpliwości dotyczących ich działania, mechanizmów pierwotnej i wtórnej oporności oraz doboru chorych do leczenia. Nie wiadomo, dlaczego skojarzenie cetuksymabu z FOLFOX nie okazało się skuteczne w leczeniu uzupełniającym także u chorych z WT *KRAS*, chociaż ten sam schemat w leczeniu choroby rozsianej wydłuża przeżycie. Nieznana jest biologiczna przyczyna skrócenia przeżycia u chorych z MT *KRAS* leczonych skojarzoną chemioterapią z zastosowaniem oksaliplatyny z cetuksymabem, zwłaszcza że leki anty-EGFR podawane wraz z irynotekaniem nie mają takiego działania. Hipotetyczne pozostają także przyczyny niepowodzenia badania PACCE i CAIRO-2, w których chemioterapię (FOLFOX; FOLFIRI; XELOX) skojarzono z bewacyzumabem i lekiem anty-EGFR, skoro wykazano aktywność skojarzenia cetuksymabu, bewacyzumabu z irynotekaniem lub bez leku cytotoksycznego. O ile przedstawione badania w pewnym zakresie wyjaśniają pierwotną oporność na leki anty-EGFR, dotychczas słabo poznano biologiczne mechanizmy wtórnej oporności, do której dochodzi u wszystkich leczonych.

Mimo że zastosowanie cetuksymabu i panitumumabu stanowi w onkologii przykład leczenia indywidualizowanego, w praktyce klinicznej wykorzystuje się tylko jeden wskaźnik stanu *KRAS*.

Badania nad czynnikami predykcyjnymi utrudniają niewielką częstość występowania niektórych zaburzeń, retrospektywny charakter analiz oraz brak standaryzacji metody. Ocena ich wartości jest wieloetapowa i polega na identyfikacji potencjalnego wskaźnika i jego związku z przebiegiem nowotworu lub mechanizmem działania

leku, oszacowaniu częstości jego występowania w określonej populacji chorych, wyborze i ocenie metody jego oznaczania. Kolejnym krokiem jest walidacja wskaźnika, ustalenie jego użyteczności klinicznej oraz analizy farmakoekonomiczne. Dostępne technologie pozwalają na badanie wielu genów i białek o potencjalnej wartości prognostycznej i/lub predykcyjnej, ale niewiele z nich przechodzi przez etap walidacji, a tym samym znajduje miejsce w praktyce klinicznej. W ciągu kilku ostatnich lat poszukiwanie czynników predykcyjnych korzyści z leczenia anty-EGFR koncentrowało się na wynikach licznych, często niewielkich retrospektywnych analiz, które pozwoliły zidentyfikować wiele potencjalnych wskaźników. Jednak ich rzeczywista wartość w prognozowaniu rokowania i/lub korzyści z leczenia najczęściej pozostaje niejasna.

## Piśmiennictwo

1. Chung K.Y., Shia J., Kemeny N.E. i wsp. 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: 1803–1810.
2. 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.
3. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. i wsp. 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.
4. Chung K.Y., Shia J., Kemeny N.E. i wsp. 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: 1803–1810.
5. Ciardiello F., Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1160–1174.
6. 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.
7. Lenz H.J., Van Cutsem E., Khambata-Ford S. i wsp. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4914–4921.
8. Moroni M., Veronese S., Benvenuti S. i wsp. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to anti-EGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 279–286.
9. Barber T.D., Vogelstein B., Kinzler K.W. i wsp. Somatic mutations of *EGFR* in colorectal cancers and glioblastomas. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2883.
10. Sartore-Bianchi A., Moroni M., Veronese S. i wsp. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3238–3245.
11. Cappuzzo F., Finocchiaro G., Rossi E. i wsp. *EGFR* FISH assay predicts for response to cetuximab in chemotherapy refractory colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 717–723.
12. Personeni N., Fieuws S., Piessevaux H. i wsp. Clinical usefulness of *EGFR* gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5869–5876.
13. Frattini M., Saletti P., Romagnani E. i wsp. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer* 2007; 97: 1139–1145.
14. Laurent-Puig P., Cayre A., Manceau G. i wsp. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type *KRAS* Metastatic Colon Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5924–5930.

15. Bardelli A., Siena S. Molecular mechanism of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1254–1261.
16. 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.
17. Van Cutsem E., Lang I., D'haens G. i wsp. *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5s, (supl.); abstr. 2.
18. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. i wsp. *KRAS* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1757–1765.
19. 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: 15s, (supl.); abstr. 3502.
20. Tol J., Koopman M., Cats A. i wsp. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 563–572.
21. Hecht J.R. JR, Mitchell E., Chidiac T. i wsp. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 672–680.
22. 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: 15s (supl.); abstr. 3508.
23. Linardou H., Dahabreh I.J., Kanaloupiti D. i wsp. Assessment of somatic *KRAS* 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.
24. Richman S.D., Seymour M.T., Chambers P. i wsp. *KRAS* and *BRAF* mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5931–5937.
25. De Roock W., Claes B., Fountzilias G. i wsp. *PIK3CA*, *BRAF* and *KRAS* mutations and outcome prediction in chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with EGFR targeting monoclonal antibodies (MoAbs): Results of a European Consortium. *Eur. J. Cancer* 2009; 7: 302s: abstr. 6005.
26. 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: 173s (suppl): abstr. 4020.
27. Roth A., Klingbeil D., Yan P. i wsp. Molecular and clinical determinants of survival following relapse after curative treatment of stage II-III colon cancer (CC): results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 261s: abstr. 3504.
28. 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.): 262s, abstr 3506.
29. Gupta S., Ramjaun A.R., Haiko P. i wsp. Binding of ras to phosphoinositide 3-kinase p110alpha is required for ras-driven tumorigenesis in mice. *Cell* 2007; 129: 957–968.
30. Jhawer M., Goel S., Wilson A.J. i wsp. *PIK3CA* mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor inhibitor cetuximab. *Cancer Res.* 2008; 68: 1953–1961.
31. Frattini M., Saletti P., Romagnani E. i wsp. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer* 2007; 97: 1139–1145.
32. Sartore-Bianchi A., Martini M., Molinari F. i wsp. *PIK3CA* mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009; 69: 1851–1857.
33. Prenen H., De Schutter J., Jacobs B. i wsp. *PIK3CA* mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 3184–3188.
34. Ogino S., Nosho K., Kirkner G.J. i wsp. *PIK3CA* mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1477–1484.
35. Zhao L., Vogt P.K. Helical domain and kinase domain mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 2652–2657.
36. Jacobs B., De Roock W., Piessevaux H. i wsp. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5068–5074.
37. Cremolini C., Loupakis F., Ruzzo A. i wsp. Predictors of benefit in colorectal cancer treated with cetuximab: Are We Getting "Lost in Translation"? *J. Clin. Oncol.* 2010; e173–e174.
38. Scartozzi M., Mandolesi A., Giampieri R. i wsp. Insulin-like growth factor 1 expression correlates with clinical outcome in *KRAS* wild type colorectal cancer patients treated with cetuximab and irinotecan. *Int. J. Cancer* 2010; 127: 1941–1947.