

# Neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta v kombinaci s inhibitory receptoru pro růstový epidermální faktor

## The Combination of Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Rectal Adenocarcinoma

Richter I.<sup>1</sup>, Dvořák J.<sup>2</sup>, Bartoš J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

<sup>2</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

### Souhrn

Karcinom rekta se liší od karcinomu tlustého střeva vyšší četností lokálních recidiv. Výskyt lokální recidivy lze snížit radioterapií. Předoperační chemoradioterapie prokázala lepší léčebné výsledky a nižší toxicitu než léčba pooperační. Jako potenciace se používá 5-fluorouracil nebo capecitabin. Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) hraje důležitou úlohu pro zachování normální funkce při reparaci zdravých epidermálních tkání. Klinické studie s neoadjuvantní chemoradioterapií prokázaly u pacientů s adenokarcinomy se zvýšenou expresí EGFR nižší výskyt patologické kompletní remise a kratší přežití pacientů. S rozvojem molekulární biologie proběhlo několik klinických studií, které hodnotily kombinaci neoadjuvantní chemoradioterapie a anti-EGFR cílené léčby, s cílem zlepšit léčebné výsledky. Zatím tento postup nepatří k léčebným standardům.

### Klíčová slova

adenokarcinom rekta – chemoradioterapie – monoklonální protilátky – receptor pro epidermální růstový faktor

### Summary

Rectal adenocarcinoma, in contrast to colorectal carcinoma, is typical of its high local recurrence rate. Radiotherapy is proved to reduce the incidence of recurrences. Neoadjuvant chemoradiotherapy demonstrated better treatment results than adjuvant chemoradiotherapy. Standard cytotoxic agents involved in combination therapy are 5-fluorouracil or capecitabin. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is supposed to play an important role in cell-cycle regulation, proliferation, differentiation, and surviving of normal epithelial tissues. EGFR overexpression in patients with rectal adenocarcinoma is associated with radioresistance of malignant tissues, lower rates of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiation and generally poor survival. There are many clinical studies describing combination of neoadjuvant chemoradiotherapy with EGFR inhibitors, however, this regimen has not gained an acceptance as a standard of treatment.

### Key words

rectal cancer – chemoradiotherapy – monoclonal antibodies – epidermal growth factor receptor

Práce byla podpořena Vědeckou radou Krajské nemocnice Liberec, a. s.

This work was supported by the Scientific Council of the Regional Hospital Liberec, plc.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**MUDr. Igor Richter**  
Onkologické oddělení  
Krajská nemocnice Liberec, a. s.  
Husova 10  
460 63 Liberec  
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 1. 2014  
Přijato/Accepted: 6. 5. 2014

## Neoadjuvantní léčba karcinomu rekta

Karcinom rekta je v literatuře řazen po stránce epidemiologické, etiologické a histologické do skupiny kolorektálního karcinomu. Léčebný postup karcinomu rekta ale není totožný s léčebným postupem karcinomu tlustého střeva. Zhoubné nádory konečníku mají častější výskyt lokálních recidiv a vzdálených metastáz, s vyšší frekvencí postižení plic. Tato skutečnost souvisí s anatomickým uložením konečníku v pánevní oblasti a jeho těsným vztahem k pánevním strukturám [1]. Lokální recidivy karcinomu rekta se u I. klinického stadia vyskytují v 5–10 %, u II. stadia ve 25–30 % a u III. stadia ve více než 50 % [2]. Riziko lokální recidivy lze zmenšit radioterapií. Rozsáhlá metaanalýza 22 klinických studií od roku 1987 hodnotila postavení jak předoperační radioterapie (6 350 pacientů), tak i pooperační radioterapii (2 157 pacientů) v porovnání se samostatným chirurgickým výkonem. Zařazení předoperační i pooperační radioterapie prokázalo významný pokles výskytu lokální recidivy v pěti i v deseti letech ve srovnání se samotnou chirurgickou léčbou. Předoperační radioterapie statisticky významně snižuje riziko lokální recidivy u pacientů, u kterých byla aplikována biologicky účinná dávka  $\geq 30$  Gy. Nebyly zaznamenány rozdíly v celkovém přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených radioterapií ve srovnání se samostatným chirurgickým výkonem [3]. Zevní radioterapie je indikována pro zhoubné nádory rekta s proximální hranicí ve vzdálenosti lokalizované kolonoskopicky cca 20–25 cm od anu. Jedná se o lokalizaci karcinomů, které jsou lokalizovány v mezorektu a jejichž regionální lymfatika jsou v oblasti pánve, a je tedy možné ozářit je v jednom cílovém objemu [4]. V současné době má v léčbě karcinomu konečníku největší uplatnění předoperační neboli neoadjuvantní chemoradioterapie. Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit dosažení negativního cirkumferenčního laterálního okraje (circumferential resection margin – CRM) při následně totální mezorektální excizi (total mesorectal excision – TME). Předoperační radioterapie je indikována u nemocných

