

## Данные исследований при *KRAS*- и *RAS*-немутированном (диком) типе колоректального рака

В.А. Горбунова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Андреевна Горбунова veragorbounova@mail.ru

В статье приводится анализ последних исследований, сравнивающих режимы лекарственной терапии, включающих анти-EGFR моноклональные антитела, с теми же режимами химиотерапии (ХТ) с бевацизумабом. Данные этих исследований неоднозначны, однако обстоятельный анализ исследования FIRE-3 позволяет выделить подгруппы пациентов с предпочтительным назначением в качестве 1-й линии лечения метастатического колоректального рака с отсутствием мутации гена *RAS* (*RAS* дикого типа) схем ХТ в сочетании с цетуксимабом либо панитумумабом. Ожидается окончательный анализ данной категории пациентов в исследовании CALGB/SWOG 80405. Обязательным является исследование опухолей на мутацию *RAS* для выбора 1-й линии.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, моноклональные антитела, цетуксимаб, панитумумаб, антиангиогенный препарат бевацизумаб, химиотерапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-26-36

### Study data of *KRAS*- and *RAS*-unmutated (wild) type of colorectal cancer

V.A. Gorbunova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Analysis of latest trials, comparing treatment schemes including chemotherapy with anti-EGFR monoclonal antibodies or bevacizumab is presented in this article. The data in these trials is inconsistent, but detailed analysis of FIRE-3 trial allows to distinguish a wild-type *RAS* patient group that benefits most from chemotherapy with cetuximab or panitumumab as 1st line metastatic colorectal cancer treatment. A final analysis of this patient group in CALGB/SWOG 80405 trial is pending. The *RAS* analysis is pivotal for choice of 1st line chemotherapy.

**Key words:** colorectal cancer, monoclonal antibodies, cetuximab, panitumumab, antiangiogenic drug bevacizumab, chemotherapy

Рак толстой и прямой кишки, или колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей как у мужчин, так и у женщин, составляя 1 млн 200 тыс. вновь диагностируемых случаев заболевания в год (по данным 2008 г.) с 608 700 погибших от этой болезни. В России заболеваемость составила 60 554 новых случаев, а смертность — 38 759 по данным 2012 г. КРР занимает 3-е место по заболеваемости как у мужчин, так и у женщин и 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин и 2-е — у женщин [1].

Хирургическое лечение играет главную роль в лечении больных. Больные с III стадией нуждаются в адъювантной химиотерапии (АХТ), что было продемонстрировано во множестве рандомизированных исследований. Стандартным режимом является режим оксалиплатина с фторпиримидинами и лейковорином (FOLFOX). При II стадии АХТ также должна быть обсуждена для больных с высоким риском рецидива: Т4, перфорация, лимфоваскулярная или периневральная инвазия, низкодифференцированные опухоли, удаление менее 12 лимфатических узлов. Важным ас-

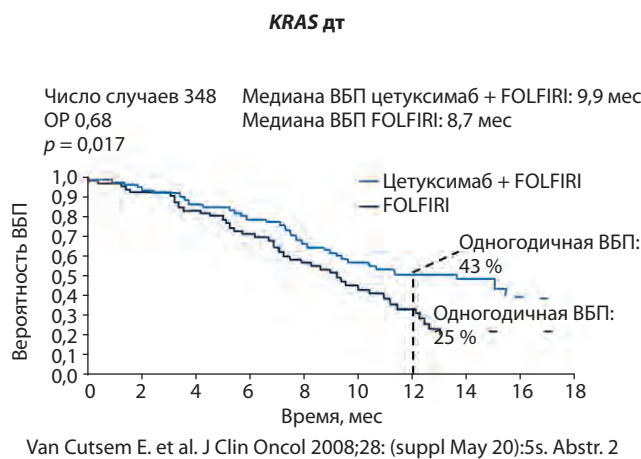
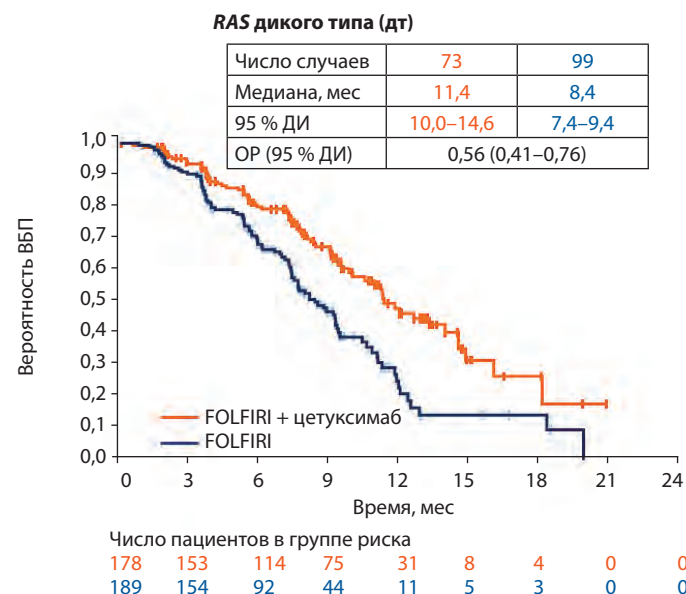
пектом успешного завершения первоначального лечения является время проведения АХТ: оптимальное начало АХТ — через 4–6 нед после операции [2]. Хотя целый ряд новых молекулярно-направленных таргетных препаратов получили широкое применение при лечении метастатической болезни, ни один из них не продемонстрировал успеха при адъювантном использовании.

Новая глава развития лекарственной терапии при КРР началась в конце XX века с появлением новых опухолевых маркеров и продолжает развиваться в XXI веке. Множество рандомизированных клинических исследований проведены для разработки новых подходов в терапии метастатической болезни. Все они направлены на улучшение отдаленных результатов лечения больных. Определенным успехом явилось подразделение опухолей соответственно мутации гена *RAS*. Последней рекомендацией является исследование мутаций гена *KRAS* во 2, 3 и 4-м экзонах и *NRAS* также во 2, 3 и 4-м экзонах. При таком подходе можно выявить 16 % «новых» мутаций, включающих 3–4-й экзоны *KRAS* и все мутации *NRAS*. Этим выделена

более узкая популяция пациентов, в перспективе чувствительных к анти-EGFR-моноклональным антителам. Если процент больных с диким типом гена *KRAS* составляет 60 %, то с диким типом *RAS* – 48,3 % [3].

