

Magdalena Krakowska, Piotr Potemski

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

Nowe możliwości leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego w Polsce

New treatment options for patients with metastatic colorectal cancer in Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Krakowska M, Potemski P. New treatment options for patients with metastatic colorectal cancer in Poland. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 156–160.
 DOI: 10.5603/OCP.2017.0014.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

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

STRESZCZENIE

Od lipca 2017 roku w Polsce zwiększono zakres refundacji ze środków publicznych leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na przerzutowego raka jelita grubego. Z inicjatywy Ministerstwa Zdrowia zespół z udziałem konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej przygotował nowy kształt programu lekowego. Wprowadzono możliwość stosowania chemioterapii FOLFIRI skojarzonej z cetuksymabem lub bewacyzumabem w pierwszej linii oraz z afliberceptem w drugiej linii leczenia. Ponadto, poprzez zmianę kryteriów kwalifikacji zwiększono populację chorych, u których można zastosować monoterapię przeciwciałem anti-EGFR w trzeciej linii. Niestety — ze względu na brak złożenia przez producentów odpowiednich wniosków refundacyjnych — w obecnym kształcie programu nie zostały uwzględnione wszystkie założenia. Nadal nie jest np. refundowany panitumumab wraz z chemioterapią FOLFOX w pierwszej linii, a terapia bewacyzumabem nie powinna być ograniczona tylko do chorych z mutacjami RAS. Mimo to nowy program leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego istotnie przybliżył nas do standardów leczenia stosowanych w innych krajach i ułatwia postępowanie zgodne z aktualną wiedzą medyczną.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, paliatywne leczenie systemowe

ABSTRACT

The spectrum of reimbursed molecular targeted agents for patients with metastatic colorectal cancer has been increased in Poland since July 2017. Following the Ministry of Health initiative, a team with the National Consultant in Clinical Oncology has prepared a new form of drug program. FOLFIRI combined with cetuximab or bevacizumab in the first line and aflibercept in the second line of treatment are now available as therapeutic options. In addition, by changing the eligibility criteria, the population of patients eligible for monotherapy with anti-EGFR antibody used in the third line was increased. Unfortunately, due to the fact that the manufacturers did not make the appropriate refund requests, not all the assumptions were taken into account in the current form of the program. For example, panitumumab plus FOLFOX chemotherapy in the first line is still not reimbursed, and bevacizumab therapy should not be restricted to patients with RAS mutations. Despite this, the new program for treating patients with advanced colorectal cancer actually brings us closer to treatment standards in other countries and facilitates compliance with current medical knowledge.

Key words: colorectal cancer, palliative systemic treatment

Wstęp

Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym w Polsce i od kilkudziesięciu lat charakteryzuje się rosnącą tendencją zachorowalności. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2014 roku rozpoznano 18 tysięcy nowych przypadków (drugie miejsce u kobiet i trzecie u mężczyzn) oraz stwierdzono 11,5 tysiąca zgonów (trzecie miejsce u kobiet i drugie u mężczyzn) [1]. Szacuje się, że przynajmniej u co piątej osoby w momencie wykrycia nowotworu obecne są przerzuty odległe. Również choroby leczeni radykalnie cechują się znacznym ryzykiem wznowy choroby rosnącym wraz z wyjściowym zaawansowaniem procesu. Rocznie liczba chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego w przybliżeniu odpowiada liczbie zgonów spowodowanych tym nowotworem.

Standardem postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej niekwalifikujących się do leczenia radykalnego (metastazektomii) jest paliatywne leczenie systemowe [2, 3]. Wykorzystanie cytostatyków oraz leków ukierunkowanych molekularnie wpłynęło na znaczne wydłużenie życia. Mediany czasu całkowitego przeżycia chorych uczestniczących w badaniach klinicz-

nych III fazy wspólnie przekraczają 30 miesięcy. Cytostatyki o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu (fluoropirymidyna, oksaliplatyna, irynotekan) od dawna są w Polsce refundowane ze środków publicznych. Ograniczenia stosowania chemioterapii wynikają wyłącznie z przesłanek klinicznych: stanu sprawności, wydolności narządów, toksyczności leczenia lub preferencji chorych. Z kolei leki ukierunkowane molekularnie, zarówno przeciwciała anti-EGFR, jak i leki antyangiogenne, są finansowane w ograniczonym zakresie w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia (MZ). Wynika to ze znacznych kosztów terapii nowej generacji i ma na celu ograniczenie leczonej populacji do chorych, którzy mają największą szansę uzyskać oczekiwaną korzyść na podstawie danych z badań klinicznych.

