

Magdalena Krakowska, Rafał Czyżykowski, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 WWCOiT im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Czy stosowanie cetuksymabu z irynotekaniem w trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego jest naukowo uzasadnione?

Is cetuximab in combination with irinotecan as a third-line treatment for advanced colorectal cancer scientifically justified?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Krakowska M, Czyżykowski R, Potemski P. Is cetuximab in combination with irinotecan as a third-line treatment for advanced colorectal cancer scientifically justified? *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 205–208. DOI: 10.5603/OCPr.2016.0016.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Krakowska
 Klinika Chemioterapii Nowotworów
 WWCOiT im. M. Kopernika
 ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź
 Tel.: 42 689 54 34
 Faks: 42 689 54 31
 e-mail: magdakrakowska@tlen.pl

STRESZCZENIE

Paliatywne leczenie systemowe chorych na zaawansowanego raka jelita grubego polega na wykorzystaniu łącznie lub sekwencyjnie leków cytotoksycznych oraz ukierunkowanych molekularnie. W Polsce u chorych z prawidłowym stanem genów *RAS* — po stwierdzeniu nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu oraz oksaliplatin — można zastosować leczenie przeciwciałami monoklonalnymi przeciw receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Leczenie anty-EGFR — zarówno monoterapia cetuksymabem, jak i panitumumabem — w wyżej wymienionej grupie chorych znacząco wydłuża czas całkowitego przeżycia oraz poprawia jakość życia. Wątpliwości budzi natomiast zasadność intensyfikacji leczenia trzeciej linii poprzez kojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem u chorych, u których wcześniej stwierdzono oporność na irynotekan. W celu określenia wartości takiego postępowania w niniejszym artykule przeanalizowano dostępne dane (w tym wyniki badania BOND i dwóch kanadyjskich badań retrospektywnych). W opinii autorów niniejszego opracowania łączne stosowanie cetuksymabu z irynotekaniem w trzeciej linii leczenia nie jest oparte na wiarygodnych dowodach naukowych.

Słowa kluczowe: cetuksymab, irynotekan, rak jelita grubego

ABSTRACT

Palliative systemic therapy for advanced colorectal cancer involves cytotoxic and molecularly targeted agents, either in combination or as monotherapy. In Poland, patients with *RAS* wild-type tumours can receive epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors after progression on fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin-based chemotherapy. Monotherapy with cetuximab or panitumumab provides statistically significant survival benefit and improves quality of life. The role of cetuximab and irinotecan in combination, as a more intensive third-line treatment in irinotecan-resistant patients is a matter of controversy. To determine the benefit of this combination we analysed the available literature data (the results of the BOND trial and of two Canadian retrospective studies). In our opinion, the use of cetuximab in combination with irinotecan as the third-line of therapy is not based on reliable scientific evidence.

Key words: cetuximab, irinotecan, colorectal cancer

Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych w Polsce — wśród kobiet i mężczyzn stanowi, odpowiednio, 10% oraz 12% zachorowań. Rocznie wykrywa się 17,5 tysiąca nowych przypadków, z czego przynajmniej u co piątej osoby w momencie rozpoznania stwierdzone są przerzuty odległe [1]. Większość chorych, u których nie można przeprowadzić radykalnego postępowania chirurgicznego, jest kwalifikowana do paliatywnego leczenia systemowego. Wykorzystanie leków cytotoksycznych (fluoropirymidyny, oksaliplatyny, irynotekanu) oraz ukierunkowanych molekularnie umożliwiło znaczną poprawę rokowania. Mediany czasu całkowitego przeżycia uzyskiwane we współczesnych badaniach klinicznych III fazy przekraczają 30 miesięcy. Standardem postępowania jest określenie strategii leczenia uwzględniającej stan sprawności ogólnej, obecność chorób współistniejących, objawy i dynamikę choroby nowotworowej oraz preferencje chorego. Celem paliatywnego leczenia systemowego jest wykorzystanie wszystkich aktywnych leków, które umożliwi wydłużenie życia chorego bez istotnego pogorszenia jego jakości.

