Współczesna Onkologia (2005) vol. 9; 7 (300–307)

Rak jelita grubego jest poważnym wyzwaniem dla współczesnej onkologii. Rocznie stwierdza się 875 tys. nowych przypadków tej choroby, a umiera 570 tys. osób. Populacja dotknięta rakiem jelita grubego to mieszkańcy wysoko uprzemysłowionych państw. Badania molekularne pozwoliły określić rolę wybranych genów odpowiedzialnych za powstawanie i progresję tego raka. Ogromna większość chorych to przypadki sporadyczne. Jednak obecnie znane są zespoły genetyczne związane z występowaniem raka jelita grubego. Leczenie tej trudnej jednostki chorobowej jest związane z chemioterapią adjuwantową oraz paliatywną. Od wielu lat podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu raka jelita grubego są 5-fluorouracyl i leukoworyna. Istnieje więc ogromna potrzeba poszukiwania nowych cytostatyków. Ostatnie lata wskazują na oksaliplatynę, która prawdopodobnie stanie się lekiem stosowanym w trybie adjuwantowym. Chemioterapia paliatywna obejmuje stosowanie 5-fluorouracylu i leukoworyny w różnych schematach dawkowania. Duże nadzieje wiąże się z nowymi lekami, które powstały dzięki podstawowym badaniom biomedycznym raka jelita grubego. Wielokierunkowe działanie biologiczne aktywowanego EGFR odgrywa ważną rolę w patofizjologii rozwoju tej choroby. W wyniku badań kliniczno-patologicznych ustalono, że ekspresja EGFR jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Zablokowanie funkcji tego receptora przez przeciwciało monoklonalne jest związane z zahamowaniem wielu funkcji biologicznych ważnych w progresji raka jelita grubego. Cetuximab jest monoklonalnym przeciwciałem blokującym EGFR stosowanym w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego u chorych po wyczerpaniu możliwości kontynuacji chemioterapii paliatywnej opartej na irinotekanie. Skuteczność cetuximabu razem z irinotekanem jest określona na ok. 19–23 proc. obiektywnych odpowiedzi, czas do progresji wynosi ok. 4 mies., a całkowity czas przeżycia wynosi ok. 8 mies. Obecnie cetuximab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej (także w Polsce) do stosowania razem z irinotekanem jako leczenie drugiego rzutu zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami odległymi po wyczerpaniu możliwości wcześniejszej chemioterapii.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, chemioterapia adjuwantowa.

# Rak jelita grubego – chemioterapia adjuwantowa i zaawansowanych postaci z zastosowaniem cetuximabu samego i w skojarzeniu z cytostatykami

*Colorectal cancer – adjuvant chemotherapy, and immunotherapy for advanced disease with cetuximab monotherapy, and cancer chemotherapeutic combination*

**Gabriel Wcisło, Cezary Szczylik, Katarzyna Szarlej-Wcisło, Jan Korniluk**

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

## Rak jelita grubego – epidemiologia, patologia, badania przesiewowe

Rak jelita grubego jest poważnym wyzwaniem dla onkologii XXI w., ponieważ najwięcej przypadków tej choroby jest rejestrowanych w krajach uprzemysłowionych. Najwięcej chorych to pacjenci w wieku ok. 70 lat. Rocznie na świecie odnotowuje się 875 tys. nowych przypadków zachorowań na raka jelita grubego, a śmiertelność globalna wynosi 570 tys. W 2004 r. w Stanach Zjednoczonych odnotowano 146 940 nowych przypadków raka jelita grubego. W tym samym okresie z powodu tej choroby zmarło 56 730 osób. Natomiast w Polsce w 2000 r. zarejestrowano 10 531 nowych przypadków raka jelita grubego, a zmarło 7 657 chorych. Rak ten stanowi 11 proc. rozpoznawanych nowotworów złośliwych [1].

W latach 1985–1996 obserwowano stałe zmniejszanie się liczby nowych zachorowań na rak jelita grubego. Ten trend nie został potwierdzony wśród populacji Murzynów amerykańskich. Zapadalność na raka jelita grubego wynosi 52,4/100 tys. mężczyzn oraz 37,2/100 tys. kobiet. Od 1985 r. obserwuje się stałe powolne zmniejszanie się liczby zgonów z powodu tego nowotworu. Jednak ok. 30 proc. chorych w chwili rozpoznania raka jelita grubego ma już przerzuty odległe [2].

Wzrost zapadalności na raka jelita grubego dotyczy osób, które migrują z rejonów o małym występowaniu tej choroby do krajów uprzemysłowionych – Europa i Stany Zjednoczone. Tę szczególną grupę stanowią mieszkańcy Dalekiego Wschodu. Badania kohortowe nie potwierdziły, że przyczyną zwiększenia zachorowalności były różnice w spożywaniu błonnika, jarzyn, witamin. Natomiast wykazano związek zachorowania na raka jelita grubego z ilością spożywanego czerwonego mięsa, zmniejszeniem ilości spożycia folianów oraz siedzącym trybem życia [3].

