

USO DO ANTICORPO MONOCLONAL CETUXIMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*MONOCLONAL CETUXIMABE USE IN TREATMENT OF COLORECTAL CANCER:
A LITERATURE REVIEW*

*USO CETUXIMABE MONOCLONAR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER
COLORRECTAL: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA*

RESUMO

No Brasil, o câncer colorretal está entre os cinco primeiros mais frequentes e a incidência não é homogênea. É o quarto em incidência para homens e o terceiro para mulheres. Para esse tipo de neoplasia, destaca-se o tratamento com: fluoruracil, irinotecano e oxaliplatina. Porém, a introdução de novas estratégias no tratamento dessa doença teve um impacto positivo para os pacientes, a exemplo dos anticorpos monoclonais, dentre eles, o cetuximabe, droga capaz de inibir um dos principais mecanismos de proliferação do câncer colorretal, a partir disso o trabalho tem como objetivo analisar o uso do anticorpo monoclonal cetuximabe no tratamento do câncer colorretal tratando-se de uma revisão narrativa de estudos publicados nas bases de dados Pubmed, Scielo, LILACS, Portal Capes e BVS no período compreendido entre 2005 e 2015. Ao final da revisão foi possível observar que o anticorpo monoclonal cetuximabe é muito utilizado no tratamento do câncer colorretal, principalmente quando associado a outras terapias como os sistemas FOLFOX, FOLFIRI e medicamentos como o irinotecano e a oxaliplatina.

Descritores: Anticorpos monoclonais, câncer colorretal e antineoplásicos.

SUMMARY

In Brazil, colorectal cancer is among the top five most frequent and the incidence is not homogeneous. It is the fourth in incidence for men and the third for women. For this type of cancer, there is treatment: fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin. However, the introduction of new strategies in the treatment of this disease has had a positive impact for patients, such as monoclonal antibodies, including, cetuximab, a drug capable of inhibiting a major proliferation mechanisms of colorectal cancer, from this work It aims to analyze the use of cetuximab monoclonal antibody in the treatment of colorectal cancer. In the case of a narrative review of studies published in Pubmed, Scielo, LILACS, Capes Portal and BVS in the period between 2005 and 2015. At the end of the review it was observed that the monoclonal antibody cetuximab is widely used in the treatment of colorectal cancer, especially when combined with other therapies such as FOLFOX systems, FOLFIRI and medications such as irinotecan and oxaliplatin.

Keywords: monoclonal antibodies, antineoplastic and colorectal cancer.

RESUMEN

En Brasil, el cáncer colorrectal es uno de los cinco más frecuente y la incidencia no es homogénea. Es el cuarto de la incidencia en los hombres y la tercera para las mujeres. Para este tipo de cáncer, hay tratamiento: fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino. Sin embargo, la introducción de nuevas estrategias en el tratamiento de esta enfermedad ha tenido un impacto positivo para los pacientes, como los anticuerpos monoclonales, entre ellos, el cetuximab, un fármaco capaz de inhibir uno de los principales mecanismos de proliferación del cáncer colorrectal, a partir de este trabajo Su objetivo es analizar el uso del anticuerpo monoclonal cetuximab en el tratamiento del cáncer

colorrectal. En el caso de una revisión narrativa de los estudios publicados en Pubmed, Scielo, LILACS, Portal Capes y la BVS en el período entre 2005 y 2015. Al final de la revisión se observó que el anticuerpo monoclonal cetuximab se utiliza ampliamente en el tratamiento de cáncer colorrectal, especialmente cuando se combina con otras terapias tales como los sistemas de FOLFOX, FOLFIRI y medicamentos tales como irinotecán y oxaliplatino.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, el cáncer colorrectal y el antineoplásico

INTRODUÇÃO

O câncer é definido como uma doença causada por incontroláveis divisões de células anormais, as quais dão origem às células filhas, também com alterações morfológicas e funcionais, com capacidade de invadir tecidos e estruturas regionais à distância que podem levar o paciente a morte¹.