Od 1 lipca 2017 roku obowiązuje nowy program leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ryc. 1) [4]. Umożliwia on szerszy dostęp do terapii biologicznych, a w konsekwencji prowadzi do zmiany dotychczasowej strategii postępowania w pierwszej, drugiej i trzeciej linii paliatywnego leczenia systemowego. Warto wspomnieć, że inicjatywa zmiany kształtu programu lekowego wyszła z Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji MZ, a nowe zapisy zostały zaproponowane przez zespół z udziałem konsultanta krajowego

Pierwsza linia leczenia			
<p style="text-align: center;">FOLFIRI + CETUKSYMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieobecne mutacje <i>RAS</i> i <i>BRAF</i> 	<p style="text-align: center;">FOLFIRI + BEWACYZUMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność mutacji <i>RAS</i> (kryterium wprowadzone przez producenta) • Wcześniejsza uzupełniająca CTH z oksaliplatyną • Resekcja zmiany pierwotnej 	<p style="text-align: center;">FOLFOXIRI + BEWACYZUMAB*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność mutacji <i>BRAF</i> • *LECZENIE OBECNIE NIEREFUNDOWANE 	<p style="text-align: center;">FOLFOX + PANITUMUMAB*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieobecne mutacje <i>RAS</i> i <i>BRAF</i> • *LECZENIE OBECNIE NIEREFUNDOWANE
Druga linia leczenia			
<p style="text-align: center;">FOLFOX + BEWACYZUMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niestosowanie uzupełniającej CTH z oksaliplatyną • Resekcja zmiany pierwotnej 	<p style="text-align: center;">FOLFIRI + AFLIBERCEPT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niestosowanie CTH z irynotekaniem • Nieskuteczność CTH z oksaliplatyną i fluoropirymidyną • Resekcja zmiany pierwotnej 		
Trzecia linia leczenia			
<p style="text-align: center;">CETUKSYMAB LUB PANITUMUMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieobecne mutacje <i>RAS</i> i <i>BRAF</i> • Brak wcześniejszego leczenia anti-EGFR 			

Rycina 1. Obowiązujący od 1 lipca 2017 roku program leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego wraz z planowanymi uzupełnieniami. CTH — chemioterapia

w dziedzinie onkologii klinicznej. Niestety, z przyczyn formalnych (brak złożonych wniosków refundacyjnych zgodnych z zapisami programu) jego obecny kształt tylko częściowo odpowiada pierwotnym założeniom.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie nowych możliwości leczenia wraz z uzasadnieniem ich wprowadzenia oraz wskazanie miejsc, w których przyjęte zapisy programu odbiegają od pierwotnie opracowanych.

Pierwsza linia paliatywnego leczenia systemowego

Podstawę leczenia systemowego pierwszej linii stanowi chemioterapia. Najczęściej stosuje się skojarzenie fluoropirymidyny z irynotekaniem bądź oksaliplatyną. Takie postępowanie umożliwia uzyskanie 30–50% odpowiedzi bezpośrednich i mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynoszącej 7–9 miesięcy [5]. Monoterapia fluorouracylem lub kapecytabiną jest lepiej tolerowana, ale charakteryzuje się mniejszą skutecznością, zwłaszcza w odniesieniu do odpowiedzi bezpośrednich i PFS. Odpowiedzi są uzyskiwane u ok. 25% leczonych, a mediana PFS ma wartość ok. 5 miesięcy [6]. Monoterapię fluoropirymidyną zwykle stosuje się u chorych w gorszym stanie sprawności, ze schorzeniami współistniejącymi lub wówczas, gdy odstąpiono od chemioterapii wielolekowej ze względu na jej spodziewaną toksyczność. W celu poprawy skuteczności leczenia paliatywnego do cytostatyków dołączane są leki ukierunkowane molekularnie.