Rak jelita grubego jest chorobą, która może rozwijać się na podstawie już istniejących zmian patologicznych lub w wyniku predyspozycji genetycznych. Najczęściej populacje chorych na tę jednostkę chorobową tworzą ludzie ze sporadycznym rakiem jelita grubego. Predyspozycje genetyczne zachorowania na raka jelita grubego związane są z określonymi zmianami molekularnymi, które warunkują kilka zespołów klinicznych. Wśród tych zespołów należy wymienić: zespół rodzinnej gruczolakowatej polipowatości, zespół Gardnera, zespół Turcota, osłabioną polipowatość jelita grubego, wrodzony zespół

Colorectal cancer appears to be a real challenge for modern oncology. The global morbidity and mortality represent 875 K new cases and 570 K deaths per annum, respectively. A human population affected by colorectal cancer embrances residents of the West or others but with their style of life accepted. Molecular investigations have shown the particular genes to have an influence on the development and progression of colorectal cancer, and the huge part of the cases are sporadic. However, genetic syndromes have been known in which colorectal cancer is a well-defined part. Colorectal cancer therapy is divided into two main parts, i. e. adjuvant chemotherapy and its palliative counterpart. For ages, the treatment of colorectal cancer has been based upon 5-fluorouracil and leucovorin. Therefore, there is a great need for new drugs to be used effectively in fighting the malignancy. Oxaliplatin will be offered as a new promising drug used in the adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Palliative chemotherapy is fulfilled by usage of 5-fluorouracil and leucovorin in various regimens. New drugs in the therapy for advanced metastatic colorectal cancer will come from the basic research on the disease. Activated EGFR plays a pivotal role in the development and progression of colorectal cancer, and evidence has accumulated that the molecule is considered a negative prognostic factor. Blocking monoclonal antibodies offer a new entity to treat advanced disease in order to hamper its progression. Cetuximab is exactly this EGFR blocking monoclonal antibody used in patients after completed palliative chemotherapy becomes irinotecan-resistant. The combination of irinotecan and cetuximab has offered approximately 19-23% overall response rate, and time to progression has been noted as 4 months, and overall survival has been presented over 8 months. Cetuximab is approved in the European Union (in Poland as well) for the treatment of advanced metastatic colorectal cancer together with irinotecan as the second-line palliative therapy in patients whose colorectal cancer progressed at the time of irinotecan infusions.

**Key words:** colorectal cancer, adjuvant chemotherapy.

raka jelita grubego bez polipowatości, zespół Peutz-Jeghersa, zespół Cowdena, zespół młodzieńczej polipowatości [4].

Pod względem histopatologicznym rak jelita grubego to głównie rak gruczołowy (*adenocarcinoma*), rozpoznawany w 98 proc. przypadków. Lokalizacja guzów rakowych w obrębie jelita grubego wskazuje na prawą połowę okrężnicy, szczególnie u osób starszych, co stanowi 25 proc. wszystkich przypadków. Kolejne 25 proc. raków jelita grubego jest zlokalizowanych we wstępnicy oraz esicy. W 97 proc. przypadków rak jelita grubego ma charakter sporadyczny. Makroskopowo guzy rakowe prawej połowy okrężnicy rosną wzdłuż ściany jelita grubego i mają charakter polipowaty. Natomiast guzy lewej połowy okrężnicy rosną pierścieniowato, prowadząc do zwężania się światła jelita. Często na powierzchni takiego guza występuje owrzodzenie. W przeciwieństwie do patologii makroskopowej w badaniu mikroskopowym nie stwierdza się różnic w obrazie. W zależności od stopnia złośliwości (G – *grading*) komórki nowotworowe układają się w kolumny (G1, G2) lub są porozrzucane w przypadku raka anaplastycznego (G3). Wiele guzów produkuje mucunę, która jest wydzielana do światła jelita, pogarszając prognozę dotyczącą przebiegu raka jelita grubego. U ok. 10 proc. raków gruczołowych stwierdza się ogniska neuroendokrynne [5–7].

W badaniu przesiewowym przeprowadza się jeden lub kilka testów diagnostycznych, których celem jest znalezienie ukrytego raka. W wyniku rozpoznania nowotworu w stadium przedklinicznym można wcześniej zastosować odpowiednie leczenie, które doprowadzi do zmniejszenia umieralności z powodu określonego raka. Badania przesiewowe warto zorganizować w przypadku, gdy dotyczą często występującego nowotworu, powodującego wysoką zachorowalność i śmiertelność. Bardzo ważne jest także określenie odpowiedniego testu diagnostycznego. Ten test powinien charakteryzować się wysoką czułością i dużą swoistością. Powinien być tani, bezpieczny, prosty w wykonaniu i możliwy do zastosowania na dużą skalę, aby w efekcie doprowadził do obniżenia umieralności z powodu diagnozowanego nowotworu. Niestety, przeprowadzanie badań przesiewowych związane jest także z błędami oraz kosztami. Błędy badania przesiewowego obejmują: błąd selekcji, zmianę czasu wykrycia choroby, zmienność trwania choroby oraz przediagnozowanie. Błąd selekcji polega na tym, że do badania przesiewowego zgłaszają się tylko osoby dbające o swoje zdrowie. Zmiana czasu wykrycia choroby to tylko rozpoznanie choroby nowotworowej we wcześniejszym stadium, ale bez wpływu na całkowity czas przeżycia. Zmienność trwania choroby to błąd związany z tendencją do wykonywania badań przesiewowych w przypadku chorób nowotworowych o wolniejszym przebiegu. Natomiast przediagnozowanie polega na wykrywaniu nowotworów, które nie przechodzą w fazę agresywną [8].

