

Ostatnie osiągnięcia w dziedzinie terapii celowanej przyniosły chorym na raka jelita grubego dalszą poprawę przeżycia. Szczególne znaczenie kliniczne uzyskały 2 przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw naczyniowemu czynnikowi wzrostu (VEGF) oraz receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), bewacizumab i cetuksimab. Nie potwierdziły się nadzieje związane z zastosowaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Poniższe opracowanie ma na celu przybliżenie wiedzy na temat aktualnego stanu badań nad preparatami z grupy terapii celowanej w raku jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, terapia celowana, naskórkowy czynnik wzrostu (EGFR), naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF).

Leczenie celowane chorych na raka jelita grubego – aktualny stan wiedzy

Targeted therapy of colorectal cancer – state of the art

Beata Utracka-Hutka

Klinika Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej, Oddział w Gliwicach

Wstęp

Rak jelita grubego jest drugim pod względem zachorowalności nowotworem jelita grubego u obu płci. W roku 2000 zarejestrowano w Polsce 5 291 zachorowań u kobiet i 5 837 zachorowań u mężczyzn [1]. Przeżycie 5-letnie zależy od stopnia zaawansowania i wynosi powyżej 90 proc. u chorych w I stopniu zaawansowania w porównaniu do <10 proc. u chorych w stadium rozsiewu. [2].

Wskaźniki przeżycia 5-letniego w Polsce są niższe niż w Europie Zachodniej i wynoszą 30 proc. w porównaniu do ponad 50 proc. dla Europy Zachodniej [3]. To niekorzystne rokowanie wiąże się przede wszystkim z faktem, że przeważająca liczba chorych rozpoczyna leczenie w zaawansowanym stadium choroby.

Postęp w zakresie metod leczenia systemowego doprowadził do istotnej poprawy rokowania u tych chorych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej cytostatyków, takich jak irinotekan oraz oksaliplatyna, a w ostatnim okresie leków z grupy tzw. terapii celowanej, pozwoliło na znamienne wydłużenie przeżycia u chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu. Przy ograniczonych możliwościach tradycyjnej chemioterapii, która wydaje się, że osiągnęła swoje *plateau*, zainteresowanie leczeniem celowanym jest szczególnie uzasadnione. Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie roli preparatów z tej grupy oraz aktualny stan wiedzy na ich temat.

Preparaty te można podzielić na grupy zgodnie z ich mechanizmami działania, opierając się na Hanahan i Weinbergu [4]:

- 1) inhibitory EGFR,
- 2) inhibitory angiogenezy,
- 3) inhibitory cyklu komórkowego,
- 4) stymulujące apoptozę – inhibitory proteasomu,
- 5) hamujące inwazję tkankową i proces przerzutowania – inhibitory metalloproteinaz.

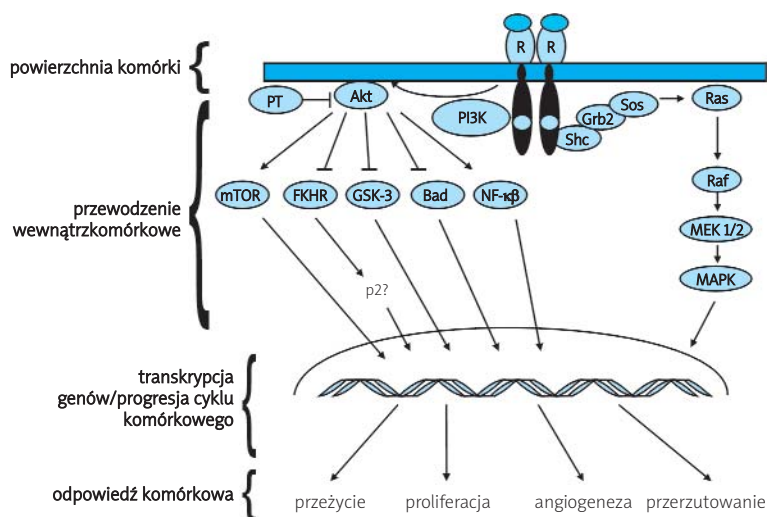
Dla celów tego opracowania uwzględniono tylko preparaty, które wykazały aktywność w leczeniu raka jelita grubego, a więc przede wszystkim inhibitory EGFR i inhibitory angiogenezy. Pozostałe, jak inhibitory cyklu komórkowego, do których należy flavopiridol, czy inhibitory proteasomu z bortezomibem jako przedstawicielem oraz inhibitory metalloproteinaz (marimastat), ze względu na brak aktywności w raku jelita grubego nie będą przedmiotem tego opracowania.

Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – *Epithelial Growth Factor Receptor*)

Naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) należy do rodziny erbB (zwanej HER) i posiada aktywność kinazy tyrozynowej (KT). W wielu nowotworach nabłonkowych obserwuje się zaburzenia aktywności KT. Aktywacja receptora EGF inicjuje kaskadę przekazywania sygnału prowadzącą do podziałów komórkowych, migracji komórek i angiogenezy oraz hamowania apoptozy (ryc. 1) [5].

The recent development of drugs that target the key components of biologic pathways rendered an improvement in survival in colorectal cancer patients. Two monoclonal antibodies in particular, targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) – bevacizumab and cetuximab are clinically available. The expectations with low molecular weight tyrosine kinase inhibitors in the treatment of colorectal cancer have not been confirmed. This review focuses on the defining role of the novel targeted agents in colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer, targeted therapy, epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF).

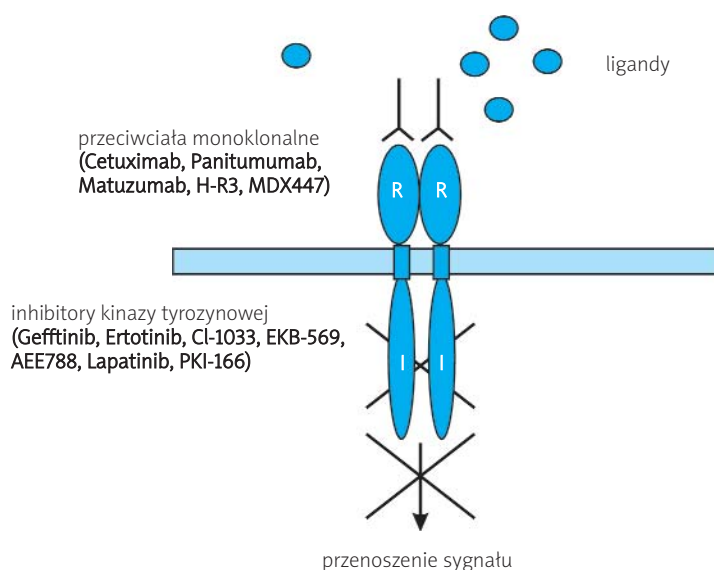


Ryc. 1. EGFR – drogi przekazywania sygnału
 Fig. 1. Epidermal growth receptor (EGFR) signal transduction pathways

Istnieje wiele potencjalnych sposobów oddziaływania na receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Aktualnie najbardziej zaawansowane są badania nad przeciwciałami monoklonalnymi i drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej tego receptora. Badania te osiągnęły już fazę kliniczną. Przeciwciała monoklonalne wiążą się z zewnątrzkomórkową domeną receptora, konkurując z naturalnymi ligandami (TGF alfa i EGF) w wiązaniu się z receptorem. W ten sposób blokują one jego aktywację. Natomiast drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej, konkurując z ATP wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną receptora, tym samym znosząc aktywność kinazy tyrozynowej. Oba sposoby wydają się jednakowo skuteczne w blokowaniu przekazu sygnału (ryc. 2.).