Nowy program MZ wprowadza możliwość stosowania cetuksymabu z chemioterapią FOLFIRI w pierwszej linii leczenia [4]. Takie postępowanie w porównaniu z wyłączną chemioterapią zwiększa odsetek odpowiedzi bezpośrednich (66% vs. 39%; $p < 0,001$) oraz wydłuża czas całkowitego przeżycia (mediana 28,4 vs. 20,2 miesiąca; HR = 0,69; 95% CI: 0,54–0,88; $p = 0,0024$) w populacji chorych z prawidłowymi genami *RAS*. Wadą leczenia skojarzonego jest częstsze występowanie działań niepożądanych, zwłaszcza toksyczności skórnej. W badaniu CRYSTAL wśród chorych otrzymujących cetuksymab częściej obserwowano stopnia 3. lub 4.: wysypkę skórną (16% vs. 0%), biegunkę (16% vs. 11%), neutropenię (28% vs. 25%) oraz objawy nadwrażliwości podczas wlewu (2,3% vs. 0%) [7].

Nowością w stosunku do poprzednich zapisów jest obowiązek wykluczenia mutacji V600E w genie *BRAF* podczas kwalifikacji do leczenia przeciwciałami anti-EGFR. Mutacja ta występuje z częstością 5–10%. Ograniczenie to jest m.in. efektem wyników dwóch metaanaliz oceniających wartość predykcyjną wymienionej mutacji. W pierwszej z nich na podstawie analizy 463 nosicieli mutacji genu *BRAF* uczestniczących w dziesięciu badaniach II i III fazy wykazano, że cetuksymab

i panitumumab nie wpływają w tej populacji na czas całkowitego przeżycia (HR = 0,91; 95% CI: 0,62–1,34; $p = 0,63$), PFS (HR = 0,88; 95% CI: 0,67–1,14; $p = 0,33$) ani na odsetek odpowiedzi bezpośrednich (HR = 1,31; 95% CI: 0,83–2,08; $p = 0,25$) [8]. Druga metaanaliza uwzględniająca 351 chorych również nie wykazała wpływu przeciwciał anti-EGFR na poprawę rokowania. Interpretację tej publikacji utrudnia brak istotnej różnicy między wynikami uzyskanymi w populacjach z prawidłowym i zmutowanym genem *BRAF* ($p = 0,43$) [9].

Nową opcją terapeutyczną dostępną od 1 lipca bieżącego roku jest skojarzenie cytostatyków według schematu FOLFIRI z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia [4]. Zgodnie z zapisami programu do takiej terapii kwalifikują się chorzy, u których stwierdzono aktywujące mutacje w genach *KRAS* lub *NRAS* i którzy wcześniej otrzymali uzupełniającą chemioterapię zawierającą oksaliplatynę. Wartość zastosowania bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia budzi pewne wątpliwości, jednak w metaanalizie dotyczącej pierwszej linii leczenia opublikowanej w 2012 roku wykazano wydłużenie czasu całkowitego przeżycia na skutek dołączenia bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej irynotekan (HR = 0,78; 95% CI: 0,68–0,89; $p = 0,0002$) [10]. Warto zaznaczyć, że skojarzenie oksaliplatyny z przeciwciałem anti-VEGF nie poprawiało rokowania. W analizie dotyczącej irynotekanu uwzględniono jedynie dwa sprzeczne badania. Decydujące znaczenie miało badanie Hurwitza i wsp. [11], w którym wykazano, że dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii IFL przyczyniło się do zwiększenia mediany czasu całkowitego przeżycia o prawie 5 miesięcy (20,3 vs. 15,6 miesiąca; HR = 0,66; $p < 0,001$). W populacji chorych otrzymujących bewacyzumab częściej raportowano nadciśnienie tętnicze (22,4% vs. 8,3%), białkomocz (26,5% vs. 21,7%) i powikłania zatorowo-zakrzepowe (19,4% vs. 16,2%). Schemat FOLFIRI uwzględniony w programie MZ jest bardziej skuteczny i mniej toksyczny niż zastosowany w badaniu IFL. Ponadto skojarzenie FOLFIRI i bewacyzumabu otrzymało ok. 27% chorych uczestniczących w badaniu CALGB/SWOG 80405, w którym wykazano podobną skuteczność połączenia chemioterapii z bewacyzumabem i z cetuksymabem. Jednak mała liczebność analizowanej grupy uniemożliwia wyciągnięcie wniosków [12].