W przypadku raka jelita grubego nadal 50 proc. chorych nie da się wyleczyć. Badania przesiewowe chorych na ten nowotwór złośliwy powinny dotyczyć osób z wysokim ryzykiem zachorowania na tę chorobę. Do tej grupy należą chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, obecność polipów, w tym polipowatość rodzinną oraz wykazujący obciążenia rodzinne dotyczące szczególnie krewnych pierwszego stopnia. Wiek osób poddanych badaniu przesiewowemu powinien wynosić powyżej 50 lat, a samo badanie powinno obejmować coroczne badanie przez odbytnicę, badanie na krew utajoną łącznie z fibrosigmoidoskopią co 3–5 lat. Badanie przesiewowe dotyczące poszukiwania raka jelita grubego jest wykonywane u ok. 30 proc. osób zakwalifikowanych do tej procedury. Dla porównania, w przypadku poszukiwania raka piersi 71 proc. kobiet powyżej 40. roku życia ma wykonywaną mammografię, w przypadku badania cytologicznego Papanicoleau w kierunku raka szyjki macicy – 80 proc. Testy diagnostyczne stosowane w badaniu przesiewowym w kierunku raka jelita grubego obejmują: trzypróbkowy test na krew utajoną w stolcu, sigmoidoskopię oraz kolonoskopię, a czasem barytowy wlew doodbytniczy.

Trzypróbkowy test na krew utajoną w stolcu opiera się na:
1) badaniu chemicznym polegającym na pojawianiu się niebieskiego zabarwienia gwajakolu pod wpływem hemu w reakcji z nadtlenkiem wodoru (*Hemoccult*);
2) immunologicznym wykryciu obecności ludzkiej hemoglobiny z zastosowaniem przeciwciał (*HemeSelect*). W badaniach kontrolowanych pobierano 3 próbki stolca do badania, dlatego taka procedura jest polecana. Ten test pozwala na redukcję ryzyka śmierci z powodu raka jelita grubego o 15–33 proc. Czułość takiego testu wynosi 40 proc., a swoistość 96–98 proc. Koszt wykonania tego badania wynosi 5 dolarów amerykańskich. Nowa wersja testu obejmuje badania genetyczne polegające na ocenie mutacji genu *K-ras*, genu *APC*, genu *p53* oraz ocenie ekspresji markera mikrosatelitarnej niestabilności BAT26. W przeprowadzonym badaniu autorzy wykryli raka jelita grubego w 51,6 proc. za pomocą badań molekularnych oraz 12,9 proc. po zastosowaniu testu *Hemoccult* [9].

Sigmoidoskopia to badanie wziernikowe, którego przydatność w badaniach klinicznych kontrolowanych nie została potwierdzona. Dla wybranych chorych o lewostronnej lokalizacji guza jelita grubego redukcja śmiertelności z powodu tej choroby wynosi ok. 59 proc. Czułość tego badania wynosi 90 proc. a swoistość 99 proc. Koszt wykonania badania sigmoidoskopowego wynosi 99 dolarów amerykańskich.

Kolonoskopia, podobnie jak poprzednie badanie wziernikowe, nie została potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych. Redukcja ryzyka zgonu u chorych skarżących się na dolegliwości związane z objawami klinicznymi w przebiegu raka jelita grubego wynosi ok. 59 proc. Czułość tego badania jest określana powyżej 90 proc., a swoistość wynosi 99 proc. To badanie jest najdroższe i kosztuje ok. 380 dolarów amerykańskich [10].

## Rak jelita grubego – leczenie chemiczne adjuwantowe

Leczenie chemiczne to podawanie leków przeciwnowotworowych, których celem jest likwidacja komórek nowotworowych. Takie leczenie jest jednak obarczone toksycznością, wynikającą z ogólnoustrojowego działania cytostatyków. Leki przeciwnowotworowe mogą być zastosowane u chorych na nowotwory złośliwe w różnych konfiguracjach. W leczeniu nowotworów złośliwych podstawowym sposobem postępowania jest usunięcie guza w całości, najlepiej podczas doszczętnego zabiegu chirurgicznego (tzw. operacja R0) z histopatologicznym potwierdzeniem usunięcia całej zmiany chorobowej. Jeżeli po makroskopowym usunięciu guza w całości patolog stwierdza brak marginesu operacyjnego, czyli pozostały komórki nowotworowe w organizmie chorego, to takie leczenie operacyjne jest określone jako R1. Natomiast zabieg operacyjny w przypadku braku możliwości usunięcia guza nowotworowego stwierdzonego makroskopowo przez chirurga jest określany jako R2.