Paliatywne leczenie systemowe chorych na zaawansowanego raka jelita grubego

Podstawę pierwszej i drugiej linii paliatywnego leczenia systemowego stanowi chemioterapia oparta na fluoropirymidynie, irynotekanie i oksaliplatynie. Stosuje się schematy wielolekowe (np. FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX, FOLFOXIRI) lub monoterapię fluoropirymidyną bądź irynotekaniem. Ponadto w Polsce w drugiej linii leczenia dostępny jest lek antyangiogeny bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX. Zapisy obecnie obowiązującego programu lekowego Ministra Zdrowia przyczyniły się do coraz powszechniejszego wykorzystywania schematu FOLFIRI w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego i nieoperacyjnego raka jelita grubego. Do trzeciej linii terapii kwalifikowani są chorzy, u których zastosowano już wszystkie wymienione wyżej leki, a ich dobry stan sprawności uzasadnia kontynuację leczenia. W Polsce chorzy na raka jelita grubego z przerzutami i prawidłowym stanem genów *RAS*, u których wcześniej udokumentowano nieskuteczność chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny, mogą otrzymać przeciwciała skierowane przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR,

epidermal growth factor receptor) — cetuksymab lub panitumumab — w ramach programu lekowego. Cele niniejszego artykułu obejmują przedstawienie i ocenę wiarygodności argumentów przemawiających za skojarzeniem cetuksymabu z irynotekaniem w trzeciej linii leczenia zamiast stosowania przeciwciała anti-EGFR w monoterapii.

Monoterapia przeciwciałami anti-EGFR

Wytyczne towarzystw amerykańskich i europejskich dotyczące trzeciej linii leczenia systemowego wymieniają monoterapię przeciwciałami anti-EGFR oraz leczenie skojarzone z irynotekaniem. Wartość monoterapii cetuksymabem u chorych, u których wykluczono obecność mutacji w drugim eksonie genu *KRAS*, wykazano w badaniu III fazy, którego głównym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Zastosowanie cetuksymabu w porównaniu z najlepszym postępowaniem objawowym podwoiło medianę czasu całkowitego przeżycia (9,5 wobec 4,8 miesiąca, $p < 0,001$) oraz wpłynęło na poprawę jakości życia [2].

Z kolei podanie panitumumabu, czyli ludzkiego przeciwciała anti-EGFR, nie wpłynęło na poprawę czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym. W badaniu III fazy stwierdzono wydłużenie o 5 tygodni mediany czasu przeżycia wolnego od progresji, co było głównym celem badania. Niewykazanie poprawy rokowania prawdopodobnie miało związek z podaniem przeciwciała 76% chorych z grupy kontrolnej po stwierdzeniu u nich progresji choroby nowotworowej [3, 4].

Dopiero w 2014 roku — na podstawie wyniku badania III fazy ASPECCT (*A Study of Panitumumab Efficacy and Safety Compared to Cetuximab in Subjects With KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer; badanie typu non-inferiority*) — udowodniono, że oba przeciwciała anti-EGFR są równoważne pod względem skuteczności w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia. Nie stwierdzono także większych różnic w częstości raportowanych działań niepożądanych, przy czym u chorych otrzymujących cetuksymab częściej obserwowano reakcje podczas infuzji (2% wobec 0,5%), a rzadziej stwierdzano hipomagnezemię (3% wobec 7%) oraz toksyczność skórą (10% wobec 13%) w trzecim i czwartym stopniu nasilenia według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [5]. Leki różnią się sposobem dawkowania — panitumumab podaje się w dawce 6 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a cetuksymab w dawce 250 mg/m² co tydzień (pierwsze podanie 400 mg/m²).

Leczenie skojarzone irynotekaniem z cetuksymabem u chorych z nowotworem opornym na irynotekan

Badania przedkliniczne

Zastosowanie skojarzenia inhibitora topoizomerazy I oraz szlaku sygnałowego receptora naskórkowego czynnika wzrostu u ludzi było poprzedzone doświadczeniami *in vitro* oraz *in vivo* na modelach zwierzęcych. W 2002 roku opublikowano wyniki badania, w którym irynotekan oraz cetuksymab podawano bezgranicznie myszom z ksenoprzeszczepami komórek ludzkiego raka jelita grubego. Wykazano, że połączenie wymienionych leków prowadzi do zahamowania wzrostu guzów opornych na irynotekan [6]. Wymienione badanie budzi jednak zastrzeżenia związane z brakiem wpływu samego przeciwciała anti-EGFR na przebieg choroby u myszy, co jest sprzeczne z wynikami uzyskiwanymi u ludzi. Nie jest również znane znaczenie obserwowanego zahamowania wzrostu guza dla korzyści w przeżyciu. Na podstawie badań przedklinicznych nie można też ocenić rzeczywistej toksyczności leczenia u ludzi.