Расширенный ретроспективный анализ генов *RAS* в исследованиях CRYSTAL и OPUS выявил стойкое повышение эффективности цетуксимаба у пациентов с диким типом по сравнению с ранее определяемым диким типом экзона 2 гена *KRAS*, что вызвало улучшение отдаленных результатов лечения [4, 5] (рис. 1–4).

Ретроспективный анализ 3 рандомизированных исследований соответственно мутациям гена *RAS* позволил выявить в этих популяциях преимущество FOLFOX4 с панитумумабом над FOLFOX по медиане ВБП (МВБП) и медиане ОВ (МОВ) в исследовании PRIME, превосходство панитумумаба с FOLFOX6 по сравнению с FOLFOX6 по МВБП в исследовании PEAK и улучшение МОВ с помощью цетуксимаба по сравнению с бевацизумабом в комбинации с режимом ХТ по схеме FOLFIRI в исследовании FIRE-3 (табл. 1) [3, 6, 7].



**Примечание.** ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. CRYSTAL: статус *RAS* и *KRAS*, выживаемость без прогрессирования (ВБП)

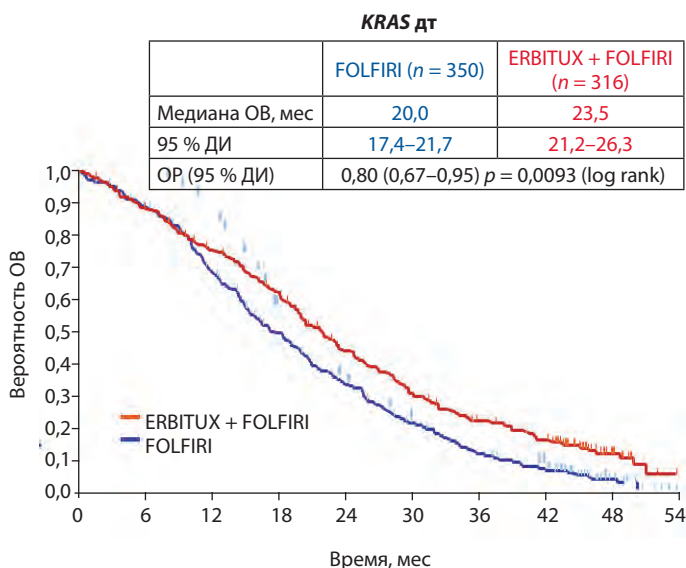
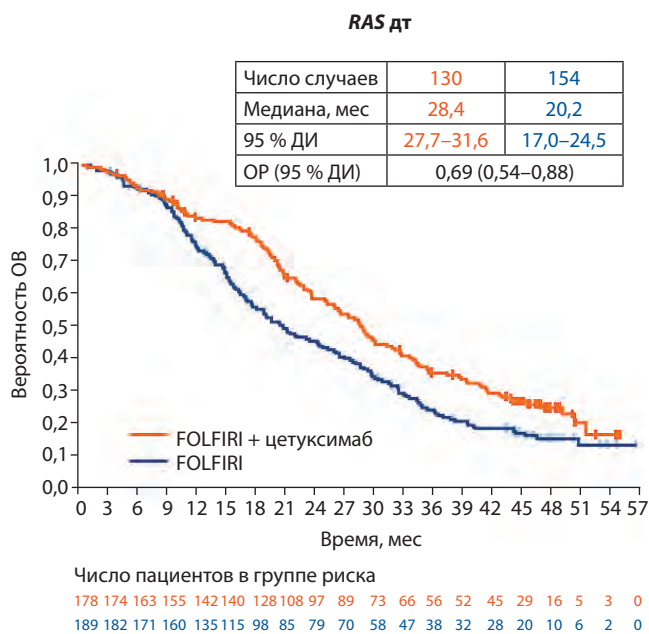


Рис. 2. CRYSTAL: статус *RAS* и *KRAS*, общая выживаемость (ОВ)