Po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym lub radioterapii, której celem jest także całkowite zniszczenie guza nowotworowego, można zastosować chemioterapię adjuwantową, czyli uzupełniającą. Celem takiego leczenia jest poprawa wyników leczenia określonej jednostki chorobowej. Skuteczność tego leczenia jest mierzona odsetkiem chorych bez nawrotu choroby zasadniczej w określonym punkcie czasowym zależnym od agresywności choroby nowotworowej oraz określeniem całkowitego czasu przeżycia pacjentów po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii, a także po zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej.

Jeżeli chemioterapia została zastosowana w celu zmniejszenia guza i następnie jego usunięcia w całości, to takie leczenie jest określane mianem chemioterapii neoadjuwantowej lub indukującej remisję. Leczenie chorych na zaawansowaną postać raka z odległymi przerzutami jest natomiast nazywane chemioterapią paliatywną.

Leczenie raka jelita grubego obejmuje postępowanie operacyjne, chemioterapię adjuwantową oraz chemioterapię paliatywną. Obecnie do walki z rakiem jelita grubego zostały zarejestrowane przez FDA (*Food and Drug Administration*) następujące leki stosowane do leczenia różnych postaci raka jelita grubego: fluorouracyl, kapecytabina, irinotekan, oksaliplatyna, cetuximab, bewacizumab. Dodatkowo są zarejestrowane zestawy leków: IFL (irinoitekan, bolus fluorouracyl + leukoworyna – leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami odległymi); FOLFIRI (irinotekan, fluorouracyl we wlewie + leukoworyna – leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami odległymi); FOLFOX (oksaliplatyna, fluorouracyl we wlewie + leukoworyna – leczenie pierwszej lub drugiej linii zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami odległymi); fluorouracyl + bewacizumab – pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami odległymi; cetuximab + irinotekan – leczenie drugiego rzutu zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami odległymi po wykryciu obecności receptora dla EGF (naskórkowego czynnika wzrostu).

Najpowszechniej stosowanym lekiem w leczeniu adjuwantowym raka jelita grubego jest fluorouracyl. Fluorouracyl jest podawany razem z leukoworyną, która stabilizuje wiązanie się fluorouracylu z syntazą tymidylanową, co ułatwia hamowanie syntezy DNA. Fluorouracyl od wielu lat jest używany do leczenia adjuwantowego chorych na raka jelita grubego w stopniu II (T3 lub T4 bez zajęcia węzłów chłonnych) i III (każde T z zajęciem węzłów chłonnych). Badania kliniczne z randomizacją u chorych na raka jelita grubego po leczeniu operacyjnym w stopniu III wykazały skuteczność takiego postępowania [11].

Analiza chorych na raka jelita grubego w stopniu III wykazała takie korzyści, jak zwiększenie odsetka chorych, u których nie stwierdza się nawrotu choroby, z 42 proc. (bez leczenia adjuwantowego) do 58 proc. (po zastosowanym leczeniu chemicznym w trybie adjuwantowym). Dodatkowo zwiększył się odsetek całkowitego przeżycia 5 lat z 51 proc. (bez leczenia adjuwantowego) do 64 proc. (po leczeniu opartym na fluorouracylu). Wyniki do analizy uzyskano z 7 badań klinicznych, a cała analizowana populacja obejmowała 3 302 chorych. Korzyść z leczenia adjuwantowego była obserwowana u chorych młodszych i starszych (po 65. roku życia) [11–13].

Leczenie adjuwantowe chorych na raka jelita grubego w stopniu II jest bardziej skomplikowane, ponieważ brak jest badania klinicznego kontrolowanego, które wykazałoby korzyść z leczenia chemioterapią adjuwantową. Analiza puli chorych w doniesieniu Gill i wsp. wykazała natomiast prawdopodobieństwo 80 proc. przeżycia całkowitego 5 lat niezależnie od tego, czy chorzy byli leczeni chemioterapią adjuwantową, czy też nie [12]. Retrospektywna analiza chorych na raka jelita grubego w stopniu II sugeruje istnienie niekorzystnych czynników prognostycznych co do nawrotu choroby zasadniczej. Do tych czynników zalicza się: przyleganie guza nowotworowego do sąsiednich narządów, perforację jelita grubego oraz niedrożność. Według danych pochodzących od ubezpieczalni w USA ok. 30 proc. chorych na raka jelita grubego w II stopniu, powyżej 65. roku życia, otrzymuje chemioterapię adjuwantową z powodu niekorzystnych czynników prognostycznych [11].

Wstępne wyniki oceniające skuteczność kapecytabiny, zastosowanej w trybie adjuwantowym, w porównaniu z fluorouracylem są bardzo zachęcające i prawdopodobnie ten doustny lek będzie zastępował klasyczną chemioterapię opartą na fluorouracylu. Analiza statystyczna, przeprowadzona na grupie 1 987 chorych na raka jelita grubego w stopniu III, randomizowanych do leczenia kapecytabiną lub fluorouracylem razem z leukoworyną, wskazuje na korzyść ze stosowania kapecytabiny w porównaniu z klasycznym leczeniem opartym na fluorouracylu. Analiza regresji Coxa wykazała korzystne trendy dla kapecytabiny w porównaniu z fluorouracylem w takich parametrach, jak: czas do nawrotu raka jelita grubego, czas całkowitego przeżycia, toksyczność. Takie korzyści kliniczne zostały także potwierdzone u chorych starszych, w wieku 70 lat [14].