Należy podkreślić, że ograniczenie populacji chorych, którzy mogą otrzymać bewacyzumab, tylko do nosicieli mutacji genów *RAS* nie ma żadnego uzasadnienia merytorycznego. Wręcz przeciwnie, dostępne są dane sugerujące, że obecność mutacji *KRAS* może być słabym niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla terapii przeciwciałem anti-VEGF. Metaanaliza, którą w 2013 roku opublikowali Petrelli i wsp. [13], uwzględniająca 2266 chorych (46% stanowili nosiciele mutacji *KRAS*), wskazuje, że bewacyzumab skojarzony z chemioterapią u chorych z prawidłowym stanem genu

KRAS w porównaniu z nosicielami mutacji wydłuża czas całkowitego przeżycia (HR = 0,65; 95% CI: 0,46–0,92; $p = 0,01$), PFS (HR = 0,85; 95% CI: 0,74–0,98; $p = 0,02$) oraz zwiększa odsetek odpowiedzi (55% vs. 48%; OR 1,42; $p = 0,02$). Kolejne metaanalizy dostarczyły podobnych wyników [14, 15].

Pierwotny projekt programu nie zawierał kryterium obecności aktywujących mutacji genów *KRAS* i *NRAS*. Za jego wprowadzenie odpowiedzialny jest producent bewacyzumabu (wykorzystano złożony kilka lat temu wniosek refundacyjny dotyczący takiej właśnie populacji).

Kolejnym istotnym wymogiem kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem skojarzonym ze schematem FOLFIRI jest wcześniejsze zastosowanie uzupełniającej chemioterapii z oksaliplatyną. Warto wyjaśnić, że celem wprowadzenia takiego właśnie zapisu było umożliwienie zastosowania bewacyzumabu u tych chorych, którzy obecnie nie mogą otrzymać tego przeciwciała w drugiej linii leczenia. Zarówno w poprzednim, jak i w obecnym programie lekowym wcześniejsza terapia oksaliplatyną stanowi wykluczające kryterium podania bewacyzumabu ze schematem FOLFOX w drugiej linii leczenia. Obecnie, w zależności od tego, czy chorzy otrzymywali leczenie uzupełniające zawierające oksaliplatynę, czy też nie, mogą otrzymać przeciwciało anti-VEGF w pierwszej lub w drugiej linii leczenia.

Pewne wątpliwości może budzić praktyczny brak refundacji bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia chorych z mutacjami *BRAF*. Najczęściej występująca V600E jest uznanym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Mediana czasu przeżycia całkowitego nosicieli mutacji *BRAF* może być nawet trzykrotnie mniejsza w porównaniu z chorymi z prawidłowym genem (10,4 vs. 34,7 miesiąca; $p < 0,001$) [16]. Mutacje *BRAF* w zasadzie nie współistnieją z mutacjami *KRAS* [17]. Oznacza to, że wprowadzenie przez producenta kryterium obecności mutacji *RAS* jako warunku terapii bewacyzumabem w zasadzie uniemożliwia zastosowanie tego leku w pierwszej linii u chorych z mutacjami *BRAF*.

Próbę poprawy wyników leczenia u chorych z mutacjami *BRAF* stanowi dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wg schematu FOLFOXIRI. Wyniki badania TRIBE sugerują, że chorzy z mutacją *BRAF* mogą odnieść korzyść z takiego postępowania, ale ograniczeniem tej analizy jest bardzo mała liczebność badanej grupy (28 nosicieli mutacji *BRAF*) [18]. Pierwotny projekt programu zakładał — mimo skąpych danych klinicznych wskazujących na zasadność takiego postępowania — możliwość zastosowania chemioterapii FOLFOXIRI z bewacyzumabem u chorych z mutacjami *BRAF*. Wymaga to jednak złożenia przez producenta odpowiedniego wniosku refundacyjnego.

Istotną luką w nowym programie lekowym MZ jest — wynikający z faktu niezłożenia w odpowiednim czasie przez producenta wniosku refundacyjnego — brak

możliwości stosowania w pierwszej linii chemioterapii według schematu FOLFOX z panitumumabem. Na podstawie analizy badania PRIME wykazano, że takie skojarzenie prowadzi do poprawy rokowania w populacji chorych z prawidłowymi genami *RAS*. Mediany czasu całkowitego przeżycia wyniosły, odpowiednio, 26,0 i 20,2 miesiąca (HR = 0,78; 95% CI: 0,62–0,99; $p = 0,04$), a mediany PFS 10,1 oraz 7,9 miesiąca (HR = 0,72; 95% CI: 0,58–0,90; $p = 0,004$) [19]. Pierwotny projekt programu zakładał taką możliwość.