Dividindo-se rapidamente, as células ficam muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, não ocasionando risco de morte².

Existem vários tipos de câncer e eles podem acometer vários tipos de células do corpo humano. Se o câncer acomete inicialmente células epiteliais é chamado de carcinoma, se acomete tecido conjuntivo como osso e músculos é chamado de sarcoma. Alguns tipos de câncer acontecem mais frequentemente que outros. Segundo Pimentel, os três tipos de câncer que mais causam impactos são: pulmão, mama e colorretal, esses cânceres além de impacto social também causam impacto econômico³.

Existem grandes diferenças geográficas na incidência e mortalidade por câncer colorretal entre os diferentes países e raças em todo o mundo, mostrando um aumento progressivo do número de casos em muitos lugares e registrou-se um aumento aparente na incidência entre os imigrantes provenientes de áreas de baixo risco, quando se deslocam para viver em outros países de maior risco, isso mostra que há uma grande influência que vários fatores ambientais na apresentação e desenvolvimento dessa doença⁴.

No Brasil, o câncer colorretal está entre os cinco primeiros mais frequentes com prevalência na região Sul e Sudeste, particularmente no Estado de São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro. É o quarto em incidência para homens e o terceiro para mulheres. Em relação à idade, mais de 50% dos casos se manifestam em indivíduos com mais de 60 anos e o risco desse câncer é maior quanto maior for a faixa etária⁵.

Segundo Aguilar, considerando-se que mais de 50% dos pacientes com câncer colorretal têm doença metastática ou localmente avançada, em algum ponto do curso da doença, o tratamento sistêmico adquire um papel importante na estratégia terapêutica desta neoplasia. Destaca-se o tratamento com: fluorouracil, irinotecano e oxaliplatina⁶.

Os últimos anos foram marcados por avanços na disponibilidade de novos fármacos com mecanismos de ação diferentes que causam impacto positivo no tratamento do câncer colorretal. Com a incorporação dessas novas estratégias, a sobrevida mediana dos pacientes com doença metastática praticamente dobrou ao longo dos últimos 10 anos, e parte dessa mudança se deve à introdução dos anticorpos monoclonais, capazes de inibir diferentes mecanismos de proliferação tumoral. Eles podem ser quiméricos, humanizados ou humanos⁷.

Pesquisas recentes demonstram que o uso de anticorpos monoclonais e principalmente o cetuximabe tem aumentado a sobrevida dos pacientes com câncer colorretal, dessa forma o presente estudo tem o objetivo de analisar a utilização desse medicamento no tratamento do câncer colorretal, haja vista o mesmo fazer parte de uma nova classe de medicamentos alvo dirigidos, cujos efeitos colaterais são minimizados em relação à poli quimioterapia tradicional.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura, de caráter descritivo, referente ao uso do anticorpo monoclonal cetuximabe no tratamento do câncer colorretal. A estrutura hierárquica dessa revisão foi dividida em seções que vai do assunto mais abrangente ao mais específico, seguindo uma ordem cronológica das publicações.

A leitura dos documentos encontrados foi primeiramente do tipo exploratória, verificando se realmente aborda o assunto de interesse desse projeto e, também, do tipo seletiva, ou seja, selecionando o que se considerou relevante para a pesquisa.

O estudo foi realizado considerando publicações do período compreendido entre os anos de 2005 a 2015, utilizando os descritores: *Anticorpos monoclonais*, *câncer colorretal* e *antineoplásicos*.

A coleta de dados foi realizada através de levantamento bibliográfico nos bancos de dados Pubmed, Scielo, LILACS - Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde, Portal da Capes, BVS e Livros Acadêmicos que versavam sobre o tema abordado.