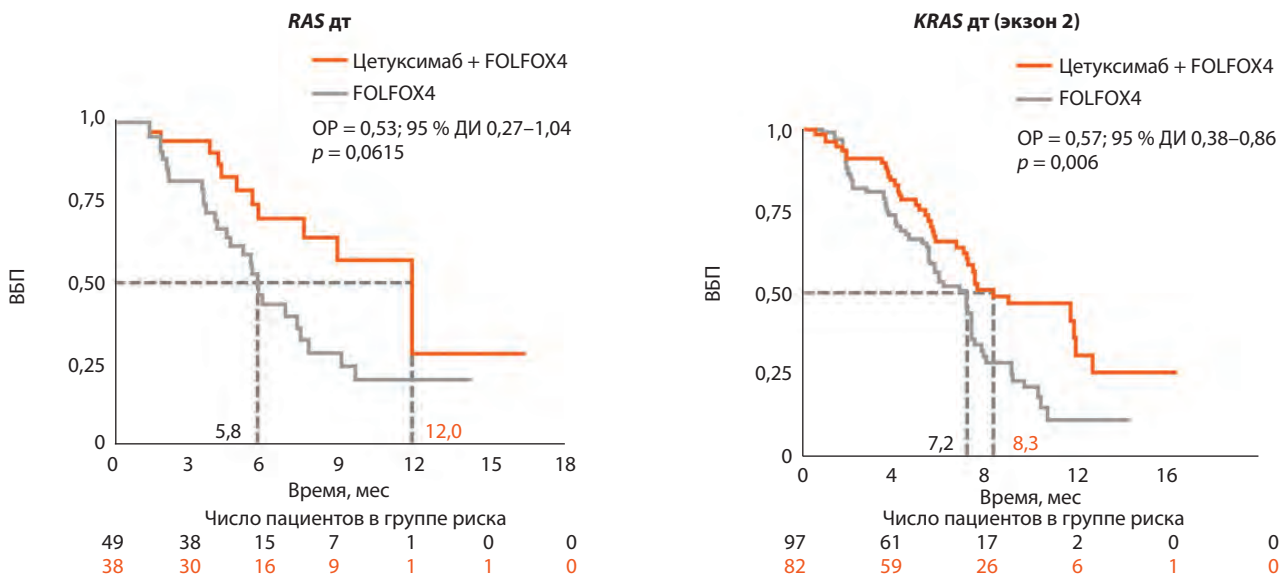


Рис. 3. OPUS: статус RAS и KRAS, ВБП

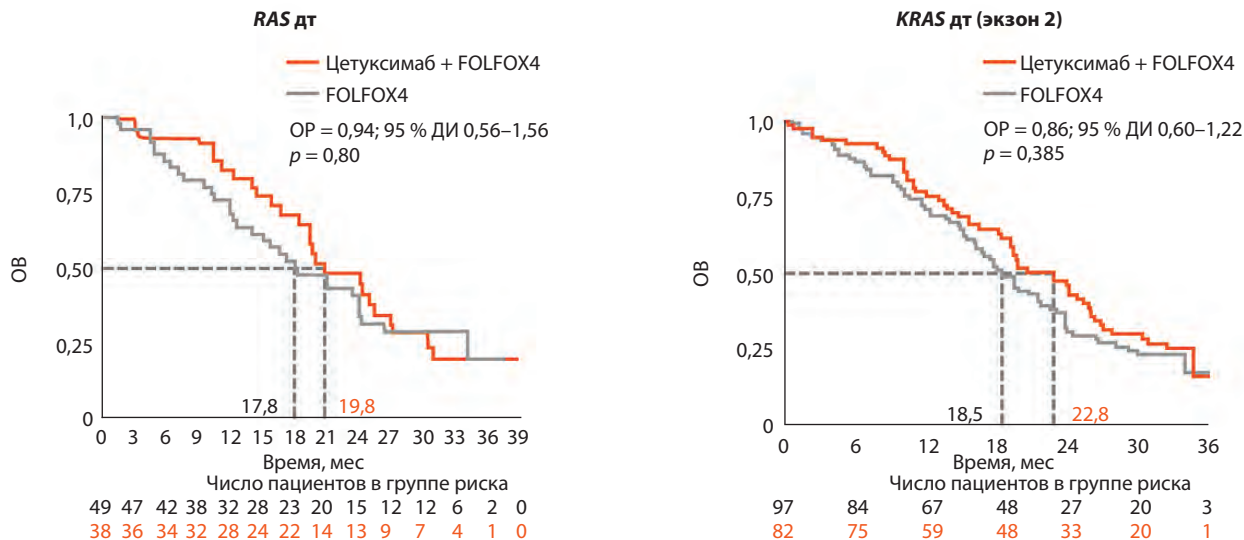


Рис. 4. OPUS: Статус RAS и KRAS, ОБ

Таблица 1. Изучение RAS в исследованиях PRIME, PEAK и FIRE

Определение RAS (%)	PRIME		PEAK		FIRE	
	Панитумумаб + FOLFOX4	FOLFOX4	Панитумумаб + FOLFOX6	Бевацизумаб + FOLFOX6	Цетуксимаб + FOLFIRI	Бевацизумаб + FOLFIRI
Ретроспективно	90		80		84	
ОЭ, %	57	48	64	60	65,5	59,6
МВБП	10,1	7,9	13,1	9,5	10,4	10,2
ОР	0,72		0,65		0,93	
p	0,01		0,03		0,54	
МОВ	26,0	20,2	41,3	28,9	33,1	25,6
ОР	0,78		0,63		0,70	
p	0,04		0,058		0,011	

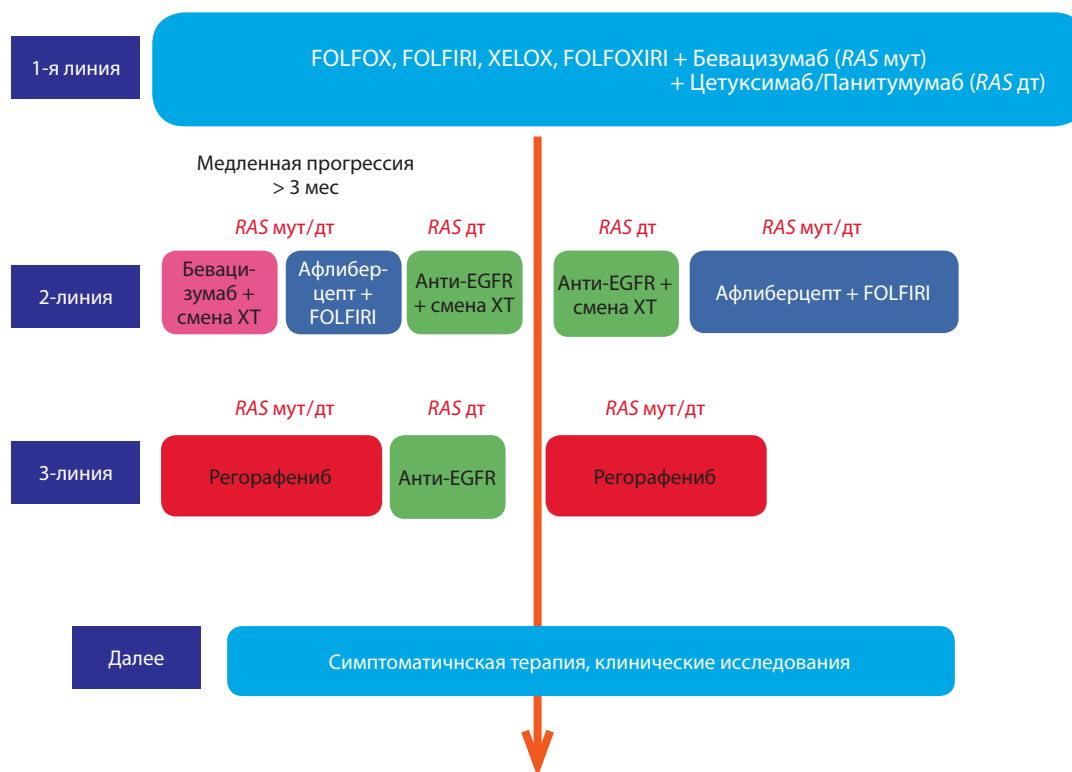


Рис. 5. Стратегия лечения мКРР

На рис. 5 отражена сегодняшняя тактика выбора 1-й и последующих линий лекарственной терапии метастатического КРР (мКРР). Выбор строится на молекулярно-биологических характеристиках опухоли больного и предшествующем лечении.

Основным вопросом целого ряда последних исследований явился вопрос о выборе 1-й линии для больных с диким типом *RAS*, поскольку эти больные имеют

возможность получить один из наилучших для них вариантов лечения, а именно: химиотерапия (ХТ) с бевацизумабом либо ХТ с моноклональными антителами цетуксимабом или панитумумабом. И с чего лучше начать? Этот вопрос остается открытым.