s tumorem T3–4, při postižení lymfatických uzlin, u nížce sedících tumorů, u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem dosažení operability [4]. Nejčastěji se indikuje normofrakcionační režim ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy/týden). V případě stenózujících tumorů s rizikem střevní neprůchodnosti je indikováno provedení odlehčující stomie. Zkrácené režimy radioterapie  $5 \times 5$  Gy/týden do celkové dávky 25 Gy s časnou operací lze zvážit u pacientů ve vyšším věku, při krvácejícím tumoru. Nelze očekávat downstaging, proto není režim vhodný pro hraničně operabilní tumor. Lze předpokládat lepší compliance pacientů. Předoperační ozáření v porovnání s pooperační léčbou má některé výhody. Předoperační léčba může být spojena s redukcí nádorového objemu s následným ulehčením resekčního výkonu. Teoreticky se zvyšuje pravděpodobnost dosažení sfinkter šetřícího výkonu. Dvě metaanalýzy ale nepotvrdily tuto skutečnost ve smyslu zachování svěrače [5,6]. Z radiobiologického hlediska je neoperovaná tkáň tumoru lépe prokrvená a oksyličena, s následně zvýšenou senzitivitou k radioterapii [7]. Při předoperační radioterapii je také menší riziko přesunu kliček tenkého střeva do ozářovacího objemu a je lepší compliance pacientů. Nevýhodou předoperační radioterapie je neznalost patologického rozsahu onemocnění, která může vést k nadbytečné indikaci radioterapie u časnějších stadií. Teoretický předpoklad ukazující výhody předoperačního ozáření ve srovnání s pooperačním ozářením dokumentuje největší klinická studie III. fáze (CAO/ARO/AIO-94) s 11letým sledováním pacientů. Klinická studie hodnotila 822 pacientů s klinickým stadiem II a III. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k předoperační chemoradioterapii nebo k chemoradioterapii. V rámci předoperační chemoradioterapie byla aplikována dávka 50,4 Gy v 28 frakcích, 5krát týdně. Pooperační chemoradioterapie byla aplikována ve stejném léčebném režimu, navíc byl ale použit boost 5,4 Gy ve třech frakcích na oblast lůžka nádoru. Léčba byla potencována v obou ramenech podáním 5-fluoracilu (5-FU). Nemocní léčení předoperační chemoradioterapií měli významně nižší výskyt lo-

kálních recidivy (6 % vs 13 %,  $p = 0,006$ ). Celkové přežití, jako primární cíl studie, bylo podobné v obou ramenech. Akutní toxicita stupně 3 a 4 byla významně vyšší u nemocných léčených pooperační chemoradioterapií (40 % vs 27 %,  $p = 0,001$ ), podobně i chronická toxicita byla vyšší u pacientů s pooperační léčbou (24 % vs 14 %,  $p = 0,01$ ). Gastrointestinální toxicita byla hlavním typem akutní toxicity v průběhu chemoradioterapie [8]. Zlepšení v lokální kontrole onemocnění přetrvávalo i po 11 letech sledování. Desetiletá kumulativní incidence lokální recidivy byla významně nižší u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií (7,1 % vs 10,1 %,  $p = 0,048$ ). Desetileté celkové přežití bylo beze změn v obou skupinách, podobně i přežití bez známek nemoci nebo četnost výskytu vzdálených metastáz [9].

## Potenciace radioterapie chemoterapií

V současné době je radioterapie potencována současným podáním 5-FU nebo kapecitabinu. Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily samostatnou radioterapii s konkomitantní chemoradioterapií. Klinická studie EORTC 22921 hodnotila 1 011 pacientů s resekabilním karcinomem rekta rozsahu T3 nebo T4 ve čtyřech léčebných ramenech:

- a) samostatná předoperační radioterapie,
- b) předoperační radioterapie a adjuvantní chemoterapie,
- c) samostatná předoperační chemoradioterapie,
- d) předoperační chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie.