Badanie prospektywne

Próba oceny skuteczności leczenia skojarzonego cetuksymabem z irynotekaniem u ludzi było prowadzone w latach 2001–2002 prospektywne badanie BOND. Włączono do niego 329 chorych na uogólnionego raka jelita grubego, leczonych wcześniej irynotekaniem, u których wykazano ekspresję EGFR w tkance pobranej z guza pierwotnego lub ze zmiany przerzutowej. Wymienione kryterium wynikało z ówczesnej nieznajomości czynników predykcyjnych dla leczenia anti-EGFR. Badana populacja różniła się od chorych współcześnie kwalifikowanych do leczenia cetuksymabem w trzeciej linii ze względu na nieznany stan genów *RAS*. Ponadto, co piąty chory zakwalifikowany do badania (21%) otrzymał wcześniej tylko jedną linię chemioterapii, przy czym oksaliplatinę zastosowano zaledwie u 63% osób. Już w trakcie trwania badania kontrowersje budziła przyjęta definicja oporności na leczenie irynotekaniem. Pierwotnie do badania włączano chorych, u których stwierdzono progresję w trakcie stosowania irynotekanu lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jednak po interwencji szwedzkiej agencji oceniającej leki zmieniono kryterium czasowe progresji z 3 miesięcy na 4 tygodnie od zakończenia podawania irynotekanu i zwiększono liczebność badanej populacji z 225 do 300 osób w celu zapewnienia wystarczającej mocy przyjętych testów statystycznych w grupie chorych spełniających nowe kryterium oporności na irynotekan. Głównym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi, co budzi poważne wątpliwości wobec niewielkiego znaczenia wymienionego wskaź-

nika — w przeciwieństwie do czasu całkowitego przeżycia oraz jakości życia — dla oceny wartości kolejnej linii paliatywnego leczenia systemowego. W ramieniu eksperymentalnym częściową remisję uzyskano u 23% chorych wobec 11% w grupie kontrolnej ($p = 0,007$). Nie obserwowano całkowitych remisji. Jednak w grupie chorych spełniających nowe kryterium oporności nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości odpowiedzi między ramionami badania (25% wobec 14%; $p = 0,07$). Wprawdzie u chorych leczonych w sposób skojarzony progresję choroby obserwowano później (4,1 wobec 1,5 miesiąca, $p < 0,001$), nie przełożyło się to jednak na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia ($HR = 0,91$; 95% CI 0,68–1,21; $p = 0,48$). Mimo że co drugi chory w ramieniu kontrolnym otrzymał po progresji irynotekan, odsetek odpowiedzi w tej grupie wyniósł tylko 4%, a czas do progresji osiągnął zaledwie 1,4 miesiąca. Leczenie irynotekaniem zastosowane po progresji u osób otrzymujących pierwotnie tylko cetuksymab było mało skuteczne, nie może zatem stanowić podstawy do wyjaśnienia braku różnicy w przeżyciu całkowitym. U chorych otrzymujących chemioterapię z cetuksymabem częściej obserwowano działania niepożądane w trzecim i czwartym stopniu nasilenia według CTCAE (65% wobec 44%; $p < 0,001$), w tym aż dziesięciokrotnie częściej biegunkę — definiowaną jako przynajmniej siedem stolców na dobę (21% wobec 2%; $p < 0,001$) [7]. Niestety, w badaniu BOND nie porównano jakości życia chorych, co biorąc pod uwagę większą i istotną klinicznie toksyczność terapii dwulekowej, należy uznać za bardzo istotny brak, zwłaszcza że skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem nie wpłynęło na czas całkowitego przeżycia.

Cztery lata po opublikowaniu wyników badania BOND potwierdzono predykcyjne dla leczenia przeciwciałami anti-EGFR znaczenie mutacji w kodonach 12. i 13. genu *KRAS*, a następnie kolejnych mutacji w eksonach 2., 3. i 4. genów *KRAS* i *NRAS*. Dlatego, zgodnie z aktualną wiedzą, u około 50% chorych uczestniczących w badaniu w guzie były obecne mutacje genów *RAS*, co oznacza, że połowa chorych z grupy kontrolnej otrzymywała lek o aktywności porównywalnej do placebo, podczas gdy wszyscy chorzy z grupy eksperymentalnej otrzymywali chemioterapię, która u części z nich mogła wykazywać aktywność. Gdyby do badania kwalifikowano chorych według współczesnych kryteriów, można by się spodziewać znacznie większej skuteczności samego cetuksymabu.