Завершены 3 прямых сравнительных рандомизированных исследования в терапии 1-й линии мКРР (рис. 6) [8–10].

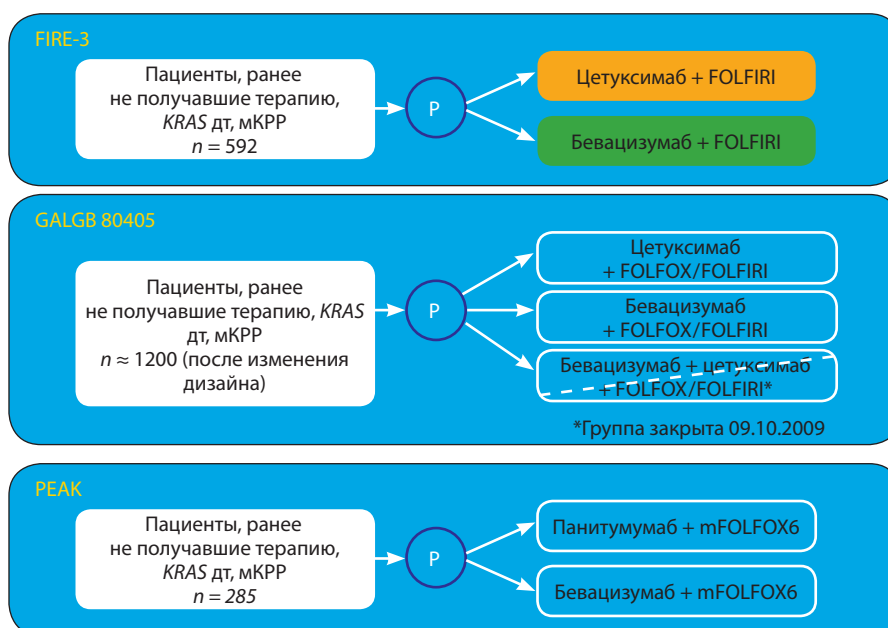
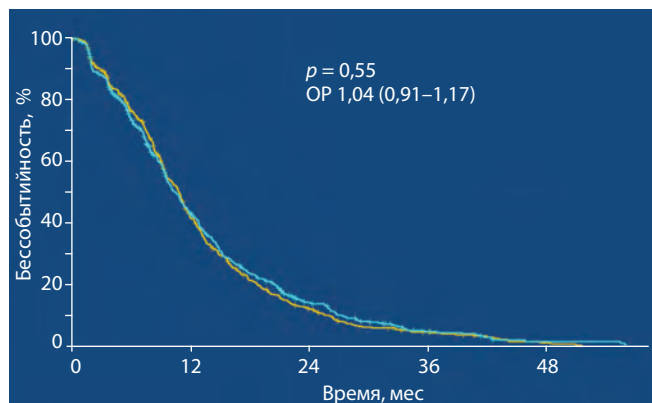


Рис. 6. Прямые сравнительные исследования таргетных препаратов в терапии 1-й линии мКРР

Ожидаемое и доложенное на АСКО 2014 исследование CALGB 80405 [11] продемонстрировало одинаковые результаты применения ХТ с цетуксимабом либо с бевацизумабом, однако анализ по генам *RAS* не был произведен, и эти дополнительные сведения еще ожидаются. Однако отмечено некоторое различие при разных режимах ХТ. Так, общий сравнительный анализ показал одинаковые отдаленные результаты: МВБП при ХТ с цетуксимабом составила 10,4 мес, ХТ с бевацизумабом – 10,8 мес ( $p = 0,55$ ; Отношение рисков (ОР) – 1,04); МОВ также оказались одинаковы-

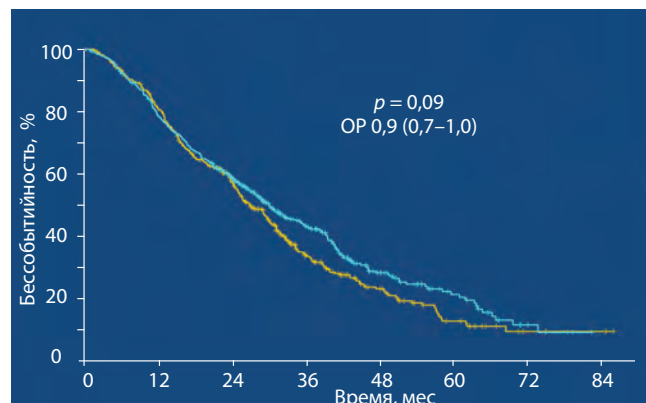
ми – 29,9 и 29,0 мес соответственно ( $p = 0,34$ ; ОР – 0,925) (рис. 7 и 8).

Отдельно проанализированные результаты 2 схем ХТ продемонстрировали некоторые различия, но без статистической достоверности. Комбинация FOLFOX с цетуксимабом была несколько более эффективной – МОВ составила 30 мес, а при ХТ с бевацизумабом она была 26,9 мес с разницей в 3,2 мес. При лечении комбинацией FOLFIRI МОВ были соответственно 28,9 и 33,4 мес с разницей 4,5 мес в пользу бевацизумаба (рис. 9 и 10).



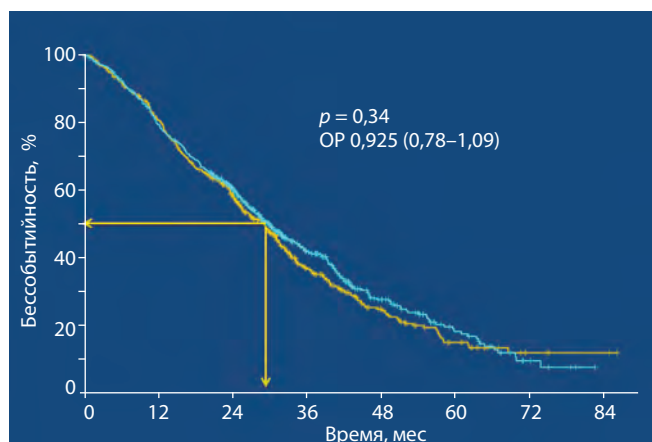
Группа	n (случаи)	Медиана (мес)	95 % ДИ
ХТ + Бев	559 (498)	10,8	9,7–11,4
ХТ + Цет	578 (499)	10,4	9,6–11,3

