Inhibidores del EGFR: ¿qué pacientes se benefician de estos fármacos?

Leticia Moreira y Francesc Balaguer
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio, de modo que ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados[1]. Pese a ser una enfermedad potencialmente prevenible, el CCR metastásico (CCRm) supone hasta el 50% de los casos de nuevo diagnóstico[2]. A pesar de los avances terapéuticos, el pronóstico en estos casos sigue siendo muy pobre, con una supervivencia media de 18 a 21 meses[3]. La quimioterapia sistémica para el CCR se ha basado tradicionalmente en el 5-fluorouracilo, con la introducción más reciente de otros agentes citotóxicos, como el irinotecan, el oxaliplatino y la capecitabina. En los últimos 5 años, la mayor comprensión de los procesos involucrados en la transformación de células normales a células cancerígenas ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra dianas específicas y claves en la carcinogénesis. La llamada terapia diana se refiere a los fármacos que actúan de forma selectiva sobre vías moleculares específicas involucradas en la tumorigénesis o en la progresión tumoral[4]. Actualmente, existen tres agentes diana aprobados en el tratamiento del CCRm: bevacizumab, cetuximab y panitumumab. El primero se une al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) inhibiendo su acción, mientras que los otros dos bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Esta revisión se centrará en los inhibidores del EGFR.

Puntos clave

- Cetuximab y panitumumab son anticuerpos monoclonales anti-EGFR que, utilizados solos o en combinación con quimioterápicos, permiten mejorar la respuesta al tratamiento en el cáncer colorrectal (CCR) metastásico, así como a aumentar el intervalo libre de progresión tumoral.
- Tan sólo un 10-20% de los pacientes que reciben estos tratamientos responden a ellos, por lo que es crucial identificar factores predictivos de respuesta.
- La detección de mutaciones somáticas en *KRAS* permite identificar a un 35-45% de los pacientes que no responderán al tratamiento con anti-EGFR.
- Las mutaciones somáticas en *BRAF*, *PIK3CA* o la pérdida de expresión de PTEN se han asociado también a la resistencia a la terapia anti-EGFR, aunque se requieren más estudios que evalúen su papel como factores predictivos antes de su incorporación a la práctica clínica.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico

El EGFR es una proteína transmembrana de la familia de los receptores de factores de crecimiento tipo tirosina cinasa[5]. La activación de este receptor regula procesos como la proliferación, migración, invasión, angiogénesis y apoptosis. El EGFR desencadena dos vías de señalización principales: el eje *RAS-RAF-MAPK* involucrado primordialmente en la proliferación celular, y la vía *PI3K-PTEN-AKT* involucrada en la supervivencia celular, migración e invasión[6] (fig. 1).
La expresión aberrante del EGFR se ha asociado a diferentes tipos de cáncer epitelial, así como a un peor pronóstico y resistencia a la quimioterapia[7]. Sobre esta base, se han desarrollado diferentes inhibidores de EGFR, como los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab, que se unen al dominio externo del EGFR[8]. Los anticuerpos anti-EGFR solos o en combinación con quimioterápicos han contribuido a mejorar la respuesta al tratamiento en el CCRm, así como a aumentar el intervalo libre de progresión tumoral[9-13].

Anticuerpos monoclonales anti-EGFR

Cetuximab y panitumumab son anticuerpos monoclonales que bloquean el sitio de unión del EGFR (al unirse a su dominio extracelular), inhibiendo la señalización intracelular[14-16] (fig. 1).