Badania retrospektywne

Ze względu na poważne ograniczenia związane z projektem badania BOND i brak danych pochodzących z badań prospektywnych przeprowadzonych w populacji chorych wyselekcjonowanych molekularnie na podstawie stanu genów *RAS*, często podnoszonym

argumentem mającym uzasadnić skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem są wyniki analiz retrospektywnych. Najważniejszymi z nich są dwa retrospektywne badania przeprowadzone w Kanadzie.

W pierwszym z nich, opublikowanym w roku 2013, u 178 chorych porównano skuteczność i toksyczność monoterapii panitumumabem (141 osób) oraz połączenia cetuksymabu z irynotekaniem (37 osób) w trzeciej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego z opornością na irynotekan oraz oksaliplatynę, u których wykluczono mutację w kodonach 12. i 13. genu *KRAS* [8]. Zrozumiałe jest, że do monoterapii kwalifikowano chorych w gorszym stanie sprawności i starsze, podczas gdy do leczenia skojarzonego włączano osoby w lepszym stanie sprawności i młodsze. Chorzy, których stan sprawności wynosił 2–3 według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), stanowili w rzeczywistości aż 23% otrzymujących panitumumab wobec zaledwie 3% leczonych w sposób skojarzony. Stan sprawności ogólnej stanowi najważniejszy i bardzo istotny czynnik rokowniczy i predykcyjny, nie dziwi zatem, że czas całkowitego przeżycia chorych otrzymujących panitumumab był krótszy niż tych leczonych w sposób skojarzony (7,7 wobec 8,3 miesiąca; $p = 0,03$). Jednak w przeprowadzonej przez autorów analizie wielowariantowej sposób leczenia nie miał żadnego wpływu na rokowanie ($HR = 1,28$; 95% CI 0,77–2,14; $p = 0,34$). Jedynym czynnikiem mającym związek z czasem całkowitego przeżycia był stan sprawności ogólnej (ECOG 2–3 wobec 0–1: $HR = 3,37$; 95% CI 2,08–5,45; $p < 0,01$). Nie zebrano informacji na temat jakości życia i toksyczności leczenia.

Wyniki najnowszej analizy retrospektywnej opublikowano w marcu 2017 roku [9]. Z kanadyjskiego rejestru nowotworów uzyskano dane 1081 chorych z guzami bez mutacji *KRAS* leczonych cetuksymabem z irynotekaniem lub tylko panitumumabem w latach 2009–2012. Aż 74% chorych otrzymywało panitumumab, a pozostali cetuksymab i irynotekan. U chorych otrzymujących cetuksymab z irynotekaniem wykazano wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (mediana 8,8 wobec 5,9 miesiąca; $p < 0,001$) oraz czasu do przerwania leczenia (mediana 3,5 wobec 2,8 miesiąca; $p < 0,001$). Panitumumab podawano częściej osobom starszym, a cetuksymab z irynotekaniem otrzymywały osoby młodsze. Niestety, w publikacji nie podano żadnych informacji dotyczących podstawowego czynnika rokowniczego, jakim jest stan sprawności ogólnej. Można domniemywać, że — podobnie jak w cytowanej wcześniej analizie — cetuksymab z irynotekaniem częściej stosowano u osób w bardzo dobrym i dobrym stanie sprawności, a sam panitumumab otrzymywali chorzy w stanie sprawności 2. lub 3. według ECOG. Brak próby uwzględnienia wpływu wymienionego czynnika na rokowanie uniemożliwia wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących rzeczywistego wpływu terapii dwulekowej na czas całkowitego przeżycia.

Analizę toksyczności oparto na porównaniu częstości zgłaszania się na oddziały ratunkowe lub hospitalizacji od chwili rozpoczęcia leczenia do 30. dnia po podaniu ostatniej dawki leku anty-EGFR oraz śmiertelności w trakcie 14 i 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Wśród chorych otrzymujących panitumumab dwukrotnie częściej stwierdzano zgony w ciągu 30 dni od ostatniego podania przeciwciała anty-EGFR, co dotyczyło szczególnie młodszych chorych (< 65 rż.). Nie stwierdzono różnic w zakresie pozostałych wymienionych parametrów. Częstsze zgony w ciągu miesiąca od zakończenia leczenia u chorych otrzymujących wyłącznie panitumumab mogą świadczyć o tym, że wspomniane leczenie było rozpoczynane u osób z wyjściowo gorszym rokowaniem wynikającym przede wszystkim z upośledzonego stanu sprawności. Wprawdzie autorzy publikacji podkreślają, że leczenie skojarzone nie prowadziło do zwiększenia toksyczności postępowania, jednak dane dotyczące działań niepożądanych są niewystarczające, ponieważ nie zawierają informacji szczegółowych (np. w odniesieniu do powikłań hematologicznych, a zwłaszcza biegunki). Ze względu na charakter analizy nie oceniono oczywiście jakości życia chorych.