Akceptacja leczenia zaawansowanego raka jelita grubego za pomocą nowych leków, jak: irinotekan i oksaliplatyna, spowodowała przeprowadzenie badań klinicznych u chorych leczonych w trybie adjuwantowym z powodu tej trudnej jednostki chorobowej. Leczenie irinotekanem razem z fluorouracylem i leukoworyną zastosowano u 1 264 chorych w porównaniu ze standardowym leczeniem tylko fluorouracylem/leukoworyną. Po średnim okresie obserwacji 2,6 roku nie wykazano korzyści ze stosowania skojarzonego leczenia IFL w porównaniu do standardu – w zakresie czasu wolnego od nawrotu raka jelita grubego, całkowitego czasu przeżycia. Autorzy tego badania odnotowali większy odsetek biegunek oraz mielosupresji w ramieniu badanym z użyciem irinotekanu [15].

W badaniu europejskim, które przeprowadzono na grupie 2 200 chorych na raka jelita grubego w stopniu II i III, autorzy stwierdzili korzyści kliniczne dla chorych poddanych leczeniu schematem FOLFOX. Po 4 latach obserwacji 76 proc. pacjentów po leczeniu FOLFOX pozostało bez nawrotu choroby w porównaniu z grupą kontrolną (FL), gdzie takich chorych było 69 proc. Ta różnica była wyraźniej widoczna u chorych z III stopniem zaawansowania (odpowiednio odsetek bez nawrotu wynosił 70 proc. – po leczeniu FOLFOX w stosunku do 61 proc. po leczeniu FL). Ta różnica nie była widoczna u chorych z II stopniem zaawansowania raka jelita grubego i odpowiednio wynosiła 85 proc. po leczeniu FOLFOX i 81 proc. po leczeniu standardowym. Jednak chorzy, którzy byli poddani chemioterapii schematem FOLFOX, doświadczyli neuropatii po oksaliplatynie w 92 proc. przypadków, w tym 12 proc. w stopniu 3. Ta toksyczność była odwracalna i po 18 mies. od zakończenia leczenia u 76 proc. badanych chorych nie było objawów neuropatii [16].

## Rak jelita grubego – leczenie choroby zaawansowanej

Rak jelita grubego jest chorobą o agresywnym przebiegu. 30 proc. chorych z nowo rozpoznanym rakiem jelita grubego ma już odległe przerzuty, które poważnie pogarszają rokowanie co do długiego przeżycia. Przerzuty lokalizują się głównie w wątrobie oraz płucach. Wątroba jest miejscem zasiedlanym przez komórki nowotworowe u ok. 50 proc. chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami odległymi, co potwierdzają badania sekcyjne. Przed wprowadzeniem aktywnych leków przeciw rakowi jelita grubego średni czas przeżycia u chorych z przerzutami odległymi wynosił ok. 6 mies. [17]. Wprowadzenie fluoropirymidyn pozwoliło wydłużyć czas całkowitego przeżycia do 10–12 mies. [18]. Natomiast skojarzone leczenie fluoropirymidyną razem z irinotekanem lub oksaliplatyną wydłużyło czas przeżycia do 14–16 mies. [19, 20]. Współczesne próby leczenia skojarzonego w postaci sekwencyjnego stosowania fluoropirymidyn, irinotekanu lub oksaliplatyny pozwalają wydłużyć całkowity czas przeżycia do ok. 20 mies.

Nowym kierunkiem w walce z rakiem jelita grubego jest terapia celowana wobec określonej biologicznie aktywnej substancji, która odgrywa bardzo ważną rolę w rozwoju i progresji raka jelita grubego. W 2004 r. zostały zarejestrowane 2 preparaty do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z odległymi przerzutami. Podobny wynik leczenia, jak po zastosowaniu fluoropirymidyn, irinotekanu lub oksaliplatyny, jest uzyskiwany po leczeniu skojarzonym lekami chemicznymi i immunoterapią z zastosowaniem cetuximabu i bewacizumabu [21, 22].

Bewacizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko VEGF (*vascular endothelial growth factor* – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń krwionośnych). VEGF jest najsilniejszym czynnikiem stymulującym powstawanie naczyń krwionośnych podczas embriogenezy oraz powstawania guzów nowotworowych. Angiogeneza to powstawanie nowych naczyń krwionośnych. Przełączenie guza nowotworowego na fenotyp produkujący czynniki stymulujące powstawanie naczyń krwionośnych odbywa się w momencie, gdy objętość powstającego guza wynosi 1–2 $mm^3$. Nowa siatka naczyniowa pozwala na wymianę metaboliczną guza i środowiska. Z drugiej strony powstała siatka naczyń krwionośnych pozwala na przemieszczanie się komórek nowotworowych do odległych części organizmu, tworząc przerzuty [22].