Рис. 7. CALGB/SWOG 80405: ВБП



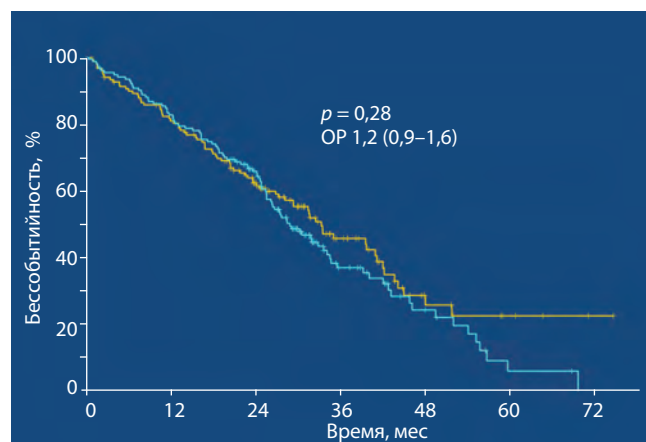
Группа	n (случаи)	Медиана ОБ (мес)	95 % ДИ
ХТ + Цет	426 (277)	30,1	26,6–34,8
ХТ + Бев	409 (290)	26,9	24,7–30,0

Рис. 9. CALGB/SWOG 80405: терапия FOLFOX, ОБ



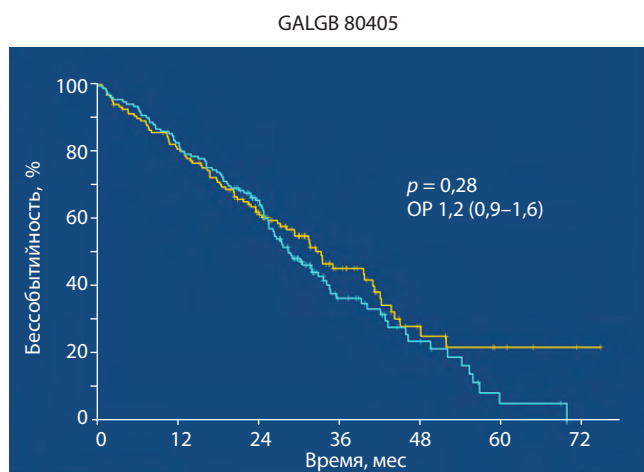
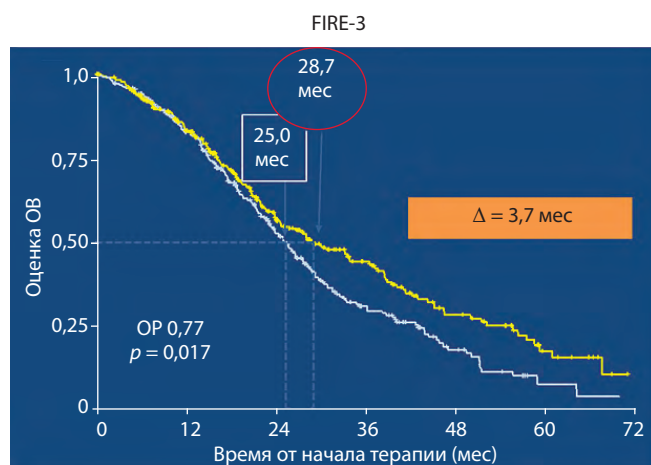
Группа	n (случаи)	Медиана ОБ (мес)	95 % ДИ
ХТ + Цет	578 (375)	29,9	27,0–32,9
ХТ + Бев	559 (371)	29,0	25,7–31,2

Рис. 8. CALGB/SWOG 80405: ОБ



Группа	n (случаи)	Медиана ОБ (мес)	95 % ДИ
ХТ + Бев	150 (81)	33,4	27,3–41,3
ХТ + Цет	152 (98)	28,9	25,6–34,2

Рис. 10. CALGB/SWOG 80405: терапия FOLFIRI, ОБ



	Цет + XT	Бев + XT	p
Общая эффективность (ОЭ) (основной критерий оценки не достигнут), %	62	58	0,183
ВВП, мес	10,0	10,3	0,547
Медиана ОВ, мес	28,7	25,0	0,017

Группа	Медиана ОВ (мес)
FOLFIRI + Цет	28,9
FOLFIRI + Бев	33,4

Рис. 11. FIRE-3 и CALGB 80405: ОВ

Таблица 2. ОВ в исследованиях III фазы

Исследование	Схема	n	ОЭ (%)	ВВП (мес)	ОВ (мес)
NO16966 2008 [12]	FOLFOX/XELOX + Бев	699	47	9,4	21,3
WJOG 2014 [13]	FOLFOX + Бев	198	62	10,7	28,9
FIRE-3 [8]	FOLFIRI + Цет	297	62	10,0	28,7
FIRE-3 [8]	FOLFIRI + Бев	295	58	10,3	25,0
CALGB 2014 [11]	FOLFOX/FOLFIRI + Цет	558	54	10,4	29,9
CALGB 2014 [11]	FOLFOX/FOLFIRI + Бев	559	54	10,8	29,0
CALGB 2014 [11]	FOLFOX + Цет	426			30,1
CALGB 2014 [11]	FOLFOX + Бев	409			26,9
CALGB 2014 [11]	FOLFIRI + Цет	152			28,9
CALGB 2014 [11]	FOLFIRI + Бев	150			33,4

Нелишне вспомнить, что по результатам исследования FIRE-3 [8] при той же комбинации XT FOLFIRI МОВ оказалась больше на 3,7 мес в группе с цетуксимабом. В то же время при почти одинаковой МОВ для групп с цетуксимабом в этих исследованиях — 28,7 мес (FIRE-3) и 28,9 мес (CALGB) [11]. МОВ для подгруппы с бевацизумабом при той же комбинации XT FOLFIRI оказались с разницей в 8,4 мес — 25,0 мес в FIRE-3 и 33,4 мес — в CALGB. (Этот анализ касается больных с диким типом гена KRAS) (рис. 11).

По данным разных исследований, величины МОВ при использовании одного и того же вида лечения заметно варьируют. Возможно, это связано все же с доступностью лекарств для последующей лекарственной терапии, либо с подбором больных в группы исследования (табл. 2) [8, 11–13].