Předoperační chemoradioterapie prokázala ve srovnání s předoperační radioterapií významně nižší výskyt lokálních recidiv a vyšší procento léčebné odpovědi [10]. Studie prokázala statisticky nevýznamný 4% rozdíl v OS ve prospěch ramen s adjuvantní chemoterapií při mediánu sledování 5,4 roku ( $p = 0,12$ ). Novější data prokázala významný rozdíl v OS po přidání adjuvantní chemoterapie jenom u stadia pT0–2. Adjuvantní chemoterapie neměla vliv na výskyt lokálních recidiv [11]. Další klinická studie FFCD 9203 hodnotila 762 pacientů

s karcinomem rekta rozsahu T3 nebo T4. Nemocní byli léčeni předoperační radioterapií 45 Gy v 25 frakcích nebo předoperační chemoradioterapií ve stejné dávce s potenciací 5-FU. Chemoradioterapie prokázala významně nižší výskyt lokálních recidiv (8,1 % vs 16,5 %), významně vyšší počet kompletních patologických remisí (11,4 % vs 3,6 %). OS nebylo ovlivněno. Toxicita stupně 3 a 4 byla významně vyšší u nemocných léčených chemoradioterapií (14,6 % vs 2,7 %) [12]. V roce 2009 byla publikována metaanalýza hodnotící předoperační radioterapii s chemoradioterapií. Předoperační chemoradioterapie statisticky významně snížila incidenci lokálních recidiv a počet kompletních patologických remisí. Současně bylo vyšší procento toxicity při léčbě chemoradioterapií. OS nebylo ovlivněno [13]. Kapecitabin byl také hodnocen v klinických studiích. Potenciace neoadjuvantní radioterapie neprokázala horší léčebné výsledky než potenciace 5-FU [14,15]. Oxaliplatin byla podobně hodnocena v několika studiích [15–18]. Pouze jediná klinická studie – CAO/ARO/AIO-04 – prokázala významně vyšší procento patologické kompletní remise po přidání oxaliplatinu k radioterapii potencované 5-FU (17 % vs 13 %,  $p = 0,038$ ). Rozdíly v počtu kompletních odpovědí mohly být také způsobené různými schématy podání 5-FU mezi oběma léčebnými rameny [18]. Potenciace irinotekanem neprokázala lepší léčebné výsledky než potenciace 5-FU [19]. S rozvojem cílené léčby v terapii metastatického kolorektálního karcinomu se nabízí otázka, zda nevyužít její možnosti i v neoadjuvantní léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Nejvíce studovanými jsou inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR).

### Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho význam u karcinomu kolorekta

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, HER1, erbB-1) je 170 kD vážící transmembránový glykoprotein [20]. Je složen z 1 186 aminokyselin. Jeho produkce je kódovaná genem *EGFR1*, který je uložen na krátkém raménku 7. chromozomu (7p12). EGFR patří do rodiny

erb-B tyrosinkinázových receptorů, kam dále řadíme také HER2 (erbB-2), HER3 (erbB-3) a HER4 (erbB-4). EGFR má extracelulární doménu sloužící pro vazbu ligandu, transmembránovou lipofilní doménu a intracytoplazmatickou doménu, která vykazuje tyrosinkinázovou aktivitu [21]. Mezi ligandy EGFR patří epidermální růstový faktor (EGF), amfíregulin, epiregulin, neuregulin, transformující růstový faktor alfa (TGF $\alpha$ ), betacellulin, heparin-binding EGF (HB-EGF) [22]. Po navázání ligandů dochází k homodimerizaci dvou extracelulárních domén EGFR nebo heterodimerizaci EGFR domény s jiným z členů erbB rodiny. Po internalizaci dimérů dochází k autofosforylaci intracelulární tyrosinkinázové domény. Ta aktivuje cytoplazmatické transdukční proteinové kaskády, které indukují buněčnou proliferaci, akceleraci buněčné repopulace, inhibici apoptózy [23]. Mezi nejdůležitější signální dráhy patří Ras/Raf/MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT nebo PLC/PKC. EGFR hraje důležitou roli při zachování normální funkce a reparace zdravých epidermálních tkání. Mezi nejvýznamnější mechanismus zvýšení aktivity EGFR u nádorových buněk patří zvýšená exprese (overexprese) receptoru EGFR na povrchu nádorových buněk. Další možností je nadměrná aktivace přirozeným ligandem při jeho zvýšené produkci, přítomnost aktivační mutace EGFR, ztráta negativních intracelulárních regulačních mechanismů nebo genová amplifikace *EGFR1*. Zvýšená aktivita EGFR je popsána u mnoha zhoubných nádorů. Aktivace EGFR na povrchu nádorových buněk vede k progresi buněčného cyklu, buněčné repopulaci, zvýšení abiogeneze a inhibici apoptózy. Je také asociovaná s agresivnějším chováním nádorových buněk a horší odpovědí na radioterapii nebo chemoterapii [24,25]. Zvýšená exprese EGFR také zvyšuje motilitu nádorových buněk [26]. U kolorektálního karcinomu je zvýšená exprese EGFR popsána v 60–80 % a je spojena s horší prognózou onemocnění [27–29]. U adenokarcinomu rekta byla zvýšená exprese EGFR spojena s horší prognózou nezávislou na stavu lymfatických uzlin [30,31]. EGFR má také důležitou funkci při reparaci buněčného poškození indukova-