Przeciwciała monoklonalne

W 1983 r. John Mendelsohn i wsp. zsyntetyzowali przeciwciało mysie, które w hodowlach komórkowych wykazało aktywność w hamowaniu prolifere-



Ryc. 2. Terapia przeciw naskórkowemu czynnikowi wzrostu (EGFR)
 Fig. 2. Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapies

Tabela 1. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)
Table 1. Monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR)

Przeciwciało	Producent	Typ	Rodzaj	Faza badań
cetuksimab (C225)	Merck/KGaA/BMS/Imclone	IgG1	chimeryczne	III
ABX-EGF	Amgen/Abgenix	IgG2	ludzkie mAb	II/III
EMD 72000	Merck KGaA	IgG1	humanizowane mAb	II
h-R3	York Medical Bioscience Inc	IgG1	humanizowane mAb	I/II

racji komórek guza zarówno *in vitro*, jak i na modelach zwierzęcych. Spośród wszystkich dostępnych obecnie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi EGF (tab. 1) cetuksimab jest najbardziej zaawansowany w badaniach klinicznych [5].

Cetuksimab (C225, Erbitux) jest chimeryczną immunoglobuliną G1 i przeciwciałem monoklonalnym [6].

Został zarejestrowany w leczeniu raka jelita grubego w stadium rozsiewu, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irinotekanie [7–9]. Saltz [8], w doniesieniu zjazdowym na ASCO w 2001 r., przedstawił wyniki wieloośrodkowego badania II fazy u 120 chorych na rozlanego raka jelita grubego z nadekspresją receptora EGFR, u których po progresji na chemioterapii opartej na irinotekanie, kontynuowano nadal chemioterapię irinotekaniem dołączając cetuksimab. Zaobserwowano 22,5 proc. odpowiedzi ocenionych przez niezależnych ekspertów. Toksyczność była niewielka. U 3 proc. chorych z powodu reakcji anafilaktycznych konieczne było odstawienie cetuksimabu. Wśród 75 proc. chorych obserwowano charakterystyczną trądzikową wysypkę.

Na podstawie tak zachęcających wyników zainicjowano kolejne badanie, w którym cetuksimab zastosowano w monoterapii u chorych na raka jelita grubego po progresji na irinotekanie, wykazującego nadekspresję receptora EGFR. W tej grupie u 5 na 57 chorych uzyskano częściową odpowiedź potwierdzoną przez niezależnych ekspertów [7].

Kolejne duże badanie II fazy, przeprowadzone przez Cunninghama [9], potwierdziło skuteczność cetuksimabu w leczeniu rozlanego raka jelita grubego. Przeprowadzono je na 329 chorych opornych na irinotekan. Stwierdzono w grupie leczonych kombinacją irinotekanu i cetuksimabu 22,9 proc. odpowiedzi w porównaniu do 10,8 proc. odpowiedzi dla ramienia z samym irinotekaniem. Czas do progresji wynosił odpowiednio 4,1 mies. i 1,5 mies.

Ocena skuteczności cetuksimabu w II rzucie jest nadal przedmiotem aktualnie prowadzonych badań klinicznych. Badanie CA225 006 porównuje skuteczność cetuksimabu w kombinacji z irinotekaniem w porównaniu do monoterapii irinotekaniem u chorych z rozsiewem raka jelita grubego z nadekspresją receptora EGFR, u których wystąpiła progresja na chemioterapii opartej na oksaliplatynie i 5Fluorouracilu.

Inne badanie Kanadyjskiego Narodowego Instytutu Raka ocenia skuteczność cetuksimabu w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego (*best supportive care*) u chorych z nadekspresją EGFR, u których wykorzystano już możliwości leczenia. Prowadzone jest także wieloośrodkowe badanie III fazy porównujące skuteczność kombinacji cetuksimabu z FOLFOX4 w porównaniu do wyłącznej chemioterapii wg programu FOLFOX4, u chorych, u których miała miejsce progresja na chemioterapii opartej na irinotekanie.

Zastosowanie cetuksimabu w leczeniu pierwszego rzutu nadal jest przedmiotem badań. Wstępne wyniki badań klinicznych II fazy prezentowane na corocznych spotkaniach ASCO wydają się obiecujące. Brak jednak nadal wyników ukończonych randomizowanych badań klinicznych III fazy. Na razie więc zastosowanie cetuksimabu w pierwszym rzucie leczenia jest eksperymentalne i może być jedynie przedmiotem badań klinicznych. Podobnie zresztą, jak i zastosowanie cetuksimabu w leczeniu uzupełniającym.