Большой дополнительный анализ FIRE-3, представленный в серии статей [13–16] и доложенный на ASCO GI в 2015 г., дал возможность получить некоторые новые сведения.



Во-первых, была отдельно проанализирована группа пациентов с диким типом *RAS* и несмотря на то что непосредственная эффективность была одинаковой при лечении FOLFIRI с цетуксимабом и FOLFIRI с бевацизумабом, составив 65 % и 60 % соответственно, и МВБП также оказались одинаковыми – 10,4 и 10,2 мес соответственно, обнаружено увеличение МОВ с 28,7 мес при оценке *KRAS* до 33,1 мес при оценке *RAS*, таким образом, МОВ оказалась именно в этой подгруппе значительно выше при лечении с цетуксимабом – 33,1 и 25,6 мес соответственно ( $p = 0,011$ ; ОР – 0,70) (рис. 12) [13].

Это превышение уже выглядит значительным – 7,5 мес. И это наиболее высокие результаты по МОВ в исследованиях III фазы (табл. 3).

Во-вторых, в исследовании FIRE-3 было проанализировано значение адъювантной терапии и было показано, что в группе получавших АХТ эффективность лечения с цетуксимабом была также выше, чем в группе с бевацизумабом [16].

В-третьих, был произведен независимый рентгенологический пересмотр для оценки уменьшения размеров опухоли на ранних этапах лечения (*ETS*), а также глубины эффекта, то есть процента максимального уменьшения опухоли по сравнению с исходными данными. Эти данные, как оказалось, коррелируют с ОВ, и они подтвердили большую эффективность лечения с цетуксимабом – табл. 4 и 5.

Помимо этого было показано, что наиболее длительно и с наибольшим успехом больные с диким ти-

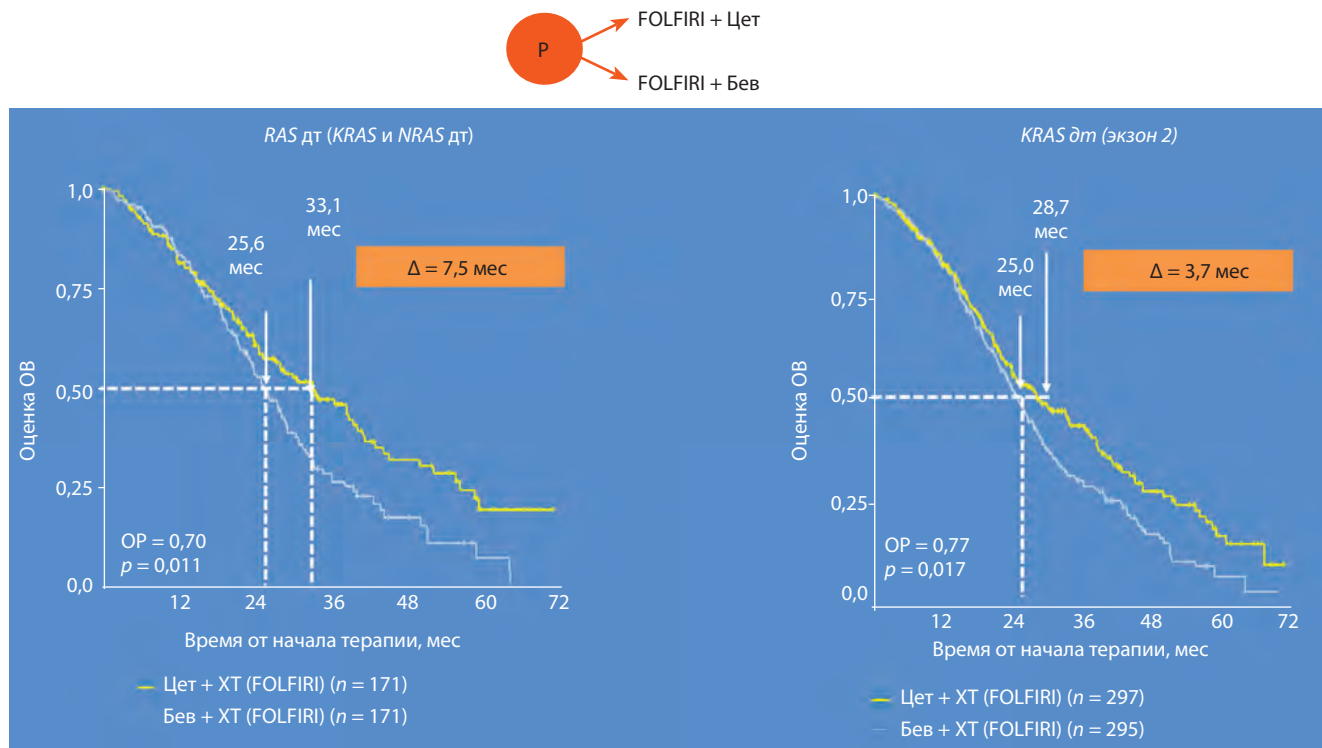


Рис. 12. FIRE-3: расширенный RAS-анализ

Таблица 3. ОВ при диком типе *RAS* или *KRAS*

Исследование	Схема лечения	Дикий тип	МОВ (мес)
PEAK (II фаза) [17]	FOLFOX + Пан	<i>RAS</i>	41,3
PRIME [6]	FOLFOX + Пан	<i>RAS</i>	26,0
OPUS [5]	FOLFOX + Цет	<i>RAS</i>	19,8
CALGB [11]	FOLFOX + Цет	<i>KRAS</i>	30,1
APEC [18]	FOLFOX + Цет (2-недельный режим)	<i>KRAS</i>	27,0
FIRE-3 [8]	FOLFIRI	<i>RAS</i>	33,1

Таблица 4. Независимая оценка эффективности

Популяция, оцениваемая на основании данных компьютерной томографии	FOLFIRI + Цет		FOLFIRI + Бев		Отношение шансов	p	
	ОЭ	%	95 % ДИ	%			95 % ДИ
Экзон 2 гена KRAS дт n = 493		66,5	60,1–72,5	55,6	49,3–61,8	1,58 (1,10–2,28)	0,016
Итоговые RAS дт n = 330		72,0	64,3–78,8	56,1	48,3–63,6	2,01 (1,27–3,19)	0,003

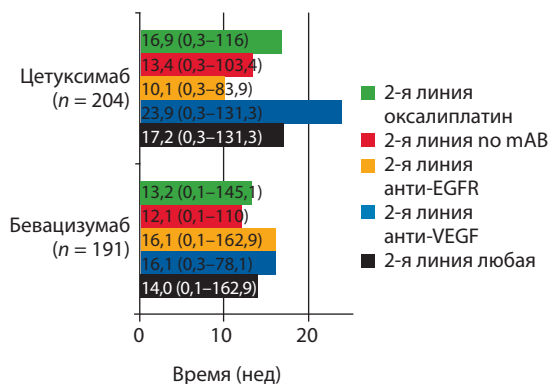
Примечание. P = точный тест Фишера (двухсторонний).