Druga linia paliatywnego leczenia systemowego

Cytostatyki wykorzystane w pierwszej linii leczenia determinują wybór drugiej linii. Skuteczność chemioterapii FOLFIRI, FOLFOX lub XELOX jest porównywalna. Monoterapię irynotekaniem stosuje się u chorych w gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do stosowania fluorouracylu. Dołączenie leków antyangiogennych poprawia wyniki leczenia.

W Polsce publiczny płatnik finansuje leczenie skojarzone bewacyzumabem z chemioterapią FOLFOX4 w ramach drugiej linii od 2012 roku [4]. Kryteria kwalifikowania oraz wyłączenia z programu nie uległy zmianie. Leczenie można zastosować u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali schematu zawierającego oksaliplatynę. Zapis ten jest powieleniem kryterium włączenia do badania III fazy, w którym wykazano wartość przeciwciała anti-VEGF. Bewacyzumab dołączony do chemioterapii według schematu FOLFOX4 w drugiej linii leczenia zwiększa medianę czasu przeżycia całkowitego o 2 miesiące (12,9 vs. 10,8 miesiąca; HR = 0,75; $p = 0,0011$), medianę PFS o 2,5 miesiąca (7,3 vs. 4,7 miesiąca; HR = 0,61; $p = 0,0001$) oraz odsetek odpowiedzi (23% vs. 9%; $p = 0,0001$) [20].

Nowy program lekowy wprowadza refundację afliberceptu skojarzonego z chemioterapią FOLFIRI w drugiej linii leczenia [4]. Wymagane jest udokumentowanie nieskuteczności paliatywnego leczenia z użyciem fluoropirymidyny i oksaliplatyny. Należy podkreślić, że z wymienionych wyżej przyczyn w aktualnym programie lekowym nie uwzględniono w pierwszej linii kojarzenia panitumumabu z FOLFOX. W związku z tym aflibercept będzie stosowany w bardzo ograniczonej populacji (chorzy otrzymujący w pierwszej linii wyłącznie chemioterapię z oksaliplatyną). Na podstawie wyników badania VELOUR wiadomo, że dodanie afliberceptu do chemioterapii FOLFIRI nieznacznie poprawia czas przeżycia całkowitego (mediana 13,5 vs. 12,1 miesiąca; HR = 0,82; 95,34% CI: 0,71–0,94; $p = 0,0032$), PFS (6,9 vs. 4,7 miesiąca; HR = 0,76; 95% CI: 0,66–0,87; $p = 0,0001$) oraz odsetek odpowiedzi (20% vs. 11%; $p = 0,0001$) [21]. Działania niepożądane

w trzecim i czwartym stopniu nasilenia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) raportowano u 84% pacjentów otrzymujących aflibercept i 63% otrzymujących placebo. Najczęściej stwierdzano neutropenię (37% vs. 30%), biegunkę (19% vs. 8%), nadciśnienie tętnicze (19% vs. 2%), zapalenie jamy ustnej (14% vs. 5%) oraz powikłania infekcyjne (12% vs. 7%). Z powodu nasilenia działań niepożądanych 27% chorych otrzymujących aflibercept zakończyło leczenie (w ramieniu kontrolnym 12%).

Trzecia linia paliatywnego leczenia systemowego

W trzeciej linii leczenia chemioterapia — poza triflurydynam/tipiracylem — ma marginalne znaczenie. Lekami ukierunkowanymi molekularnie, które poprawiają rokowanie, są panitumumab, cetuksymab oraz regorafenib. Wartość przeciwciał anti-EGFR u chorych z prawidłowymi genami *RAS* i *BRAF* nie budzi wątpliwości. W 2008 roku wykazano, że cetuksymab w porównaniu z postępowaniem objawowym wydłuża czas całkowitego przeżycia (mediana 9,5 vs. 4,8 miesiąca; $p < 0,001$) i poprawia jego jakość [22]. Z kolei badanie ASPECCT potwierdziło podobną skuteczność panitumumabu [23].