ného ozáření [32,33]. Radiobiologické studie potvrzují EGFR kritickou úlohu cytoprotektivních a pro-proliferativních reakcí nádorových buněk na ozáření. Přesný mechanismus není zcela znám. Bylo zjištěno, že po aplikaci dávek v rozmezí 1–5 Gy dochází k okamžité aktivaci EGFR u populace nádorových buněk. Při opakované aplikaci dávkou 2 Gy dochází k overexpresi EGFR, která má za následek dávkově závislé zvýšení proliferační odpovědi nádoru [34]. Na podkladě daných skutečností lze předpokládat, že indukované zvýšení exprese EGFR po radioterapii souvisí s akcelerovanou repopulací nádorových buněk [35,36]. Zvýšení nádorové repopulace v průběhu radioterapie vede k obnově klonogenních nádorových buněk, čímž působí kontraproduktivně vůči samotné léčbě zářením [37–39]. Klinické studie prokázaly u pacientů se zvýšenou expresí EGFR léčených neoadjuvantní chemoradioterapií pro adenokarcinom rekta nižší výskyt patologické kompletní remise a kratší přežití bez známek recidivy [40–43]. Podobně i riziko lokální recidivy je vyšší u pacientů s vysokou expresí EGFR [44]. Hradecká retrospektivní studie hodnotila dynamiku změny exprese EGFR u 53 pacientů léčených neoadjuvantní chemoradioterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta. Radioterapie byla potencovaná 5-FU. Exprese EGFR byla hodnocena jednak v endobiopsii před léčbou, jednak v resekátu po neoadjuvantní chemoradioterapii. Pacienti, u kterých došlo v průběhu chemoradioterapie ke zvýšení exprese EGFR, měli statisticky významně kratší dobu přežití bez známek onemocnění ( $p = 0,003$ ) a celkovou dobu přežití ( $p = 0,005$ ) než pacienti, u kterých nedošlo k žádné změně exprese nebo u nichž se exprese EGFR snížila. Jednalo se přibližně o 25 % pacientů, u kterých došlo ke zvýšení exprese EGFR během chemoradioterapie [45].

### Možnosti inhibice receptoru pro epidermální růstový faktor

Na podkladě výše zmíněných skutečností je vhodné nalézt možnost inhibice funkce EGFR v průběhu onkologické léčby. EGFR se stal oblíbeným terčem různých inhibitorů. První skupinu před-

stavuje možnost inhibice EGFR pomocí syntetických inhibitorů cytoplazmatické tyrosinkinázové aktivity EGFR označených jako tyrosinkinázové inhibitory (TKI). Jedná se o malé molekuly schopné prostupu cytoplazmatickou membránou. Největšího uplatnění dosáhly dva perorální TKI – gefitinib (Iressa®) a erlotinib (Tarceva®). V současné době mají význam hlavně v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu [46]. V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu se neuplatňují. Proběhla preklinická studie, která prokázala aditivní efekt při kombinaci gefitinibu s radioterapií a chemoterapií [47]. Jiná klinická studie hodnotila 41 pacientů s adenokarcinomem rekta T3–4 nebo N+. Pacienti byli léčeni radioterapií potencovanou podáním kombinace 5-FU a gefitinibu. Byl pozorován 30% výskyt patologické kompletní remise. Gastrointestinální toxicita III. stupně byla popsána v 26 %. U 61 % pacientů byla redukována dávka gefitinibu [48]. Mnohem většího významu v léčbě kolorektálního karcinomu dosáhly monoklonální protilátky namířené proti extracelulární receptorové doměně EGFR. Největšího uplatnění dosáhly cetuximab a panitumumab. Cetuximab (Erbix®) je chimerická monoklonální protilátka proti EGFR. V pilotní studii přidání cetuximabu k irinotekanu prokázalo efektivitu ve srovnání s cetuximabem samotným v léčbě vyšších linií metastatického kolorektálního karcinomu [49]. S rozvojem molekulární biologie bylo zjištěno, že zásadním prediktivním faktorem pro použití anti-EGFR léčby u metastatického kolorektálního karcinomu je stav onkogenu *K-RAS* [50]. *K-RAS* patří do rodiny genů *RAS*, kam dále řadíme i *N-RAS* a *H-RAS*. Onkogeny *RAS* kódují regulační proteiny, které významně ovlivňují signální dráhu spouštěnou aktivací EGFR. *H-RAS* nemá u kolorektálního karcinomu význam. Onkogeny *RAS* se vyskytují v nádorech buď v normální nemutované formě (tzv. wild type), nebo v přítomnosti aktivační mutace. Tady je regulační protein *RAS* trvale aktivován bez ohledu na inhibici EGFR. Mutace genu *K-RAS* se vyskytují ve 30–50 % kolorektálních karcinomů. Cetuximab je ideální podávat v kombinaci s cytostatickými režimy založenými na irinote-