Таблица 5. Оценка глубины эффекта (DpR\*)

Медиана DpR	FOLFIRI + Цет		FOLFIRI + Бев		p
	%	CO	%	CO	
Экзон 2 гена KRAS дт n = 493	–44,1	(± 54,6 %)	– 32,9	(± 44,3 %)	0,0003
Итоговые RAS дт n = 330	–48,9	(± 54,8 %)	– 32,3	(± 42,3 %)	< 0,0001

Примечание. CO – стандартная ошибка; p – двусторонний критерий Вилкоксона. \*DpR: процент максимального уменьшения размеров опухоли, наблюдаемого на глубине изменений, по сравнению с исходными. Глубина эффекта достоверно коррелирует с ОБ и ВБП (двухсторонний тест Брауэ Пирсона).

Медиана продолжительности 2-й линии терапии в соответствии с рандомизацией 1-й линии терапии



Медиана продолжительности жизни любой 2-й линии терапии

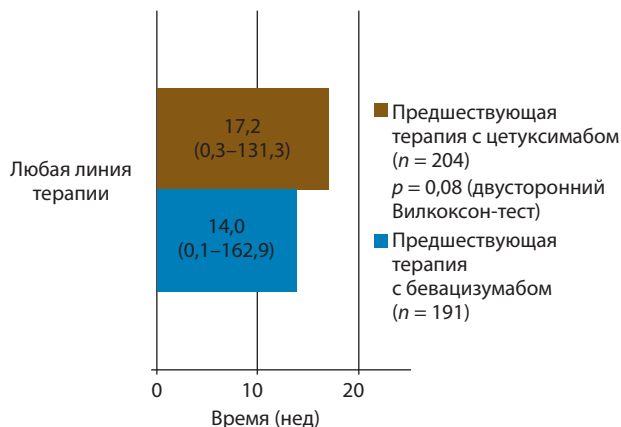


Рис. 13. Продолжительность 2-й линии терапии: связь с выживаемостью

пом гена RAS получают лечение при последовательности: вначале – цетуксимаб с ХТ, затем бевацизумаб с ХТ (рис. 13) [19].

Логически это вполне обосновано еще и тем, что бевацизумаб «работает» как в 1-й, так и во 2-й линиях, а также после прогрессирования и, получив первоначально ХТ с моноклональным антителом, больной с диким типом гена RAS далее может как можно дольше получать лечение с бевацизумабом. Анализ МОВ по данным исследования PEAK показывает, что такая последовательность при применении схемы

FOLFOLX с панитумумабом оказывается наиболее оптимальной.

Помимо вышеизложенного, по исследованию FIRE была обнаружена разница при лечении опухолей, локализирующихся в правых и левых отделах толстой кишки. Опухоли левых отделов встречаются чаще – у 44 % больных, правых – реже – у 20 %. Отдаленные результаты лечения, а именно показатели ОБ и ВБП, были лучше при лечении опухолей, локализирующихся в левых отделах толстой кишки. Особенно ярко влияние локализации опухоли сказалось