Foram também utilizados livros de leitura corrente (literários e/ou técnicos); Obras de referência (como dicionários e enciclopédias); Teses e dissertações; Periódicos científicos; Anais de encontros científicos e Periódicos de Indexação.

Foram incluídos os artigos que versavam sobre o uso de anticorpos monoclonais e que os relacionavam ao tratamento do câncer colorretal, especificamente o cetuximabe.

Foram excluídos artigos que embora descrevam sobre o uso de anticorpos monoclonais, não os relacionavam ao tratamento do câncer colorretal e também artigos que versavam sobre outros tipos de câncer que não o câncer colorretal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os anticorpos monoclonais do tipo quiméricos são formados por sequências de aminoácidos de origem humana, com sequências de origem murina (morcego) nas regiões que se ligam aos epítomos antigênicos. Os do tipo humanizados, tem grande parte das sequências de aminoácidos de origem humana. Os anticorpos humanos possuem sequências de origem 100% humana⁷.

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal do tipo quimérico IgG1 que se liga à porção extracelular do receptor para o fator de crescimento epidérmico (epidermal growth factor receptor, EGFR). Essa ligação inibe a fosforilação do EGFR e a consequente cadeia de eventos que resultariam em estímulo à proliferação celular⁸.

O fator de crescimento epidérmico (EGFR) é um polipeptídeo de 6 kDa que se liga ao seu receptor (EGFR), uma quinase de tirosina que ativa a transdução de sinais que promovem a transcrição de genes envolvidos no crescimento e proliferação de diferentes tipos de células⁹.

Muitas neoplasias têm a expressão descontrolada e aumentada do EGFR, resultando em proliferação, migração e adesão da célula tumoral, além do estímulo à angiogênese e inibição da apoptose. Essas alterações são observadas, principalmente, em neoplasias de cabeça e pescoço, cólon e pulmão e estão relacionadas com progressão da doença, maior chance de metástases, redução da sobrevida e menor resposta à quimioterapia e radioterapia¹⁰.

A terapia com um inibidor do EGFR é um terapia direcionada, portanto, tem efeitos colaterais diferentes das quimioterapias convencionais, segundo estudos, os efeitos causador por um inibidor do EGFR incluem: erupções na face e parte superior do corpo. Além disso, segundo Lieskovan, a expressão aumentada do EGRF está

associada com o fenótipo mais agressivo de câncer e pode tornar as células resistentes a radiação¹¹. Por esse motivo é importante o uso dos anticorpos monoclonais, inibidores do EGRF, como alternativa para tratamento do câncer colorretal.

A partir da coleta de informações realizada utilizando a metodologia acima referida foram encontrados 50 estudos, dos quais 31 foram eliminados pelo critério de exclusão. Dos 19 artigos selecionados, 8 foram estudos retrospectivos, apenas 4 tratavam-se de revisões da literatura e 7 artigos originais de pesquisa.

Os artigos tiveram objetivos diferentes que estão explicitados na tabela 1, de modo geral os estudos buscaram avaliar a eficácia do cetuximabe, principalmente associado a outras drogas, fazer uma análise do aumento da sobrevida e em muitos houve uma relação do aumento da sobrevida com a mutação KRAS e também listar as principais reações adversas causadas pela droga.

Durante a pesquisa também verificou-se que a maioria das publicações foi oriunda da área médica (16 estudos) sendo de cirurgia, oncologia, gastroenterologia e oftalmologia. E apenas 3 estudos da área de farmácia e biomedicina, esses abordando principalmente a análise biomolecular do câncer.