kanu, kde u pacientů s nemutovaným *K-RAS* došlo při kombinaci cetuximabu a režimu FOLFIRI k významnému prodloužení přežití bez známek progresu (progression free survival – PFS) i celkového přežití (OS) [51]. Méně vhodné jsou kombinace cetuximabu s režimy založenými na oxaliplatině [52–54]. Panitumumab (Vectibix®) je rekombinantní, plně humánní protilátka proti EGFR. V pilotní studii prokázal v porovnání s placebem účinnost u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem [55]. Panitumumab byl v první linii metastatického kolorektálního karcinomu testován v kombinaci s režimem FOLFOX. K signifikantnímu prodloužení OS došlo u pacientů s nemutovanou formou genu *K-RAS*. Největšího úspěchu ale dosáhla skupina pacientů s nemutovaným *RAS*, kde byl rozdíl téměř šest měsíců v OS ve srovnání se samotnou chemoterapií [56]. Mutace *N-RAS* se vyskytuje asi v 5 %. Stav genu *RAS* má hlavně prediktivní význam pro léčbu monoklonálními protilátkami proti EGFR v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Prognostický význam mutace genu *K-RAS* není jednoznačný [57,58].

### Neoadjuvantní chemoradioterapie v kombinaci monoklonálními anti-EGFR protilátkami

Monoklonální protilátky proti EGFR cetuximab a panitumumab prokázaly účinnost v léčbě metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku, jak bylo uvedeno výše. V současné době probíhají klinické studie převážně II. fáze, které hodnotí kombinaci cetuximabu nebo panitumumabu s neoadjuvantní chemoradioterapií lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Více dat je v hodnocení cetuximabu. Jako cytostatikum se v klinických studiích používal 5-FU, kapecitabin, oxaliplatin nebo irinotekan. Dávka radioterapie byla v rozmezí 45–50,4 Gy. Hlavním cílem bylo hodnocení patologické kompletní remise jako prediktoru delšího přežití bez známek recidivy a celkového přežití [59–62]. V rámci hodnocení 11 klinických studií bylo celkové procento patologické kompletní remise překvapivě nízké, jenom 10,7 % (0–25 %). Pro porovnání: procento

patologické kompletní remise u samotné chemoradioterapie v metaanalýze klinických studií II. a III. fáze u 3 157 pacientů bylo 13,5 % [63]. Většího procenta patologické kompletní remise dosáhla kombinace cetuximabu a irinotekanu, podobně jako v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Výskyt toxicity stupně III a IV byl ve výše zmíněných 11 studiích popsán maximálně ve 30 % případů. Nejčastější byl výskyt průjmu, méně často se vyskytovala leukopenie a anémie, elevace jaterních testů. Akneiformní exantém jako typicky nežádoucí účinek cetuximabu se vyskytoval v některých studiích až v 87 % případů. Většinou se jednalo o stupeň I nebo II. Po aplikaci cetuximabu byla popsána i hypersenzitivní reakce stupně I nebo II v 5–10 % případů. Autoři výše uvedených studií většinou hodnotili léčbu jako dobře zvladatelnou. Přehled klinických studií je uveden v tab. 1. Panitumumab byl v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta hodnocen v klinické studii II. fáze. Celkem bylo hodnoceno 60 pacientů. Procento pCR bylo 21 % [75]. K dalšímu zhodnocení panitumumabu v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta jsou nicméně nutné další klinické studie. Podobně jako v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu i v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta byl hodnocen prediktivní význam mutace genu *K-RAS*. Již výše zmíněná klinická studie s panitumumabem neprokázala korelaci mezi klinickou odpovědí a stavem mutace *K-RAS* [75]. Podobných výsledků dosáhly i další klinické studie II. fáze s cetuximabem [70,76]. Jiná klinická práce prokázala vyšší výskyt patologické kompletní remise u pacientů s nemutovanou formou *K-RAS* ve srovnání s mutovanou formou (37 % vs 11 %). Hodnoceno bylo 39 pacientů. U 9 pacientů byla mutace *K-RAS* prokázána a u 30 pacientů mutace prokázána nebyla [77]. Význam mutace genu *K-RAS* není zatím v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta zcela jasný. K definitivnímu zhodnocení významu mutace *K-RAS*, případně *RAS*, a odpovědi na neoadjuvantní léčbu bude potřeba zhodnocení většího souboru pacientů, hlavně v klinických studiích III. fáze. Zajímavou skutečností je také nižší výskyt mutované formy *K-RAS* (12–30 %) v pra-