Wskazania do stosowania cetuksimabu jak do tej pory opierają się na założeniu, że ekspresja EGFR w badaniu immunohistochemicznym jest zarówno jakościowym, jak i ilościowym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na cetuksimab. Na podstawie tego założenia wszystkie prowadzone do tej pory badania kliniczne obejmują wyłącznie chorych z nadekspresją EGFR. Chung przedstawia wyniki leczenia 16 chorych niewykazujących ekspresji EGFR, u których zastosowano cetuksimab. U 4 z nich obserwowano obiektywną odpowiedź [11]. Ta obserwacja pozwala Chiangowi na wyciągnięcie wniosku, że potencjalnie możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie

Tabela 2. Badania kliniczne z cetuksimabem [10]
Table 2. Cetuximab trials [10]

Ramię badania, badanie	Liczba chorych	Odsetek odpowiedzi (proc.)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana całkowitego przeżycia (mies.)
cetuksimab (Saltz, et al. [7])	57	11 (4–22)	1,4	6,4
cetuksimab (Cunningham, et al. [9])	111	11 (6–18)	1,5	6,9 (5,6–9,1)
cetuksimab + irinotekan (Saltz, et al. [7])	121	11 (11–25)	nie podano	nie podano
cetuksimab + irinotekan (Cunningham, et al. [9])	218	23 (18–29) ^a	4,1 ^b	8,6 (7,6–9,6) ^c

^a*p* = .0074; ^b*p* = .0001; ^c*p* < .0001

Tabela 3. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (TKIs) [5]**Table 3.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) [5]

Rodzaj hamowania	Preparat	Faza kliniczna
EGFR specyficzne i odwracalne	ZD 1839 – Gefitinib	II & III
	OSI-774 Erlotinib	II & III
	PKI-166	I
EGFR specyficzne i nieodwracalne	EKB-569	I & II
całkowita blokada HER odwracalna	GW-2016 Lapatinib	I & II
całkowita blokada HER nieodwracalna	CI-1033	I
całkowita blokada HER & KDR odwracalna	AEE788	I

cetuksimabem u chorych bez ekspresji EGFR, a kwalifikacja chorych do leczenia cetuksimabem na podstawie badania IHC wydaje się jego zdaniem nieuzasadniona.

Inne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw EGFR

Panitumumab (ABX-EGF) jest w pełni humanizowanym (immunoglobuliną G2) przeciwciałem monoklonalnym z silnym powinowactwem do receptora EGFR. W badaniach I/II fazy panitumumab wykazał podobną do cetuksimabu skuteczność u chorych na rozlanego raka jelita grubego, u których skończyła się odpowiedź na standardowe leczenie cytostatykami. Wstępne wyniki badania II fazy dotyczące 148 chorych, na ponad 200 włączonych do badania, prezentowane przez Hechta i wsp. [12] na ASCO w 2004 r., są porównywalne do wyników badań nad skutecznością cetuksimabu w takiej samej grupie chorych [7]. Wśród 148 chorych u 10 proc. uzyskano odpowiedź. U 90 proc. chorych wystąpiła wysypka trądzikowa, rzadko (3 proc.) w stopniu 3 i wyższym, potwierdzając opinię, że humanizowane przeciwciało wiąże się z mniejszym nasileniem odczynów alergicznych, niż przeciwciało chimeryczne, jakim jest cetuksimab. Inne badanie [13] ocenia skuteczność panitumumabu u 19 chorych na rozlanego raka jelita grubego w I rzucie leczenia w kombinacji z irinotekaniem/5Fu/LV. W grupie tej stwierdzono 47 proc. odpowiedzi całkowitych i częściowych, a u 32 proc. chorych uzyskano stagnację choroby. Czas do progresji wynosił 8,2 mies. Aktualnie prowadzone jest badanie kliniczne III fazy oceniające ewentualną korzyść z dodania panitumumabu do kombinacji chemioterapii opartej na oksaliplatynie lub irinotekanie z bewacizumabem.