Objetivo do Estudo	Quantidade de estudos
1. Discutir a eficácia do Cetuximabe	3
2. Relacionar a eficácia do cetuximabe com a presença de mutação no gene KRAS	5
3. Analisar o aumento da sobrevida dos pacientes com o uso do cetuximabe	4
4. Reações adversas do cetuximabe	5

5. Uso do cetuximabe associado a outras 5

drogas

Tabela 1

Por meio dos resultados observa-se que muitos autores^{12, 13, 14, 15, 16} utilizam-se da mutação no gene KRAS para fazer uma análise comparativa do aumento da sobrevida e a presença dessa mutação. O gene KRAS é um oncogene que codifica uma proteína fisiológica e patológica do câncer colorretal, essa relação acontece por que a mutação é determinante na resposta ao tratamento com inibidores de tirosina quinase, EGFR, que é justamente receptor onde atua o cetuximabe.

Porém, os estudos mostram que a mutação KRAS muitas vezes não é um fator positivo no tratamento do câncer colorretal, como um estudo mexicano que afirma que a mutação do gene KRAS foi identificada como um fator prognóstico negativo para a recorrência da doença, por mais de uma década em pacientes com câncer colorretal submetidos a cirurgia¹². Afirmando essa tese, outro estudo relatou que os primeiros sinais de efeito terapêutico desta mutação foram descritos nos últimos anos, quando mutações no oncogene KRAS foram considerados má resposta ao tratamento anti EGFR para o câncer colorretal metastático¹³.

Um estudo realizado em pacientes japoneses confirma que o gene KRAS é um fator de mal prognóstico no tratamento desse câncer, pois foi capaz de observar que a taxa de resposta de cetuximabe associado ao irinotecano foi de 17,9% e 0% em pacientes com KRAS tipo selvagem¹⁴.

Porém, outros estudos mostram que pacientes com mutação no gene KRAS tipo selvagem, tem melhor sobrevida livre de progressão (SLP) do que pacientes com

outro tipo de mutação. Pacientes com mutação no gene KRAS tem SLP de 11,4 meses, enquanto pacientes com outro tipo de mutação é de 7,5 meses¹⁵.

Em relação as diferenças no tipo de mutação, outro estudo encontrou que a sobrevida global (SG) foi de 15,3 meses em pacientes com mutações no gene KRAS p.G13D, em comparação com 8,9 meses nos doentes com outras mutações do gene KRAS. Também analisou-se a SLP de 4,5 meses em pacientes com mutações KRAS p.G13D em comparação com 2,8 meses nos doentes com outras mutações KRAS¹⁶.

Alguns estudos analisaram a terapia do câncer colorretal com cetuximabe e outros anticorpos monoclonais associados a outras terapias. O estudo CRYSTAL, analisou a combinação de cetuximabe com o sistema FOLFIRI (Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatina, Irinotecano) que resultou em uma sobrevida livre de progressão da doença maior de 8.9 meses versus 8 meses, além de uma maior taxa de resposta 46,9% versus 38,7%. Esse estudo atingiu o seu objetivo, porém o benefício encontrado com os resultados foi considerado abaixo do esperado¹⁷.

A partir de uma análise retrospectiva do aumento da sobrevida global de pacientes tratados com cetuximabe associado ao sistema FOLFIRI observou-se que a sobrevida livre de progressão foi de 31 meses e que pacientes mais velhos, com mais de 40 anos, tem uma melhor sobrevida global (48 meses) que pacientes mais novos, com menos de 40 anos, que é de 22 meses¹⁸.

O outro estudo, denominado estudo OPUS, avaliou o sistema FOLFOX (Leucovorin, Fluoruaracil, Oxaliplatina) combinado com cetuximabe, esse estudo, por sua vez não demonstrou aumento na sobrevida global livre de progressão, mas também observou uma melhor taxa de resposta. Assim como o estudo CRYSTAL,

detectou que pacientes com mutação no gene KRAS tiveram uma melhor sobrevida livre de progressão e melhor taxa de resposta¹⁹.

O estudo BOND e o estudo MABEL avaliaram por sua vez o uso de cetuximabe associado ao irinotecano, quimioterápico muito comumente usado isoladamente para esse tipo de câncer. O primeiro estudo observou que esse tratamento era de grande eficácia e o segundo usou uma grande população de pacientes em seus testes e confirmou a eficácia dessa associação²⁰⁻²¹.