W Polsce oba przeciwciała anti-EGFR są obecnie objęte refundacją w trzeciej linii leczenia (cetuksymab także w pierwszej), przy czym możliwe jest stosowanie przeciwciał anti-EGFR tylko w monoterapii u osób, które wcześniej ich nie otrzymywały [4]. Analogicznie do leczenia w pierwszej linii, wprowadzono konieczność wykluczenia mutacji w genie *BRAF*. Zmieniono wymagane parametry morfologii krwi oraz wskaźników czynności nerek i wątroby. Nowe kryteria to liczba płytek krwi $\geq 0,75 \times 10^5/\text{mm}^3$, bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8,0$ g/dl, stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta) oraz stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy. W ten sposób umożliwiono leczenie cetuksymabem lub panitumumabem także tym chorym, u których na skutek wcześniejszej chemioterapii lub zaawansowanej choroby nowotworowej nastąpiło pogorszenie czynności niektórych narządów.

Podsumowanie

Nowy program leczenia zaawansowanego raka jelita grubego — mimo że znacząco odbiega od pierwotnej propozycji — i tak poszerza możliwości leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Pojawiła się możliwość zastosowania cetuksymabu lub bewacyzumabu w pierwszej linii

leczenia oraz afliberceptu w drugiej. Obecnie można bardziej racjonalnie i w sposób dostosowany do sytuacji klinicznej zaplanować sekwencję terapii systemowej z wykorzystaniem zarówno leków antyangiogennych, jak i przeciwciał anti-EGFR. Pozostaje mieć nadzieję, że wnioski refundacyjny złożony ostatnio przez producenta panitumumabu umożliwi finansowanie tego leku w pierwszej linii, a producent bewacyzumabu złoży wnioski refundacyjne zgodne z pierwotnymi założeniami projektu programu.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2016.
2. Potemski P, Bujko K, Wyrwicz L. Nowotwory układu pokarmowego. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. ed. Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015: 611–635.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–1422, doi: 10.1093/annonc/mdw235, indexed in Pubmed: 27380959.
4. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/>, (23.07.2017).
5. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): 4866–4875, doi: 10.1200/JCO.2005.07.113, indexed in Pubmed: 15939922.
6. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer.* 2004; 90(6): 1190–1197, doi: 10.1038/sj.bjc.6601676, indexed in Pubmed: 15026800.
7. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(7): 692–700, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812, indexed in Pubmed: 25605843.
8. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015; 51(5): 587–594, doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054, indexed in Pubmed: 25673558.
9. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015; 112(12): 1888–1894, doi: 10.1038/bjc.2015.173, indexed in Pubmed: 25989278.
10. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer.* 2012; 12: 89, doi: 10.1186/1471-2407-12-89, indexed in Pubmed: 22414244.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2335–2342, doi: 10.1056/NEJMoa032691, indexed in Pubmed: 15175435.
12. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *Ann Oncol.* 2014; 25(suppl_4), doi: 10.1093/annonc/mdu438.13.
13. Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, et al. KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials. *Med Oncol.* 2013; 30(3): 650, doi: 10.1007/s12032-013-0650-4, indexed in Pubmed: 23828442.
14. Hurwitz H, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist.* 2013; 18(9): 1004–1012, doi: 10.1634/theoncologist.2013-0107, indexed in Pubmed: 23881988.

15. Petrelli F, Coiru A, Cabiddu M, et al. Prognostic factors for survival with bevacizumab-based therapy in colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of 11,585 patients. *Med Oncol*. 2015; 32(2): 456, doi: [10.1007/s12032-014-0456-z](https://doi.org/10.1007/s12032-014-0456-z), indexed in Pubmed: [25572811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572811/).
16. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011; 117(20): 4623–4632, doi: [10.1002/cncr.26086](https://doi.org/10.1002/cncr.26086), indexed in Pubmed: [21456008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456008/).
17. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. 2002; 418(6901): 934, doi: [10.1038/418934a](https://doi.org/10.1038/418934a), indexed in Pubmed: [12198537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198537/).
18. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1306–1315, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9), indexed in Pubmed: [26338525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338525/).
19. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(11): 1023–1034, doi: [10.1056/NEJMoa1305275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275), indexed in Pubmed: [24024839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024839/).
20. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. 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(12): 1539–1544, doi: [10.1200/JCO.2006.09.6305](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305), indexed in Pubmed: [17442997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17442997/).
21. 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(28): 3499–3506, doi: [10.1200/JCO.2012.42.8201](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201), indexed in Pubmed: [22949147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949147/).
22. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(17): 1757–1765, doi: [10.1056/NEJMoa0804385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385), indexed in Pubmed: [18946061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946061/).
23. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6): 569–579, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70118-4), indexed in Pubmed: [24739896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739896/).