EMD 72000 jest przeciwciałem monoklonalnym w pełni humanizowanym, uzyskanym za pomocą inżynierii genetycznej o podobnym powinowactwie do receptora EGFR, jak cetuksimab czy panitumumab. W badaniu I fazy, obejmującym 22 chorych, w tym 11 z rozlanym rakiem jelita grubego, zaobserwowano u dwóch częściowe odpowiedzi, nie obserwując toksyczności powyżej stopnia trzeciego [14]. Te zachęcające wyniki doprowadziły do otwarcia wielośrodkowego badania II fazy, które właśnie się toczy.

Inhibitory kinazy tyrozynowej

W trakcie badań klinicznych znajduje się jeszcze wiele inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. Przedstawia je tab. 3.

Jak do tej pory wyniki badań nad doustnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR nie wskazują na ich skuteczność w raku jelita grubego w monoterapii [15, 16]. W jednośrodkowym badaniu II fazy, w którym gefitinib zastosowano w kombinacji z FOLFOX4, uzyskano 77 proc. odpowiedzi w grupie 30 chorych nadających się do oceny. Na uwagę zasługuje fakt wysokiej toksyczności, w tym biegunki w stopniu 3. i 4. u 54 proc. chorych oraz neutropenii w stopniu 3. i 4. u 52 proc. chorych [17].

Wyniki badania II fazy (ECOG 6200), przeprowadzonego w grupie 115 chorych na rozlanego raka jelita grubego, nie wskazują również na skuteczność gefinitibu w tej grupie chorych. Nie zaobserwowano także zmian w ekspresji EGFR w trakcie terapii gefinitibem [18].

Aktualnie prowadzone jest badanie dotyczące zastosowania erlotinibu w zaawansowanym raku jelita grubego. Najlepszą odpowiedzią, jaką uzyskano do tej pory jest stagnacja [16].

Inhibitory angiogenezy

Terapia celowana w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego wykroczyła poza hamowanie receptorów na powierzchni komórki. Ingerencja w przekazywanie bodźców przez te receptory, poprzez hamowanie VEGF (naczyniowego czynnika wzrostu) dodała nowego wymiaru w terapii raka jelita grubego (ryc. 3.).

Naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF) jest glikoproteiną odpowiedzialną za angiogenezę. Aktualnie wydzielono 6 typów VEGF: VEGF A, łożyskowy czynnik wzrostu, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. Dwa podtypy receptora kinazy tyrozynowej VEGFR-1 (Flt-1) i VEGFR-2 (Flk-1/KDR) regulują wpływ VEGF na przekaz sygnału, a tym samym na angiogenezę [19]. Drugim istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost guza, jego szerzenie się i przerzutowanie jest przepuszczalność naczyń.

VEGF zwiększa przepuszczalność naczyń poprzez wytwarzanie fenestracji w naczyniach krwionośnych, tym samym umożliwiając przechodzenie białka z osocza do przestrzeni pozanaczyniowej. W ten sposób powstaje mikrośrodowisko, zapewniające warunki dla wzrostu guza i tworzenia nowych naczyń [20]. Około 50 proc. raków jelita grubego wykazuje ekspresję VEGF, która uważana jest za niekorzystny czynnik rokowniczy [21, 22]. Wykazano również, że poziom ekspresji VEGF koreluje z prawdopodobieństwem nawrotu

choroby, nasileniem neowaskularyzacji, proliferacji i w konsekwencji tempem przerzutowania [23, 24]. Potwierdzeniem tej informacji może być doniesienie Warrena i wsp. o wzmożonej ekspresji VEGFR-1 i VEGFR-2 w przerzutach do wątroby u chorych na rozlanego raka jelita grubego [25].