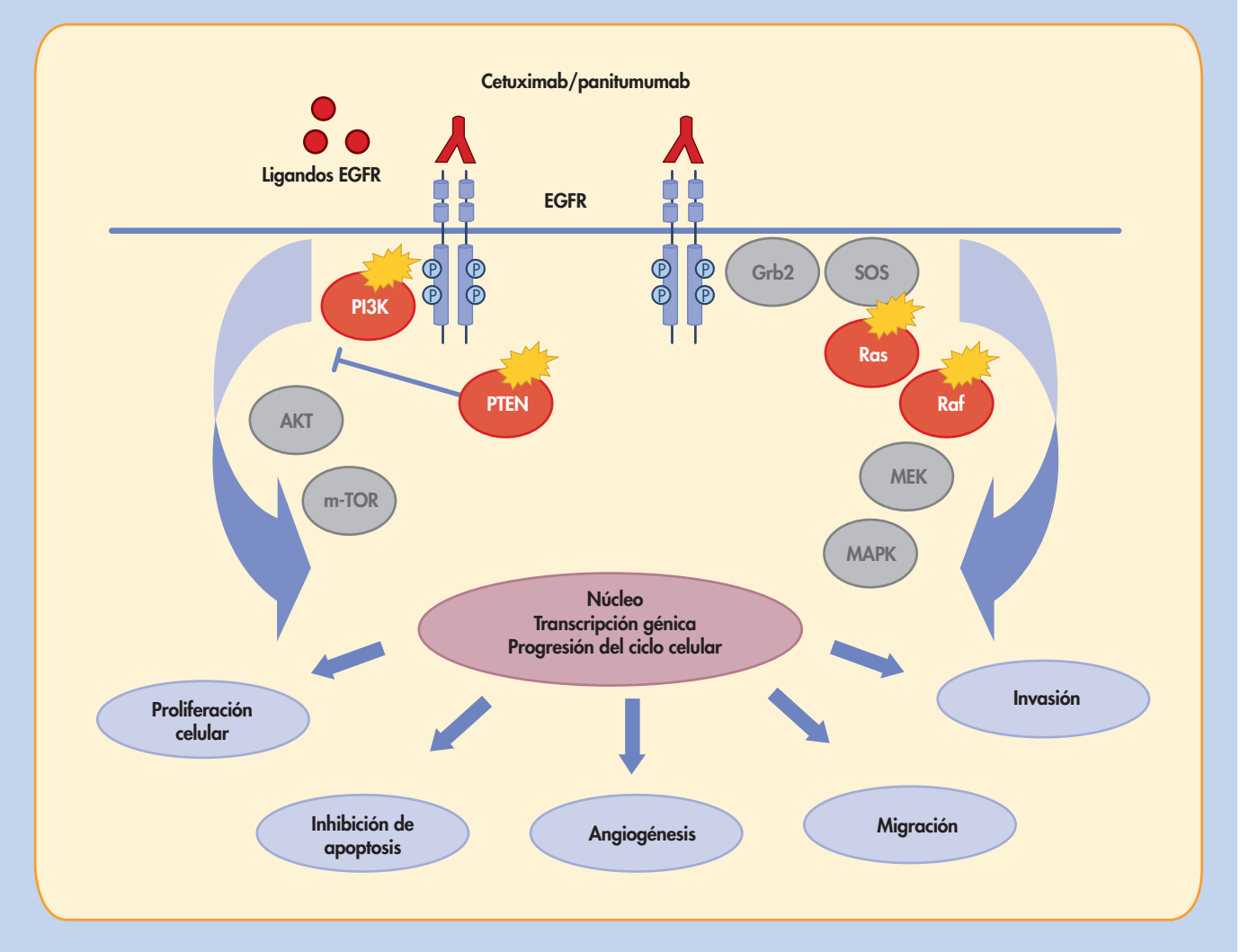

Figura 1. *Representación esquemática de los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab, y la vía de señalización intracelular dependiente del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las moléculas implicadas en la resistencia a los anticuerpos anti-EGFR están indicadas en rojo.*

Cetuximab (Erbitux®) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano de tipo IgG1, que puede inducir citotoxicidad mediada por el propio anticuerpo. El exantema acneiforme es el efecto adverso más frecuente (70%) y se correlaciona con la eficacia al tratamiento. Otros efectos adversos más raros (1-10%) incluyen las reacciones alérgicas, fatiga, nausea, fiebre, diarrea y mucositis. Panitumumab (Vectibix®) es el segundo anticuerpo anti-EGFR aprobado para su uso en el CCRm y en contraste con el cetuximab, es un anticuerpo IgG2 puramente humano, sin citotoxicidad dependiente del anticuerpo.

Eventos moleculares asociados a la respuesta a anticuerpos monoclonales anti-EGFR

La decisión terapéutica en el CCR se ha basado tradicionalmente en el estadio tumoral, la cinética de progresión tumoral y los síntomas del paciente. Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR suponen el primer paso para una medicina personalizada basada en las características genéticas del tumor ya que inciden específicamente en la biología molecular del cáncer. Sin embargo, tan sólo un 10-20% de los pacientes con CCRm tratados con estos fármacos presentan un beneficio clínico[17]. Este hecho, sumado al elevado precio de estos tratamientos, así como sus efectos secundarios han promovido la realización de múltiples estudios dirigidos a identificar los mecanismos moleculares de resistencia primaria a cetuximab o panitumumab. A continuación, se detallan los eventos moleculares más significativos asociados a la respuesta al tratamiento con estos fármacos.