Tab. 1. Cetuximab v neoadjuvantní léčbě karcinomu rekta v kombinaci s chemoterapií a radioterapií.

Studie	n	Cetuximab	Kaprecitabin	5-FU	Oxaliplatin	Irinotekan	pCR (%)
Chung et al [64]	20	+	-	+	-	-	12
Machiels et al [65]	40	+	+	-	-	-	5
Rödel et al [66]	48	+	+	-	+	-	8
Hofheinz et al [67]	20	+	+	-	-	+	25
Horisberger et al [68]	50	+	+	-	-	+	8
Bertolini et al [69]	40	+	-	+	-	-	7,5
Hong et al [70]	10	+	+	-	-	+	20
Cabebe et al [71]	23	+	+	-	prvních 10 pacientů	-	17
Eisterer et al [72]	28	+	+	-	-	-	0
Velenik et al [73]	37	+	+	-	-	-	8,1
Kim et al [74]	40	+	+	-	-	+	23

cích zkoumajících význam anti-EGFR léčby u lokálně pokročilého karcinomu rekta ve srovnání s četností v klinických studiích metastatického kolorektálního karcinomu [78,79].

### Závěr

V současné době je léčebným standardem léčby lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta předoperační radioterapie potencovaná 5-FU nebo kaprecitabinem, s následným chirurgickým výkonem. Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit dosažení negativního cirkumferenčního laterálního okraje při následně totální mezorektální excizi. Dalším cílem neoadjuvantní léčby je dosažení patologické kompletní remise jako prediktoru přežití bez známek recidivy a OS. S rozvojem molekulární biologie proběhlo mnoho klinických studií převážně II. fáze, které hodnotily kombinaci neoadjuvantní chemoradioterapie s cílenou léčbou. Nejvíce studií proběhlo s monoklonálními protilátkami proti receptoru pro epidermální růstový faktor, hlavně s cetuximabem. Celkové procento patologických kompletních odpovědí bylo nízké. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně III nebo IV neoadjuvantní chemoradioterapie v kombinaci s cetuximabem byl průjem. Akneiformní exantém nebo hypersenzitivní reakce po aplikaci cetuximabu

byl ve většině případů stupně I nebo II. Podobně není zatím zcela znám ani význam mutace genu *K-RAS* v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta. K definitivnímu zhodnocení významu mutace *K-RAS*, případně *RAS*, a odpovědi na neoadjuvantní léčbu bude potřeba zhodnocení většího souboru pacientů. Zavedení anti-EGFR léčby do neoadjuvantní léčby karcinomu rekta vyvolává otázku ohledně dalšího adjuvantního podávání anti-EGFR terapie po operačním výkonu. Proběhla klinická studie III. fáze, která u 2 686 pacientů hodnotila přínos podání cetuximabu k režimu FOLFOX v adjuvantní léčbě zhoubného nádoru tlustého střeva. Jako primární cíl bylo zvoleno přežití bez známek recidivy. Při mediánu sledování 28 měsíců nebyly prokázány lepší výsledky kombinace FOLFOX + cetuximab ve srovnání se samotným režimem FOLFOX [80]. K identifikaci pacientů vhodných k potenciaci cetuximabem by mohlo pomoci studium dynamiky EGFR během předoperační chemoradioterapie. Prospektivní studie by v budoucnu mohly využít nejen imunohistochemii *ex vivo*, ale i imunohistochemii *in vivo* s využitím PET EGFR, která by mohla hodnotit dynamiku exprese EGFR nejen před radiochemoterapií a po ní, ale i v průběhu radiochemoterapie s časným zařazením antiEGFR terapie do léčebného algoritmu [81].