Bewacizumab (Avastin)

Bewacizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym Ig G1, skierowanym przeciwko VEGF-A. Zmniejsza on powinowactwo ligandów VEGF do receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2, tym samym nie dopuszczając do ich aktywacji.

Bewacizumab jest zarejestrowany w rozlanym raku jelita grubego jako terapia I rzutu w kombinacji z chemioterapią opartą na 5 Fluorouracilu i leukoworynie.

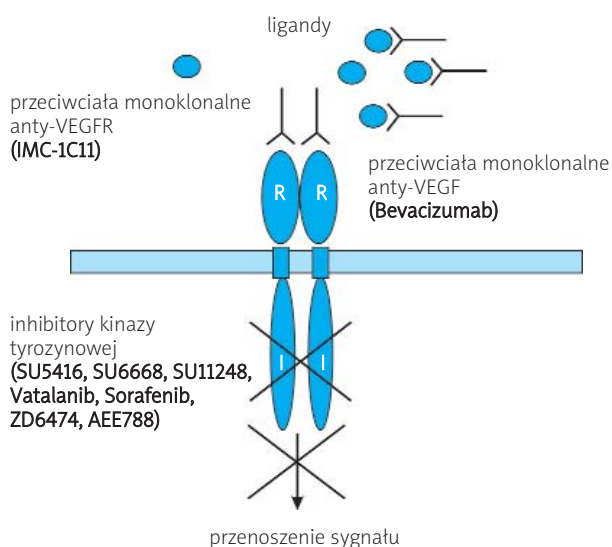
Kabbinavar i wsp. przeprowadzili badanie II fazy, w którym bewacizumab ± 5FU/LV (*Roswell Park regimen*) zastosowano u 104 uprzednio nieleczonych chorych na rozlanego raka jelita grubego. W badaniu tym oceniono również dwie dawki bewacizumabu 5 mg/m² i 10 mg/m². Pomimo niewielkiej grupy chorych odsetek odpowiedzi, czas do progresji i przeżycie całkowite było znacząco wyższe u chorych otrzymujących bewacizumab w dawce 5 mg/m². Chorzy, u których dawka bewacizumabu wynosiła 10 mg/m² odnieśli także korzyść, ale była ona mniejsza w porównaniu do chorych, u których zastosowano bewacizumab w dawce 5 mg/m² [26].

Najistotniejszymi objawami ubocznymi bewacizumabu są nadciśnienie, proteinuria, powikłania w gojeniu się ran oraz krwawienia. Należy zaznaczyć, że nadciśnienie tętnicze wywołane stosowaniem bewacizumabu jest kontrolowane za pomocą standardowych leków. Opóźnione gojenie się ran wymaga zachowania co najmniej 4-tygodniowego okresu przed planowanym zabiegiem lub po zabiegu, od odstawienia lub do włączenia bewacizumabu. Perforacje jelit oraz zatory tętnicze, jako powikłania stosowania bewacizumabu, są również opisywane, ale występują stosunkowo rzadko.

Wieloośrodkowe badanie III fazy, opublikowane przez Hurwita i wsp. [27], obejmowało w sumie 813 chorych z rozlanym rakiem jelita grubego. W jednym ramieniu tego badania u 402 chorych zastosowano leczenie bewacizumabem 5 mg/m² w skojarzeniu z chemioterapią irinotekaniem i 5Fu/LV (IFL), w drugim ramieniu u 411 chorych wyłącznie chemioterapię. Uzyskano znaczącą różnicę w przeżyciu całkowitym na korzyść chorych leczonych bewacizumabem w skojarzeniu z chemioterapią: 20,3 mies. vs 15,6 mies. Odsetek przeżyć rocznych wynosił odpowiednio 74,3 proc. i 63,4 proc., a czas do progresji 10,6 mies. i 6,2 mies.

Badanie TREE 2 ocenia skuteczność kombinacji bewacizumabu z różnymi schematami chemioterapii, jak mFOLFOX6, bFOL i XELOX w I rzucie leczenia u chorych na rozlanego raka jelita grubego. Dodanie bewacizumabu do każdego z tych schematów poprawiło znacząco odsetek odpowiedzi w porównaniu do odpowiedzi uzyskanej wyłącznie chemioterapią opartą na tych samych schematach w badaniu TREE1 [28].