Irinotekan jest pochodną naturalnego alkaloidu kamptotecyny. Mechanizm działania tego leku polega na łączeniu się z topoizomerazą I. Ten enzym jest odpowiedzialny

za rozwijanie helisy DNA przed replikacją i transkrypcją. Zablokowanie topoizomerazy I prowadzi do trwałych i stabilnych pęknięć pojedynczej nici DNA, która już nie jest naprawiana. Po podaniu irinotekanu w wyniku hydrolizy pojawia się aktywny metabolit SN-38, który jest właściwą substancją blokującą topoizomerazę I.

Oksaliplatyna jest pochodną trzeciej generacji platyny. Podstawowy mechanizm działania związany jest z powstawaniem adduktów oksalipatyny, które indukują apoptozę, czyli genetycznie programowaną śmierć komórki. W badaniach przedklinicznych i we wczesnych badaniach klinicznych wykazano synergistyczny efekt działania oksaliplatyny i fluorouracylu. Oksaliplatyna nasila blokujące działanie fluorouracylu wobec syntazy tymidylanowej. Toksyczność tej nowej pochodnej platyny jest trochę inna niż cisplatyny i karboplatyny. Nefrotoksyczność oraz działanie ototoksyczne jest znacznie słabiej wyrażone po zastosowaniu oksaliplatyny. Natomiast neurotoksyczność obwodowa występuje prawie u 90 proc. chorych poddanych leczeniu tym lekiem. Zmiany te są odwracalne u 70 proc. chorych.

Tab. 1. zawiera informacje dotyczące najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem irinotekanu i oksaliplatyny. Leki te są obecnie stosowane w schematach skojarzonego leczenia u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z odległymi przerzutami [21, 23, 24].

## Biologia naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) i jego receptora (EGFR)

Wielokomórkowe organizmy dysponują złożonymi mechanizmami, które są odpowiedzialne za integrację komórkową. Regulacja funkcji komórek odbywa się za pomocą czynników chemicznych, zwanych także czynnikami wzrostu, cytokinami lub hormonami. Te same substancje odgrywają istotną rolę w patofizjologii powstawania oraz progresji guza nowotworowego. Dwie takie substancje, odkryte jako pierwsze, to czynnik wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF) oraz naskórkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF) [25].

EGF jest polipeptydem wyizolowanym po raz pierwszy w 1962 r. przez Stanleya Cohena ze ślinianek podżuchwowych dorosłych myszy szczepu Swiss Webster. Ten polipeptyd odgrywa bardzo ważną rolę w fizjologii różnych rodzajów komórek poprzez stymulowanie proliferacji komórkowej, keratynizację naskórka w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*. EGF jest także odpowiedzialny za regulację wielu procesów biochemicznych, jak: stymulacja syntezy białek i RNA, formowanie rybosomów aktywnych w procesie syntezy białek w systemach bezkomórkowych, aktywacja dekarboksylazy ornitynowej [26, 27]. EGF występuje w dwóch formach: niskocząsteczkowej i wysokocząsteczkowej. Pierwsza z nich to sam polipeptyd o masie cząsteczkowej 6 400 daltonów, który razem z białkiem wiążącym ma masę 74 tys. daltonów [28].

W 1980 r. zespół pod kierownictwem Cohena odkrył receptor dla EGF. W swoim modelu badawczym linii komórkowej raka epidermoidalnego A-431 ci sami badacze wyizolowali receptor dla EGF (EGFR) o masie cząsteczkowej od 150 tys. do 170 tys. daltonów. W błonach komórkowych tej linii nowotworowej stwierdzono 2 do 3 x $10^6$ receptorów/komórkę. Dodatkowo odkryto kompleks białkowy o aktywności kinazowej [29, 30]. EGFR zbudowany jest z 3 części strukturalnych: domeny zewnątrzkomórkowej (wiąże ligand EGF lub TGF-alfa – czynnik wzrostu nowotworów), domeny przezbłonowej oraz wewnątrzkomórkowej domeny o aktywności kinazy tyrozynowej. Badania porównawcze wskazują na podobieństwo strukturalne EGFR (inaczej HER-1 lub erbB1) z innymi członkami tej rodziny, jak: HER2 (erbB2), HER3

**Tabela 1.** Irinotekan i oksaliplatyna jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka jelita grubego
***Table 1.*** *Irinotecan and oxalliplatin as the front-line therapy for advanced colorectal cancer*

| Badanie kliniczne i schemat chemioterapii | Liczba pacjentów | Odsetek obiektywnych odpowiedzi (proc.) | Wartość P | Średni czas do progresji (mies.) | Wartość P | Średni czas całkowitego przeżycia (mies.) | Wartość P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Goldberg [21] | | | | | | | |
| IFL | 264 | 31 | | 7,0 | | 15,0 | |
| FOLFOX | 267 | 45 | <0,001 | 9,3 | 0,002 | 19,5 | <0,001 |
| IROX | 264 | 35 | 0,3 | 6,5 | 0,5 | 17,4 | 0,04 |
| Tournigand [23] | | | | | | | |
| FOLFIRI | 109 | 56 | | 8,5 | | 21,5 | |
| FOLFOX | 111 | 54 | NS | 8,0 | 0,3 | 20,6 | 0,99 |
| Grothey [24] | | | | | | | |
| CAPIRI | 79 | 43 | | 7,9 | | >16 | |
| CAPOX | 82 | 51 | 0,3 | 7,9 | 0,3 | >16 | NS |