### Literatura

1. Doleželová-Horová H, Ondrová B, Šlampa P et al. Karcinom konečniku. In: Šlampa P, Petera J et al (eds). Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén 2007: 153–162.
2. Kocáková I, Soumarová R. Chemoradioterapie karcinomu konečniku. In: Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén 2005: 62–72.
3. Gray R, Hills R, Stowe R et al. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358(9290): 1291–1304.
4. Šlampa P, Lovas P, Lovasová Z et al. Karcinomy konečniku. In: Šlampa P et al (eds). Radiační onkologie v praxi. 3. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011: 70–78.
5. Bujko K, Kepka L, Michalski W et al. Does rectal cancer shrinkage by preoperative radiochemotherapy increase the likelihood of anterior resection? A systemic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80(1): 4–12.
6. Wong RK, Tandan V, De Silva S et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002102.
7. Horsman MR, Wouters BG, Joiner MC et al (eds). The oxygen effect and fractionated radiotherapy. In: Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4th ed. London: Edward Arnold 2009: 207–216.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731–1740.
9. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30(16): 1926–1933. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
10. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5620–5627.
11. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4379–4386.
12. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and

- leucovorine in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4620–4625.
13. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041. doi: 10.1002/14651858.CD006041.pub2.
  14. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 579–588. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.
  15. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rektum: NSABP R-04 (abstrakt). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 15): 3503.
  16. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(20): 2773–2780. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
  17. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimen for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405 – prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1638–1644. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8376.
  18. Rodel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012.
  19. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncol Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 20(4): 650–655.
  20. Sirák I, Hartlová J, Petera J et al. Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho úloha v radioterapii. *Klin Onkol* 2008; 21(6): 338–347.
  21. Willett CG, Duda DG, Czito BG et al. Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(9): 1055–1065.
  22. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanism and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4): S3–S8.
  23. Überall I, Kolár Z, Trojanec R et al. The status and role of ErbB receptors in human cancer. *Exp Mol Pathol* 2008; 84(2): 79–89. doi: 10.1016/j.yexmp.2007.12.002.
  24. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L et al. Inverse relationship between epidermal growth factor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10): 2884–2890.
  25. Liang K, Ang KK, Milas L et al. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Biol Phys* 2003; 57(1): 246–254.
  26. Verbeek BS, Andriaansen-Slot SS, Vroom TM et al. Overexpression of EGFR and c-erbB2 causes enhanced cell migration in human breast cancer cells and NIH3T3 fibroblasts. *FEBS Lett* 1998; 425(1): 145–150.
  27. Steele RJ, Kelly P, Ellul B et al. Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer. *Br J Surg* 1990; 77(12): 1352–1354.
  28. Mayer A, Takimoto M, Fritz E et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and MDR gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71(8): 2454–2460.
  29. Khorana AA, Ryan CK, Cox et al. Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a role for the host response in prognosis. *Cancer* 2003; 97(4): 960–968.
  30. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M et al. Clinical implications of the EGF receptor ligand system for tumour progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162: 115–132.
  31. Giralt J, de las Heras M, Cerezo L et al. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 74(2): 101–108.
  32. Bandyopadhyay D, Mandal M, Adam L et al. Physical interaction between epidermal growth factor receptor and DNA-dependent protein kinase in mammalian cells. *J Biol Chem* 1998; 273(3): 1568–1573.
  33. Meyn RE, Munshi A, Haymach JV et al. Receptor signalling as a regulatory mechanism of DNA repair. *Radiother Oncol* 2009; 92(3): 316–322. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.031.
  34. Lammering G, Valerie K, Lin PS et al. Radiosensitization of malignant glioma cells through overexpression of dominant negative epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7(3): 682–690.
  35. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27(2): 131–146.
  36. Baumann M, Petersen C, Eichler W et al. Mechanism of repopulation in experimental squamous cell carcinoma. In: Kogelnik HD, Lukas P, Sedlmayer F (eds). *Progress in radiation-oncology*, vol. 7. Bologna: Monduzzi 2002: 417–422.
  37. Begg AC. Prediction of repopulation rates and radio-sensitivity in human tumours. *Int J Radiat Biol* 1994; 65(1): 103–108.
  38. Fowler JF. Rapid repopulation in radiotherapy: a debate on mechanism. The phantom of tumor treatment – continually rapid proliferation in masked. *Radiother Oncol* 1991; 22(3): 156–158.
  39. Schmitdt-Ullrich RK, Contessa JN, Dent P et al. Molecular mechanism of radiation-induced accelerated repopulation. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7(6): 321–330.
  40. Li S, Kim JS, Kim JM et al. Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 1019–1028.
  41. Kim JS, Kim JM, Li S et al. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumour downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006; 66(1): 195–200.
  42. Bertolini F, Bengala C, Losi L et al. Prognostic and predictive value of baseline and post-treatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1455–1468.
  43. Zlobec I, Vuong T, Compton CC et al. Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Br J Cancer* 2008; 98(2): 450–456. doi: 10.1038/sj.bjc.6604172.
  44. Azria D, Bibeau F, Barbier N et al. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on loco-regional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 62.
  45. Dvořák J, Sitorová V, Ryška A et al. The prognostic significance of changes of tumour epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2012; 10: 145–147.
  46. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.
  47. Williams KJ, Telfer BA, Stratford IJ et al. ZD1839 (Iressa), a specific oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model. *Br J Cancer* 2002; 86(7): 1157–1161.
  48. Valentini V, De Paoli A, Gambacorta MA et al. Infusional 5-fluorouracil and ZD 1839 (gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase I and II trial (1839IL/0092). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 644–649. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.046.
  49. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337–345.
  50. Finocchiaro G, Capuzzo F, Janne PA et al. EGFR HER2, and K-ras as predictive factors for cetuximab sensitivity in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 168.
  51. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorine as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: update analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2011–2019. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
  52. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 663–671. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
  53. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2013–2114.
  54. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1755–1762. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915.
  55. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. 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(13): 1658–1664.
  56. Oliner KS, Douillard JY, Siena S et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutation 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.
  57. Ince WL, Jubbs AM, Holden SN et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97(13): 981–989.
  58. Richman SD, Seymour MT, Cahmbers P et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5931–5937. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4295.
  59. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T et al. Prognostic significance of tumour regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 8688–8696.
  60. Janjan NA, Crane C, Feig BW et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24(2): 107–112.
  61. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51(2): 153–160.
  62. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 835–844. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
  63. Hartley A, Ho KF, McConkey C et al. Pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005; 78(934): 934–938.
  64. Chung KY, Minsky B, Schrag D et al. Phase I trial of preoperative cetuximab with concurrent continuous in-