W drugim rzucie leczenia dodanie bewacizumabu w dawce 10 mg/m² do chemioterapii FOLFOX4 w badaniu III fazy ECOG 3200 (u chorych opornych na irinotekanie) wykazano



Ryc. 3. Terapia przeciw naczyniowemu czynnikowi wzrostu (VEGF)
Fig. 3. Clinical anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapies

również znaczący zysk w przeżyciu dla ramienia z bewacizumabem odpowiednio 10,7 mies. i 12,5 mies. [29].

Skuteczność bewacizumabu w leczeniu uzupełniającym jest przedmiotem aktualnie prowadzonego badania AVANT, w którym terapia FOLFOX ± Avastin jest porównywana do XELOX + Avastin oraz badania NSABP C08, w którym w leczeniu uzupełniającym stosowany jest FOLFOX ± Avastin.

Bewacizumab plus cetuksimab

Przedmiotem badania BOND 2 była ocena skuteczności kombinacji bewacizumabu z cetuksimabem z lub bez irinotekanu u chorych po progresji na irinotekanie [30].

Wstępne wyniki są zachęcające. Uzyskany odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 23 proc. i 38 proc., czas do progresji 6,9 i 8,5 mies. na korzyść ramienia skojarzonego (bewacizumab, cetuksimab i irinotekanie). Uzyskane wyniki są znacząco lepsze, jeśli porównać je z badaniem BOND 1 (odsetek odpowiedzi 11 proc. i 23 proc., a czas do progresji 1,5 mies. i 4 mies. na korzyść kombinacji cetuksimabu z irinotekaniem) [9].

Grupa chorych ocenionych nie jest jednak zbyt duża i wynosi odpowiednio 39 i 35 w każdym z ramion. Należy jednak zaznaczyć, że 90 proc. chorych w tym badaniu otrzymywało uprzednio oksaliplatynę, co czyni kombinację cetuksimabu i bewacizumabu z irinotekaniem niezwykle atrakcyjną jako terapię ratunkową.

Vatalanib (PTK787/ZK222584)

Drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej receptora VEGF jest pierwszym doustnym preparatem z tej grupy, który znalazł się w fazie badań klinicznych.

Badania oceniające skuteczność PTK787 w monoterapii wskazują na jego niewielką skuteczność. Ośmiu na 16 chorych uzyskało stabilizację choroby ze znaczącym zmniejszeniem wzmocnienia obrazu w NMR w badaniu prezentowanym przez Thomasa na ASCO 2001 [31].

Ta obserwacja stała się przyczyną zainicjowania badań, w których oceniany był PTK787 (vatalanib) w kombinacji z chemioterapią FOLFOX4 [32] lub FOLFIRI [33].

Przedmiotem badania III fazy CONFIRM-1 (*Colorectal Oral Novel Therapy for the Inhibition of Angiogenesis and Retarding Metastasis*) jest ocena skuteczności PTK787 (vatalanibu) w kombinacji z chemioterapią FOLFOX4 w pierwszym rzucie leczenia. Wstępne wyniki przedstawione przez Hechta na ASCO 2005 nie wykazały różnic w odsetku odpowiedzi ani w czasie do progresji pomiędzy obu ramionami [34].

Aktualnie prowadzone badanie III fazy CONFIRM-2 ocenia skuteczność PTK 787 (vatalanibu) w kombinacji z FOLFOX-4 w II rzucie leczenia u chorych po uprzedniej progresji na irinotekanie i 5Fu/LV.

Podsumowanie

Skojarzenie terapii celowanej z chemioterapią, w istotny sposób wpłynęło na wydłużenie życia u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Wybór chorych, którzy odnieśliby największą korzyść z tego leczenia wymaga jeszcze wielu badań. Jest również bardzo prawdopodobne, że dawka i schemat leczenia mogą zależeć od lokalizacji guza, tempa wzrostu i przebytego leczenia [35]. Są więc konieczne dalsze badania dla określenia optymalnej dawki i schematu leczenia.