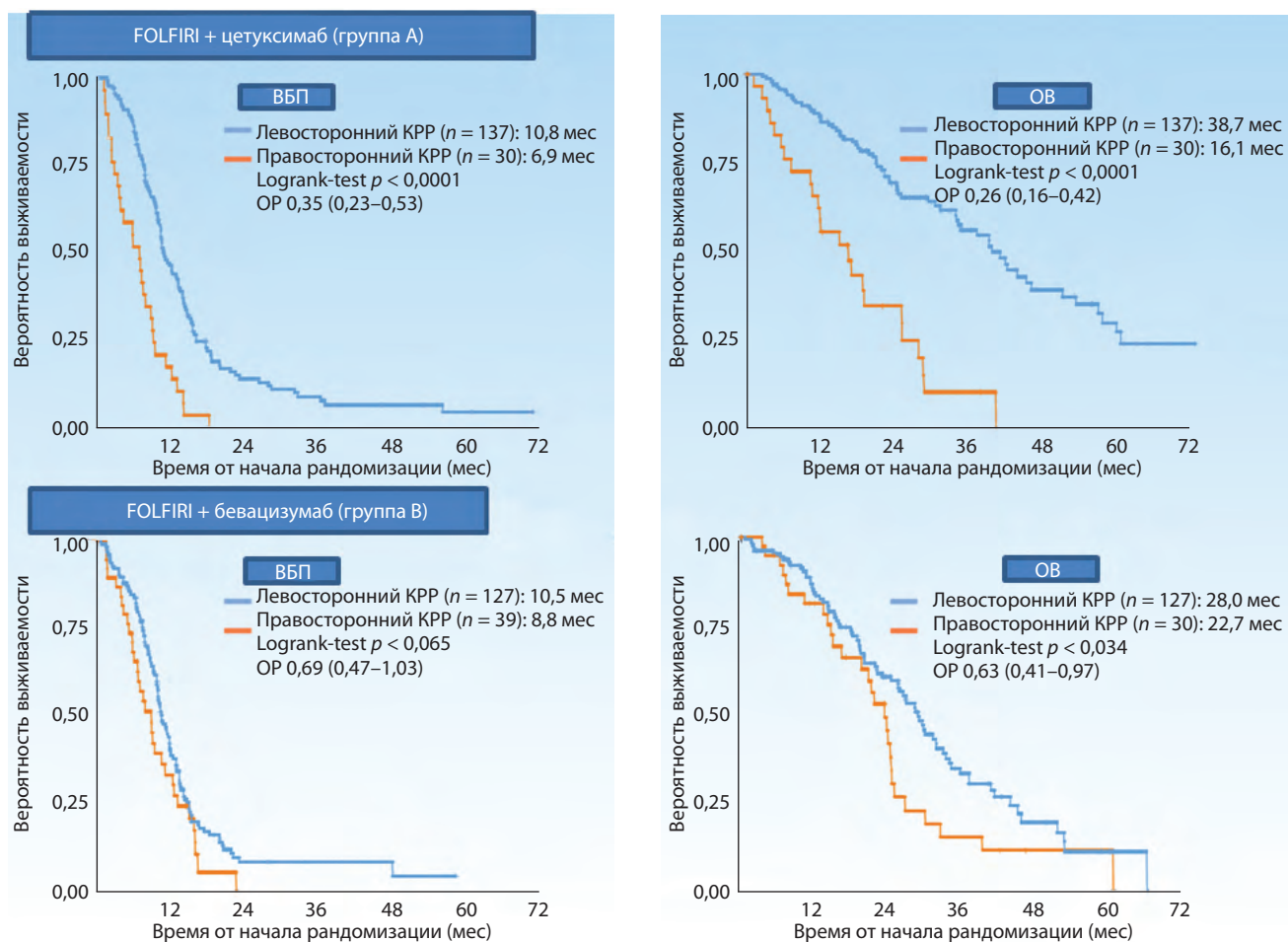


Рис. 14. Влияние локализации первичной опухоли на выживаемость

Таблица 6. Анализ подгрупп по полу пациентов и локализации первичной опухоли

**Женщины**

*Правосторонний КРР*

	FOLFIRI + Цет (n = 12), мес	FOLFIRI + Бев (n = 19), мес	p
ОЭ	25 %	42 %	0,45
ВБП	3,6	6,0	0,054
ОБ	11,5	23,0	0,065

**Мужчины**

*Правосторонний КРР*

	FOLFIRI + Цет (n = 18), мес	FOLFIRI + Бев (n = 20), мес	p
ОЭ	61 %	55 %	0,75
ВБП	8,0	8,8	0,24
ОБ	18,3	21,0	0,72

*Левосторонний КРР*

	FOLFIRI + Цет (n = 32), мес	FOLFIRI + Бев (n = 35), мес	p
ОЭ	66 %	63 %	0,99
ВБП	10,4	10,5	0,49
ОБ	38,7	30,3	0,10

*Левосторонний КРР*

	FOLFIRI + Цет (n = 105), мес	FOLFIRI + Бев (n = 92), мес	p
ОЭ	75 %	57 %	0,17
ВБП	11,5	10,4	0,34
ОБ	40,0	27,4	0,006

при лечении FOLFIRI с цетуксимабом: разница в показателях МОВ составила 22,6 мес; при левосторонних опухолях МОВ составила 38,7 мес, а при правосторонних – 16,1 мес ( $p < 0,0001$ , ОР – 0,26). При лечении FOLFIRI с бевацизумабом это различие также было достоверным – 28,0 и 22,7 мес ( $p = 0,034$ , ОР – 0,63) (рис. 14) [20].

Проанализированы были различия и при лечении мужчин и женщин (табл. 6).

При левостороннем КРР у мужчин достоверно лучше лечение по схеме FOLFIRI с цетуксимабом, а при правостороннем КРР у женщин имеется тенденция к достоверности преимущества режима FOLFIRI с бевацизумабом.

Ожидаемый мутационный анализ исследования CALGB/SWOG 80405, возможно, привнесет новые сведения. На основании тщательного дополнительного анализа исследования FIRE-3 можно делать предпочтительный выбор 1-й линии лекарственной терапии на основании данных о локализации опухоли, генетического анализа, пола, возраста больного, его сопутствующих заболеваний, планируя дальнейший контроль заболевания. Тем более что сегодня для этого имеются дополнительные возможности терапии в виде новых препаратов – афлиберцепта и регорафениба для дальнейшего удержания эффекта либо стабилизации болезни в течение длительного времени у больных с мКРР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2014. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2014 (In Russ.)].
2. Treatment of colorectal cancer. Eds: Baxter N.N., Burnstein M.J. Clinical Review Articles. Surg Oncol Clin N Am 2014 Jan;23(1).
3. Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Presented at: European Cancer Congress 2013; Sept 27 – Oct 1, 2013; Amsterdam. Abstract LBA17.
4. Ciardiello F., Lenz H.J., Kohne C.H. et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. J Clin Oncol 2014;32(5s) suppl; Abstr 3506.
5. Tejpar S., Lenz H.J., Köhne C.H. et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 3) Abstr LBA444.
6. Oliner K.S., Douillard J.-Y., Siena S. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2013;31(suppl; abstr 3511).
7. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: a randomized study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2013;31(suppl; abstr 3631).
8. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wildtype metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA3506. Presented June 1, 2013.
9. Naughton M.J., Schrag D., Venook A.P. et al. Quality of life (QOL) and toxicity among patients in CALGB 80405. Proc Am Soc Clin Oncol 2013;31(abstr 3611).
10. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK (study 20070509): a randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2012;30(suppl 34; abstr 446).
11. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J. 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 KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl; abstr LBA3).
12. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013–9.
13. Yamakazi K., Nagase M., Tamagawa H. et al. A randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: West Japan Oncology Group study 4407G (WJOG4407G) (abstract). J Clin Oncol 2014;32:5s(suppl; abstr 3534).
14. Stintzing S., Fischer von Weikersthal L., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer – subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. Ann Oncol 2012;23:1693–9.
15. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1065.
16. Stintzing S., Modest D.P., Fischer von Weikersthal L. et al. Influence of adjuvant pretreatment on outcome of FIRE-3 (AIO KRK-0306). A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. ASCO GI 2015, poster 515, Abstract 140067.
17. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32:2240–7.
18. Cheng A., Cornelio G., Price T. et al. Final analysis of the phase 2 APEC study: Overall survival (OS) data and biomarker subanalyses for first-line FOLFOX or FOLFIRI with cetuximab (cet) once every 2 weeks in patients

(pts) with KRAS or RAS (KRAS and NRAS, exons 2-4) wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2015; 33(suppl 3; abstr 566).

19. Modest D.P., Stintzing S., Fischer von Weikersthal L., Decker T. et al. Second-line therapies in patients with KRAS wild-type

metastatic colorectal cancer (mCRC) after first-line therapy with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KKK0306 (FIRE 3) trial. J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl; abstr 3558^).

20. Heinemann V., Modest D.P., Fischer von Weikersthal L. et al. Gender and tumor

location as predictors for efficacy:

Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KKK 0306 (FIRE3) trial. J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl); abstr 3600.