Já outro estudo faz uma comparação entre pacientes tratados com cetuximabe associados a quimioterapia tradicional, que ele chamou de primeira linha de tratamento e pacientes tratados apenas com quimioterapia, chamado de segunda linha de tratamento. Esse estudo mostra que pacientes tratados com a primeira linha de tratamento tiveram uma sobrevida livre de progressão melhor que pacientes tratados com a segunda linha (6,3 meses vs. 4,5 meses) e também uma melhor sobrevida global (30,4 vs. 27 meses)¹⁵.

Em contrapartida, o Medical Research Council (MRC) COIN avaliou o uso de cetuximabe associado a oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal com mutação no gene KRAS, observando-se um aumento na taxa de resposta ao tratamento, porém não houve nenhum benefício na SLP e nem na SG²².

Outro estudo mostra que a maioria dos pacientes com câncer colorretal não ressecável que foram convertidos ao tratamento com cetuximabe tinha como base o tratamento com oxaliplatina em comparação aos pacientes que tinha como base o irinotecano, mostrando uma melhor eficácia do irinotecano em relação a oxaliplatina²³.

Além do uso com quimioterápicos tradicionais, a terapia com cetuximabe também pode ser utilizada para substituir outras terapias que não obtiveram sucesso.

Um estudo comparou a SLP de pacientes tratados com cetuximabe após a falha de outro anticorpo monoclonal, o bevacizumabe e a SLP de pacientes que não foram tratados anteriormente com bevacizumabe e observou uma aumento favorável na SLP do segundo grupo indicando que um tratamento anterior com bevacizumabe diminuiu a eficácia de cetuximabe²⁴.

Apesar da eficácia do cetuximabe, utilizado como monoterapia ou associado a outras drogas, há relatos de efeitos adversos ocasionados pelo seu uso. Os mais comuns encontrados na literatura foram: erupções cutâneas, dor de cabeça, febre, diarreia e hipomagnesemia.

A hipomagnesemia foi relatada em um caso de um paciente do sexo masculino tratado com irinotecano, leucovorin e cetuximabe, o paciente apresentou fadiga, dormência nas mãos e nos pés, fraqueza e diarreia. Também foi detectado hipocalcemia e hipomagnesemia, o estudo concluiu que a depleção nos níveis desses íons pode ter sido causada pelo fato do receptor EGFR está expresso na alça de Henle e no túbulo contorcido distal, partes do sistema renal responsáveis pelo transporte do magnésio (Mg). Ou seja, o bloqueio de EGFR causaria um bloqueio nesse transporte causando a hipomagnesemia²⁵.

Um ensaio clínico de fase II com pacientes com câncer colorretal tratados com cetuximabe + irinotecano, avaliou vários parâmetros e características desses pacientes e observou que o grau de toxicidade não foi alto, porém 25% dos pacientes apresentaram hipomagnesemia²⁶.

Uma análise de uma população de pacientes tratada com cetuximabe e observou que em 29,6% de todos os pacientes analisados foi encontrada níveis

abaixo do normal de Mg, porém não houve relação com a idade do paciente, duração do tratamento, ou tipo do tratamento²⁷.

Outro estudo mostra o caso de dois pacientes tratados com anticorpos monoclonais, no segundo caso, o paciente, tratado pela associação FOLFOX + cetuximabe, demonstrou, após a infusão hipotensão, taquicardia, dispneia, urticaria, trombocitopenia e após suspender o FOLFOX, as primeiras bolsas foram administradas sem sintomas. Isso mostra que muitas reações adversas podem estar relacionadas ao uso de drogas associadas ao cetuximabe, e não a seu uso em si²⁸.