*IFL – irinotekan, fluorouracyl, leukoworyna; FOLFOX – fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna; IROX – irinotekan, oksaliplatyna; FOLFIRI – fluorouracyl, leukoworyna, irinotekan; CAPIRI – irinotekan, kapecytabina; CAPOX – oksaliplatyna, kapecytabina*

(erbB3), HER4 (erbB4). Po przyłączeniu się ligandu do domeny zewnątrzkomórkowej dochodzi do dimeryzacji monomeru EGFR z drugą cząsteczką tego receptora lub z innym monomerem z rodziny HER. To zjawisko prowadzi do aktywacji domeny wewnątrzkomórkowej o aktywności kinazy tyrozynowej, a następnie do fosforylacji kilku białek odpowiedzialnych za szereg zjawisk biologicznych. Główne szlaki sygnałowe funkcjonalnie połączone z EGFR, to ras-raf aktywowany mitogenem (*ras-raf mitogen-activated protein kinase*), aktywacja kinazy fosfatydyloinozytolowej-3 (PI3K – *phosphatidyloinositol 3-kinase*). Natomiast przez aktywację kinazy Akt może dojść do uruchomienia sygnałów antyapoptotycznych (przez rodzinę bcl-2) lub aktywujących apoptozę (przez szlak kaspaz) [31].

Genetyczne badania za pomocą techniki *knock-out* pozwoliły określić rolę EGFR w biologii całego organizmu myszy. W przypadku całkowitego wyłączenia pary genu EGFR płody mysie ginęły wewnątrzmacicznie do 12. dnia od chwili zapłodnienia. Przyczyną śmierci była wadliwa warstwa spongiotrofoblastu. Natomiast po wyłączeniu jednego z pary genów kodujących EGFR dochodziło do uogólnionej hipoplazji, mniejszej masy urodzeniowej płodów mysich, nieprawidłowości w budowie naskórka oraz rozwoju niedojrzałych płuc. Te wyniki badań doświadczalnych wskazują na EGFR jako ważny czynnik biorący udział w regulacji proliferacji komórek nabłonkowych i ich różnicowania [32, 33].

Wielokierunkowe działanie biologiczne aktywowanego EGFR odgrywa ważną rolę w patofizjologii rozwoju chorób nowotworowych. W wyniku badań kliniczno-patologicznych ustalono, że ekspresja EGFR jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Ekspresja tego receptora jest stwierdzana w różnym stopniu w przebiegu wielu guzów litych. Herbs i wsp. [34] przedstawili odsetek ekspresji EGFR w różnych rakach ludzkich, a wyniki tych badań przedstawia tab. 2. Jednak nowsze badania patologiczne nie są już tak jednoznaczne co do korelacji pomiędzy nadekspresją EGFR a całkowitym przeżyciem chorych na raka.

W swoim badaniu Spano i wsp. [35] wskazują na nadekspresję EGFR jako czynnik, który wybitnie koreluje ze stopniem T3 raka jelita grubego i nie ma znaczenia w prognozowaniu czasu całkowitego przeżycia. W innym włoskim badaniu [36] wykazano różnorodność w ekspresji EGFR w guzie pierwotnym jelita grubego oraz w przerzutach odległych. Stwierdzono także ekspresję EGFR u 53 proc. chorych na przerzutowego raka jelita grubego. 41 proc. chorych z pozytywnym guzem pierwotnym miało negatywne przerzuty w zakresie ekspresji EGFR. Natomiast 12,5 proc. chorych z negatywnym pierwotnym guzem jelita grubego miało pozytywne ogniska przerzutowe pod względem EGFR. Chociaż badanie przeprowadzono w grupie 51 chorych, to jednak zwraca ono uwagę na różnorodność ekspresji EGFR w przebiegu raka jelita grubego, co wydaje się komplikować podjęcie decyzji dotyczącej rozpoczęcia leczenia celowanego za pomocą cetuximabu. Ekspresja EGFR jest rutynowo oceniana z wykorzystaniem przeciwciał skierowanych przeciw temu białku. Natomiast dokładniejsze badania z wykorzystaniem FISH (fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*) wskazują na korelację pomiędzy nadekspresją (zwiększeniem liczby kopii genu kodującego EGFR) a skutecznością celowanego leczenia przeciwciałem monoklonalnym cetuximab [37].