KRAS

KRAS es un protooncogén frecuentemente mutado en el CCR (35-45% de los casos)[18]. Numerosos estudios han mostrado que las mutaciones activadoras en *KRAS* son el principal factor predictivo de eficacia en pacientes que reciben cetuximab y panitumumab. Las mutaciones somáticas en este gen per-

miten una activación intrínseca de la cascada de señalización dependiente de EGFR (fig. 1), de forma que esta activación es independiente de la expresión de EGFR y, por tanto, no puede inhibirse por anticuerpos anti-EGFR[19,20].

Recientemente, se han publicado tres grandes estudios aleatorizados fase III con cetuximab, incluidos los estudio OPUS (oxaliplatino y cetuximab como primera línea de tratamiento en el CCRm)[11], el estudio CRYSTAL (irinotecan y cetuximab como primera línea de tratamiento en CCRm)[21] y el estudio de NCIC-CTG (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, monoterapia con anti-EGFR en pacientes con recidiva, pacientes refractarios o con contraindicaciones a la quimioterapia)[22,23] (tabla 1). Los estudios OPUS y CRYSTAL han demostrado de forma consistente que el añadir cetuximab al tratamiento de primera línea en el CCRm basado en 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecan (FOLFIRI) no es beneficioso en pacientes con tumores con mutaciones somáticas en *KRAS*. Además, el estudio OPUS sugiere que cetuximab puede incluso ser perjudicial para estos pacientes. El estudio NCIC-CTG ha mostrado resultados similares. Por tanto, las autoridades de salud europeas han restringido el uso de panitumumab y cetuximab, ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia, a pacientes con CCRm sin mutaciones en *KRAS*[9,23,24].

Es importante destacar que las mutaciones en *KRAS* representan tan sólo el 35-45% de los pacientes no respondedores a la terapia anti-EGFR, de modo que aunque las mutaciones en este gen son un biomarcador muy específico de falta de respuesta (93%), su sensibilidad es baja (47%)[25]. Estudios recientes se han centrado en el análisis de otras moléculas involucradas en la cascada de señalización de EGFR, como *BRAF* y *PIK3CA/PTEN*.

BRAF

Las mutaciones somáticas en *BRAF* ocurren en una tasa menor que las de *KRAS* en el CCR (5-10%)[6]. Recientemente, se ha mostrado que las mutaciones de *BRAF* también afectan de forma negativa a la respuesta a estos fármacos. El primer trabajo retrospectivo se realizó en una cohorte de 132 pacientes, mostrando que ninguno de los pacientes respondedores presentaban mutación del gen *BRAF*, mientras que 11 (14%) de los 79 sujetos no respondedores eran portadores una mutación en este gen[26]. Dado que es bien sabido que las mutaciones *KRAS* y *BRAF* son mutuamente excluyentes, estos dos marcadores juntos pueden identificar hasta un 50-55% de los no respondedores. Otros grupos han confirmado estos datos; sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos para incluir de forma definitiva a *BRAF* como factor de resistencia a los anticuerpos anti-EGFR.

PTEN y PI3K

El EGFR también activa la vía de señalización *PI3K* (fig. 1). Esta vía puede estar anormalmente activada por mutaciones en la unidad P110 de *PIK3CA* o por la inactivación de *PTEN*, un conocido gen supresor de tumores. El papel de la desregulación de esta vía de señalización en la respuesta a cetuximab y panitumumab ha mostrado resultados conflictivos[27-31]. Sin embargo, parece ser que determinadas mutaciones activadoras en *PIK3CA* están asociadas a la resistencia al tratamiento, aunque la correlación dista mucho de la observada con *KRAS*. Por otro lado, la inactivación de *PTEN* también se ha asociado a falta de respuesta al tratamiento[32]. Las mutaciones en *PI3K*

Tabla 1. *Efecto del estatus mutacional de* KRAS *en la eficacia del tratamiento anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico*