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. A, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2003.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005.
<http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed March 8, 2005.
- Midgley R, Kerr D. Colorectal Cancer. Lancet 1999; 353: 391-9.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.
- Tabernero J, Macarulla T, Ramos FJ, Baselga J. Novel targeted therapies in the treatment of gastric and esophageal cancer. Ann Oncol 2005; 16: 1740-8.
- Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. J Clin Oncol 2000; 18: 904-14.
- 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.
- Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 3a (Abstr. 7, updated information presented at meeting).
- 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: 337-45.
- Ki Young Chung, Saltz LB. Antibody-based therapies for colorectal cancer. Oncologist 2005; 10: 701-9.
- Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005; 23: 1803-10.
- Hecht J, Patnaik A, Malik I, et al. ABX-EGF monotherapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): an updated analysis. Presented at the 2004 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, June 5-8, 2004.
- Hecht J, et al. Proceedings from Chemotherapy Symposium XXII New York, New York November 10-13, 2004.
- Vanhoefer U, Tewes M, Rojo F, et al. Phase I study of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004; 22: 175-84.
- Dorligshaw OKT, Jordan K. ZD 1839 (Iressa) – based treatment as last line therapy in patients with advanced colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 372.
- Oza ATC, Siu L. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 196.
- Cho CFG, Haksey J. A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 265.
- Rothenberg ML, Lafleur B, Washington MK, et al. Changes in epidermal growth factor receptor signaling in serum and tumor biopsies obtained from patients with progressive metastatic colorectal cancer treated with gefitinib (ZD1839): an Eastern Cooperative Oncology Group study. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22 (14S): A3000. Abstract.
- McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. Oncologist 2000; 5 (suppl 1): 3-10.
- Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. Cytokine Growth Factor Rev 1996; 7: 259-70.
- Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. J Cell Sci 1995; 108: 2369-79.
- Lee JC, Chow NH, Wang ST, Huang SM. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. Eur J Cancer 2000; 36: 748-53.
- Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. Oncology 1998; 55: 575-81.
- Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. Cancer Res 1995; 55: 3964-8.
- Warren RS, Yuan H, Matli MR, Gillett NA, Ferrara N. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. J Clin Invest 1995; 95: 1789-97.
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 60-5.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2335-42.
- Hochster HS, et al. 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium; 27-29.01.2005; Hollywood, Fl. Abstract 241.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the ECOG study E3200. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 27-29, 2005; Hollywood, Florida. Abstract 169A
- Saltz LB, Lenz H-J, Kindler H, et al. Interim report of randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 27-29, 2005; Hollywood, Florida. Abstract 169B.
- Thomas A, Morgan B, Drevs J, et al. Pharmacodynamic results using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of two phase I studies of the VEGF inhibitor PTK787/ZK 222584 in

- patients with liver metastases from colorectal cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 279. Abstract.
32. Steward WP, Thomas A, Morgan B, et al. Expanded phase I/II study of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK), a novel, oral angiogenesis inhibitor, in combination with FOLFOX-4 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2004; 22 (14S); 3556A. Abstract.
 33. Schleucher N, Trarbach T, Junker U, et al. Phase I/II study of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK), a novel, oral angiogenesis inhibitor in combination with FOLFIRI as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2004; 22 (14S): A3558. Abstract.
 34. Hecht JR, Trarbach T, Jaeger E, et al. A randomized, double-blind placebo controlled phase III study in patient with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first line chemotherapy with oxaliplatin/5fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (Confirm1) Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2005; 23 (16S); part II of II 3. Abstract.
 35. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. Oncologist 2005; 10: 250-61.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Beata Utracka-Hutka**
Klinika Onkologii Klinicznej
Centrum Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej
Oddział w Gliwicach
ul. Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
tel. +48 32 278 87 17
faks +48 32 278 87 16
e-mail: utracka@io.gliwice.pl