Autorzy wskazują w dyskusji, że uzyskane przez nich wartości median czasu całkowitego przeżycia są podobne do tych wykazanych w badaniu BOND, w którym *notabene* nie dowiedziono istotnej różnicy w czasie całkowitego przeżycia, i uważają, że potwierdza to wartość analiz retrospektywnych. Niestety nie sposób zgodzić się z tym wnioskiem, ponieważ w omawianej analizie chorzy byli wyselekcjonowani pod względem stanu genu *KRAS*, podczas gdy w badaniu BOND — jak wcześniej wspomniano — stan *KRAS* był nieznany. Mediana czasu całkowitego przeżycia chorych otrzymujących tylko panitumumab (5,9 miesiąca) powinna być porównywana do wartości uzyskiwanych w prowadzonych w tym samym czasie badaniach III fazy obejmujących osoby z prawidłowym genem *KRAS*. W badaniu ASPECCT, do którego chorzy byli włączani w latach 2010–2012, było to 10,4 miesiąca [5]. Tak duża różnica nie jest zaskakująca i można ją wyjaśnić faktem, że do badań klinicznych kwalifikowani są chorzy w dobrym stanie sprawności, bez istotnych schorzeń współistniejących. Z tego względu grupą zbliżoną rokowniczo do chorych z badania ASPECCT nie są chorzy otrzymujący panitumumab, ale raczej 24% osób kwalifikowanych do leczenia cetuksymabem z irynotekaniem. W tej grupie mediana czasu całkowitego przeżycia wynosiła 8,8 miesiąca, co w można uznać za wartość zbliżoną do tej z badania ASPECCT. Zestawienie tych danych stanowi kolejny argument, że wykazana w analizie Jerzak i wsp. różnica w czasie całkowitego przeżycia wynika najprawdopodobniej wyłącznie z gorszego stanu sprawności chorych leczonych tylko panitumumabem [9].

Podsumowanie

Stosowanie cetuksymabu z irynotekaniem w trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego budzi poważne wątpliwości. Ze względów historycznych (pierwsza rejestracja cetuksymabu w skojarzeniu z irynotekaniem) wspomniana opcja jest wciąż uwzględniana w rekomendacjach towarzystw naukowych. Należy jednak pamiętać, że wartość takiego postępowania nie została prospektywnie oceniona w prawidłowo dobranej populacji. Badanie BOND, którego wyniki mają stanowić naukową podstawę dla takiej praktyki, jest w istocie badaniem negatywnym, nawet wobec mało wartościowego klinicznie pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek odpowiedzi) w grupie chorych z uaktualnioną definicją oporności na irynotekan. Nie wykazano w nim jakiegokolwiek wpływu leczenia skojarzonego na poprawę rokowania, nie oceniono jakości życia, ale stwierdzono istotnie więcej nasilonych objawów niepożądanych (w tym biegunki). Wyniki analiz retrospektywnych są sprzeczne i trudne do interpretacji. Pomimo podejmowanych w naszym kraju prób upowszechniania leczenia skojarzonego, w świetle obecnej wiedzy łączenie cetuksymabu z irynotekaniem nie ma — w opinii autorów niniejszej pracy — wystarczających podstaw naukowych.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie 2015.
2. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. i wsp. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1757–1765.
3. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. i wsp. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1658–1664.
4. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. i wsp. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
5. Price T.J., Peeters M., Kim T.W. i wsp. 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: 569–579.
6. Prewett M.C., Hooper A.T., Bassi R. i wsp. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 994–1003.
7. 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.
8. Kennecke H., Chen L., Blanke C.D. i wsp. Panitumumab monotherapy compared with cetuximab and irinotecan combination therapy in patients with previously treated KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Curr. Oncol.* 2013; 20: 326–332.
9. Jerzak K.J., Berry S., Ko Y. i wsp. Cetuximab plus irinotecan versus panitumumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer in Ontario, Canada. *Int. J. Cancer* 2017; 140: 2162–2167.