Referencia	Tratamiento previo	Tratamiento	Tumores evaluados (N)	*KRAS* mutado, n (%)	*KRAS* wt. ORR, n (%)	*KRAS* mutado. ORR, n (%)	*KRAS* wt. SLP (meses)	*KRAS* mutado. SLP (meses)
Lievre et al[24]	Sí	Cetuximab + irinotecan o FOLFIRI	30	13 (43)	11/17 (65)	0/13 (0)	–	–
Benvenuti et al[10]	Sí	Cetuximab + quimioterapia o panitumumab en monoterapia	48	16 (33)	10/32 (31)	1/16 (6)	4	2
Frattini et al[27]	Sí	Cetuximab + quimioterapia	27	10 (37)	9/17 (53)	1/10 (10)	–	–
Di Fiore et al[39]	Sí	Cetuximab + quimioterapia	59	22 (37)	12/43 (28)	0/22 (0)	5,5	3
Lievre et al[12]	Sí	Cetuximab + quimioterapia	89	24 (27)	26/65 (40)	0/24 (0)	7,9	2,5
De Rook et al[40]	Sí	Cetuximab + quimioterapia	113	46 (41)	27/66 (41)	0/42 (0)	6	3
Capuzzo et al[41]	Sí	Cetuximab + quimioterapia	80	42(53)	10/38 (26)	4/42 (9,5)	5,4	4,4
Khambata-Ford et al[37]	Sí	Cetuximab en monoterapia	80	30 (38)	5/50 (10)	0/30 (0)	2	2
Amado et al[9]	Sí	Panitumumab en monoterapia	208	84 (40)	21/124 (17)	0/84 (0)	3,1	1,9
Bokemeyer et al[11]	No	Cetuximab + FOLFOX	233	99 (42)	37/61(61)	17/52(33)	7,7	5,5
Van Cutsem et al[42]	No	Cetuximab + FOLFIRI	540	192 (35,6)	101/172(59)	38/105(36)	9,9	7,6

ORR: *overall response rate*; SLP: supervivencia libre de progresión.

y la inactivación de *PTEN* pueden coexistir con las mutaciones en *KRAS* y *BRAF*, hecho que puede explicar la dificultad en demostrar la contribución individual de estas alteraciones en la falta de respuesta. A la espera de estudios que evalúen específicamente la contribución de la alteración de esta vía en la respuesta a anti-EGFR, *PI3K* y *PTEN,* no se utilizan como marcadores en la práctica clínica.

Otros marcadores moleculares de respuesta

Pese a que la positividad para EGFR por inmunohistoquímica ha demostrado no correlacionarse con la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR[33,34], el incremento en el número de copias del gen *EGFR* se ha asociado a una mayor respuesta a cetuximab[24,35,36]. Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con los datos suficientes para establecer un punto de corte fiable en el número de copias del gen.
El aumento de expresión de dos ligandos del EGFR (anfiregulina y epiregulina) se han correlacionado con una mejoría en el control de la enfermedad y un aumento en la supervivencia libre de recurrencia[37]. Sin embargo, hacen falta más estudios para determinar el papel de estas moléculas en la predicción de respuesta.

Toxicidad dérmica asociada a cetuximab

Este efecto adverso aparece tras 1 semana de iniciado el tratamiento, alcanzando su severidad máxima a las 2 o 3 semanas. La toxicidad dérmica desarrollada en las primeras semanas constituye un predictor potente de respuesta al tratamiento anti-EGFR. En un estudio realizado por Lenz et al[38], en el que se incluyó a 346 pacientes con CCRm refractario a quimioterapia estándar y que recibieron cetuximab, se observó que los pacientes con toxicidad dérmica grado 1, 2 y 3 presentaban una remisión parcial del 7,2, el 17 y el 20%, respectivamente, y ningún paciente sin toxicidad dérmica presentó respuesta[13,22,38].

Perspectivas futuras

Dada la complejidad de la vía de señalización dependiente de EGFR, es de esperar que en un futuro próximo se puedan elaborar algoritmos predictivos de respuesta a los fármacos anti-EGFR sobre la base de la combinación de diversos biomarcadores moleculares.
Otro punto de gran relevancia es identificar el mecanismo de resistencia secundaria a las terapias con anticuerpos anti-EGFR en el CRCm, ya que aún los mejores respondedores a esta terapia tienen un efecto transitorio que en el mejor de los casos no dura más de 12 a 18 meses[33].

Conclusiones

Los inhibidores del EGFR representan uno de los primeros pasos hacia la medicina personalizada en el CCR. Cetuximab y panitumumab han demostrado ser eficaces en los pacientes con CCRm y el conocimiento de las vías de señalización dependientes de EGFR ha permitido identificar los factores predictivos de respuesta a este tratamiento. Así, la determinación del estatus mutacional de *KRAS* en el CCRm permite identificar al 35-45% los pacientes que no responderán al tratamiento y, por tanto, poder optimizar la estrategia terapéutica. Obtener mayor conocimiento de las bases moleculares que determinan la sensibilidad o resistencia a los anticuerpos monoclonales contra EGFR permitirá, en un futuro próximo, el desarrollo de nuevos algoritmos de tratamiento para identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de estos tratamientos.