Com relação as reações cutâneas, um estudo analisou uma população de 14 pacientes tratados com cetuximabe e constatou que a reação cutânea adversa mais observada foi a erupção papulopustulosa (EPP) que afeta a face (60 a 80% dos pacientes), a região pré-esternal, o dorso, o couro cabeludo, ao abdômen, as coxas e o antebraço²⁹.

Outros estudos, por outro lado, mostram efeitos benéficos do cetuximabe, além do aumento da sobrevida global dos pacientes, mostrando que muitas vezes, drogas que bloqueiam o EFGR interferem na cicatrização das feridas, pois o EGFR tem efeito benéfico na cicatrização das feridas, pois está presente também na epiderme³⁰.

CONCLUSÃO

A introdução do cetuximabe no tratamento do câncer colorretal representa sim avanços em relação aos tratamentos convencionais, visto que esse, quando utilizado associado a terapias convencionais tais como: sistema FOLFIRI (Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatina, Irinotecano), sistema FOLFOX (Leucovorin, Fluoruaracil, Oxaliplatina) e drogas isoladas como irinotecano e oxaliplatina, proporciona aumento significativo na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão.

Também se observa que marcadores como a mutação no gene KRAS são muito importantes para escolha do cetuximabe no câncer colorretal, pois na maioria das vezes a mutação desse gene não é um fator de bom prognóstico. Além disso, é importante avaliar as reações adversas, que muitas vezes não são causadas pelo uso do cetuximabe e sim pela terapia adjuvante com quimioterápicos tradicionais.

O estudo de novas terapias permitirá, no futuro, fazer com que o tratamento do câncer colorretal, bem como de outros tipos de câncer, seja menos doloroso e nocivo aos pacientes como tem sido, além de aumentar a eficácia da terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PENIDO, I. S. O.; LIMA, E. D. R. P. Orientação de Enfermagem ao Paciente em Tratamento Quimioterápico: uma revisão da literatura. *Revista Nursing – Edição Brasileira*, 2007, Vol. 111, p. 372 – 376.
2. Instituto Nacional do Câncer. O que é o câncer? Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322 Acesso em 18/05/2015
3. PIMENTEL, F. H. A propósito del cáncer. *Rev. Costarr Salud Publica*, 2010, Vol. 19, p. 67.
4. RODRIGO L., Riestra S. Dieta e câncer de colo. *Revista Espanhola de Enfermidades digestivas*, 2007, Vol 99,183-189, 2007.
5. HABR-GAMA A. Câncer colorretal a importância de sua prevenção. *Arq. Gastroenterol.* 2005, Vol 42, p. 2.
6. AGUILAR E. A. Tratamiento del cáncer de colon estadios II, III y IV. *Oconlogía (Barcelona)*, 2005, Vol. 27, p. 130-133.
7. VIEIRA F.M.A. C, DI SENA V.O. Monoclonal therapy in metastatic colorectal cancer. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2009, Vol 2, p. 45.
8. BASELGA J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. *Eur J Cancer*, 2005, Vol 3, p. 16-22.
9. GUILLÉN I. A. *et al.* Molecular mechanisms involved in the inhibition of tumor cells proliferation exposed to elevated concentrations of the epidermal growth factor. *Biotecnologia Aplicada*, 2013, Vol 30, p. 223.
10. RODARTE, C. M. *et al.* Reações cutâneas secundárias ao uso dos inibidores do receptor de fator de crescimento epidérmico: relato de dois casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2008.