- fusion 5-fluorouracil and pelvic radiation in patients with local-regionally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): 161.
65. Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P et al. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(4): 738–744.
66. Rödel C, Arnold D, Hipp M et al. Phase I–II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1081–1086.
67. Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1384–1390.
68. Horisberger K, Treschl A, Mai S et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1487–1493. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.014.
69. Bertolini F, Chiara S, Bengala C et al. Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab and pelvic radiotherapy: a phase II study in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 466–472. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.065.
70. Hong YS, Kim DY, Lee KS et al. Phase II study of preoperative chemoradiation (CRT) with cetuximab, irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): abstr. 4045.
71. Cabebe EC, Kuo T, Koong M et al. Phase I trial of preoperative cetuximab in combination with oxaliplatin, capecitabine, and radiation therapy for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 15019.
72. Eisterer WM, De Vries A, Oefner D et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with capecitabine plus cetuximab and external beam radiotherapy in locally advanced rectal cancer (LARC) ABCSG trial R03. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 4109.
73. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I et al. Neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy (RT) in locally advanced resectable rectal cancer: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): e15029.
74. Kim SY, Hong YS, Kim DY et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): 677–683. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.035.
75. Pinto C, Di Fabio F, Maiello E et al. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). *Ann Oncol* 2011; 22(11): 2424–2430. doi: 10.1093/annonc/mdq782.
76. Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A et al. Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2751–2757. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5033.
77. Bengala C, Bettelli S, Bertolini F et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras status and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 469–474. doi: 10.1093/annonc/mdn647.
78. Luna-Pérez P, Segura J, Alvarado I et al. Specific c-K-ras gene mutations as a tumor-response marker in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(10): 727–731.
79. Hirvikoski P, Auvinen A, Cummings B et al. K-ras and p53 mutations and overexpressions as prognostic factors in fiale rectal carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19(1B): 685–691.
80. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomised trial. *JAMA* 2012; 307(13): 1383–1393. doi: 10.1001/jama.2012.385.
81. Mishani E, Abourbeh G. Cancer molecular imaging: radionuclide-based biomarkers of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Curr Top Med Chem* 2007; 7(18): 1755–1772.