Bibliografía

www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis
■ Epidemiología

1. Castells A. [Prevention of colorectal cancer]. Med Clin (Barc). 2001;117:69-75.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007;18:581-92.
3. Poston GJ, Figueras J, Giuliante F, Nuzzo G, Sobrero AF, Gigot JF, et al. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:4828-33.
4. Ortega J, Vigil CE, Chodkiewicz C. Current progress in targeted therapy for colorectal cancer. Cancer Control. 2000;17:7-15.
5. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, Kofler K, Ludwig H. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. Cancer. 1993;71:2454-60.
6. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100:57-70.
7. Tsuchihashi Z, Khambata-Ford S, Hanna N, Janne PA. Responsiveness to cetuximab without mutations in EGFR. N Engl J Med. 2005;353:208-9.
8. Modjtahedi H, Essapen S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. Anticancer Drugs. 2009;20:851-5.
9. ●● **Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:1626-34.**
10. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. Cancer Res. 2007;67:2643-8.
11. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, De Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009;27:663-71.
12. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol. 2008;26:374-9.
13. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. Ann Oncol. 2008;19:92-8.
14. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol. 2003;21:2787-99.
15. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med. 2008;358:1160-74.
16. Okamoto I. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR-targeted anticancer therapy. Febs J. 2010;277:309-15.
17. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010;28:1254-61.
18. Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, Boeck S, Jung A. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. Cancer Treat Rev. 2009;35:262-71.
19. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, Franklin WA, Eckhardt SG. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. J Clin Oncol. 2009;27:1130-6.
20. Peeters M, Price T, Van Laethem JL. Anti-epidermal growth factor receptor monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: where are we today? Oncologist. 2009;14:29-39.

21. Douillard J, Siena S, Cassidy J. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment for metastasic colorectal cancer: The PRIME trial. Eur J Cancer. 2009;7:S6.
22. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-8.
23. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359:1757-65.
24. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res. 2006;66:3992-5.
25. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol. 2008;9:962-72.
26. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:5705-12.
27. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. Br J Cancer. 2007;97:1139-45.
28. Jhawer M, Goel S, Wilson AJ, Montagna C, Ling YH, Byun DS, et al. PIK3-CA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. Cancer Res. 2008;68:1953-61.
29. Prenen H, De Schutter J, Jacobs B, De Roock W, Biesmans B, Claes B, et al. PIK3-CA mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2009;15:3184-8.
30. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. Cancer Res. 2009;69:1851-7.
31. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1308-24.
32. Razis E, Briasoulis E, Vrettou E, Skarlos DV, Papamichael D, Kostopoulos I, et al. Potential value of PTEN in predicting cetuximab response in colorectal cancer: an exploratory study. BMC Cancer. 2008;8:234.
33. ● **Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:337-45.**
34. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol. 2004;22:1201-8.
35. Personeni N, Fieuws S, Piessevaux H, De Hertogh G, De Schutter J, Biesmans B, et al. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. Clin Cancer Res. 2008;14:5869-76.
36. Vallbohmer D, Zhang W, Gordon M, Yang DY, Yun J, Press OA, et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. J Clin Oncol. 2005;23:3536-44.
37. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. J Clin Oncol. 2007;25:3230-7.
38. ● **Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. J Clin Oncol. 2006;24:4914-21.**
39. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. Br J Cancer. 2007;96:1166-9.
40. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol. 2008;19:508-15.
41. Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Finocchiaro G, Skokan M, Gajapathy S, Carnaghi C, et al. Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients. Br J Cancer. 2008;99:83-9.
42. ●● **Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360:1408-17.**

Bibliografía recomendada

Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. Oncology. 2009;77:400-410.

Una revisión de las vías de señalización involucradas con el receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como las diferentes terapias que se están desarrollando en torno a ellas.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:337-45.

Uno de los primeros estudios que se realizaron con cetuximab para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático y que sentó las bases para estudios posteriores.

Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010;28:1254-61.

Revisión completa y actualizada del conocimiento de la resistencia al tratamiento con anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico desde un punto de vista molecular.

Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, Franklin WA, Eckhardt SG. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. J Clin Oncol. 2009;27:1130-6.

Revisión que remarca la importancia de la detección de mutaciones de KRAS previa al tratamiento con anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico y explica también las diferentes técnicas que existen para la detección de dichas mutaciones.