11. HU-LIESKOVAN S., VALLBOHMER D., ZHANG W. *et al.* EGF61 polymorphism predicts complete pathologic response to cetuximab-based chemoradiation independent of KRAS status in locally advanced rectal cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 2011, Vol. 17, p. 5161.
12. CARRILLO F. J. O., VEGA H. A., CABRERO I. A. *et al.* Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 2014, Vol. 13, p. 39-46.
13. MODEST D. P., STINTZINF S., LAUBENDER R.P. *et al.* Clinical characterization of patients with metastatic colorectal cancer depending on the KRAS status. *Anticancer Drugs*, 2011, Vol. 22, p. 913-918.
14. SOEDA H., SHIMODAIRA H., GAMOH M. *et al.* Phase II trial of cetuximab plus irinotecan for oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy-refractory patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer: evaluation of efficacy and safety based on KRAS mutation status (T-CORE0801). *Oncology*, 2014, Vol. 87, p. 7-20.
15. FENG Q., WEI Y. REN L. *et al.* Efficacy of continued cetuximab for unresectable metastatic colorectal cancer after disease progression during first-line cetuximab-based chemotherapy: a retrospective cohort study. *Onctarget*, 2016.
16. OSUMI H., SHINOZAKI E., OSAKO M., *et al.* Cetuximab treatment for metastatic colorectal cancer with KRAS p.G13D mutations improves progression-free survival. *Molecular and clinical oncology*, 2015 Vol. 3, p. 1053-1057.

17. VAN C. E., KOHNE C. H., HITRE et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, Vol. 360, 2009, p. 360.
18. DENG Y., CAI Y., LIN J. et al. Survival of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer is identical after sequential treatment with cetuximab and bevacizumab regardless of the sequence – A retrospective single-center study. *Gastroenterology Report*, Vol. 3, 2015, p. 339-343.
19. BOKEMEYER C., BONDARENKO I., HARTMANN J. T. et al., Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*, 2011, Vol. 22, p. 1535-1546.
20. CUNNINGHAM D., HUMBLET Y., SIENA S. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, Vol. 351, 2005, p.337 – 345.
21. WILKE H., GLYNNE-JONES R., THALER J. et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL study. *J Clin Oncol*, Vol. 26, 2008, p. 5335-5343.
22. MAUGHAN T. S., ADAMS R. A., SMITH C. G. 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*, Vol. 18, 2011, p. 2103-2114.

23. UEMURA M., KIM H M., HATA T. et al. First-line cetuximabe-based chemoterapies for patients with advanced or metastatic *KRAS* wild-type colorectal cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, Vol. 5, 2016, p. 375 – 779.
24. SATO Y., MATSUSAKA S. SUENAGA M., Cetuximab could be more effective without prior bevacizumab treatment in metastatic colorectal cance patients. *Dovepress*, Vol. 8, 2015, p. 3329-3336.
25. MARRUPE D., MENDEZ M., QUIBÉN R. et al. Hipomagnesemia e hipocalcemia en relación con el uso de cetuximabe. *Oncología Médica Hospital General de Móstoles*, 2010.
26. FORA A. A., MCMAHON J. A., WILDING G. et al. A phase II study of high-dose cetuximab plus irinotecan in Colorectal Cancer patients with *KRAS* Wild-Type tumors who progressed after standard dose of cetuximab plus irinotecan. *Oncology*, Vol. 84, 2013, p. 210-213.
27. STREB J., PÜSKÜLLÜOĞLU M., GLANOWSKA I. et al. Assessment of frequency and severity of hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab, with a review of the literature. *Oncology Letters*, Vol. 10, 2015 p. 3749-2755.
28. PEREIRA A. T. A. R., CHINEN L. T. D., PINTO F. A. I. et al. Cetuximab desensitization protocol in two patients with metastatic colorectal cancer after grade 3 infusion reaction to cetuximab. *Applied Cancer Research*, Vol. 32, 2012, p. 95-98.
29. SANTIAGO F., REIS J. P., GONÇALO M., FIGUEIREDO A. Reações cutâneas adversas aos inibidores do receptor de fator decrescimento epidérmico – estudo de 14 doentes. *An. Bras. Dermatol*, Vol. 86, 2011, p. 483 – 490.

30. PARADA A. R. C., LORENTE A. F. Efectos del bloqueo del sistema EGF/EGFR sobre la cicatrización de las heridas en pacientes oncológicos. *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 48, 2014, p. 684-700.