## Cetuximab – przeciwciało monoklonalne w leczeniu zaawansowanego przerzutowego raka jelita grubego

W 1983 r. Mendelsohn i wsp. [38] stwierdzili obecność przeciwciał monoklonalnych blokujących EGFR (C225). Zablokowanie tego receptora prowadzi do zahamowania funkcji domeny o aktywności kinazy tyrozynowej [39]. Blokowanie EGFR prowadzi do poważnych następstw biologicznych, co jest istotne w walce z rakiem jelita grubego, ponieważ dochodzi do:

1) zatrzymania cyklu komórkowego (w wyniku akumulacji inhibitora cyklu komórkowego p27KIP1),
2) nasilenia apoptozy (w wyniku indukcji białka BAX i aktywacji kaspazy 3, 8, 9),
3) zahamowania angiogenezy,
4) zahamowania procesu inwazji nowotworowej i powstawania przerzutów odległych (poprzez zmniejszenie aktywności metaloproteinaz),
5) skojarzone działanie przeciwciała blokującego funkcje EGFR (obecnie dostępny preparat leczniczy cetuximab) z cytostatykami nasila działanie tych ostatnich [40].

Cetuximab jest chimerycznym, monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1 skierowanym przeciwko domenie zewnątrzkomórkowej EGFR. To przeciwciało jest zbudowane z 4 łańcuchów polipeptydowych (2 łańcuchy ciężkie składające się z 449 aminokwasów i 2 łańcuchy lekkie – z 214 aminokwasów). Masa cząsteczkowa cetuximabu wynosi ok. 154 tys. daltonów. Od 2004 r. cetuximab (Erbitux) jest zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego razem z irinotekanem w USA, Unii Europejskiej, Szwajcarii, Japonii, Australii, Kanadzie, Argentynie i Chile. Lek ten jest podawany w formie dawki nasycającej – 400 mg/m$^2$, a następnie 250 mg/m$^2$ co tydzień. Czas eliminacji cetuximabu jest długi i wynosi od 70 do 100 godz. Czas wlewu nasycającego powinien wynosić 2 godz., a następnie godzinę, jeżeli lek jest podawany w dawce 250 mg/m$^2$. Toksyczność cetuxima-

**Tabela 2.** Nadekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w różnych rakach ludzkich
***Table 2.*** *Overexpression of EGFR in various human cancers*

| Rodzaj nowotworu | Odsetek ekspresji EGFR w proc. |
|---|---|
| rak jelita grubego | 25–77 |
| nowotwory głowy i szyi | 80–100 |
| rak piersi | 14–91 |
| rak trzustki | 30–50 |
| rak niedrobnokomórkowy płuca | 40–80 |
| rak jajnika | 35–70 |
| rak nerki | 50–90 |
| rak pęcherza moczowego | 31–48 |
| glejaki | 40–63 |

**Tabela 3.** Celowana immunoterapia z zastosowaniem cetuximabu zaawansowanego raka jelita grubego
***Table 3.*** *Targeted immunotherapy with cetuximab of advanced colorectal cancer*

| Badanie i schemat leczenia | Rodzaj badania klinicznego | Liczba pacjentów | Odsetek odpowiedzi (proc.) | Średni czas do progresji (mies.) | Średni czas całkowitego przeżycia (mies.) |
|---|---|---|---|---|---|
| Saltz [42]<br>CETIRI | Faza II | 121 | 19 | NR | NR |
| Saltz [43]<br>CET tylko | Faza II | 57 | 10,5 (35 stabilizacji) | 1,4 | 6,4 |
| Cunningham [44] | Randomizowana faza II | | | | |
| CET tylko | | 111 | 11 | 1,5 | 6,9 |
| CETIRI | | 218 | 23 | 4,1 | 8,6 |

*CET – cetuximab; CETIRI – cetuximab + irinotekan; FU – fluorouracyl; Lv – leukoworyna*

bu obejmuje reakcje skórne o charakterze zmian trądzikopodobnych (głównie na twarzy, górnej części klatki piersiowej, paronychia), a także ogólne objawy uboczne, jak: osłabienie, senność i reakcje alergiczne. Intensywność reakcji skórnej wykazuje korelację ze skutecznością leczenia za pomocą cetuximabu [41].

Badania kliniczne z zastosowaniem cetuximabu w monoterapii pokazują jego skuteczność na ok. 10–11 proc. odpowiedzi obiektywnych u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, u których stwierdzono oporność wobec wcześniej stosowanych cytostatyków (szczególnie irinotekanu). Czas do progresji po takim leczeniu wynosi ok. 1,4–1,5 mies., a całkowity czas przeżycia ok. 6,4–6,9 mies. Natomiast leczenie skojarzone z zastosowaniem cetuximabu razem z irinotekanem pozwala uzyskać ok. 19–23 proc. obiektywnych odpowiedzi, czas do progresji raka jelita grubego z odległymi przerzutami wynosi ok. 4 mies., a całkowity czas przeżycia ok. 8 mies. W tab. 3. przedstawiono wyniki leczenia cetuximabem w monoterapii i skojarzeniu z irinotekanem w przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego u chorych po leczeniu chemicznym z zastosowaniem irinotekanu [42–44].

Do końca nie wiadomo, jaka jest rola ekspresji EGFR w mechanizmie działania cetuximabu, ponieważ pojawiła się pierwsza publikacja pokazująca, że lek ten działa również wobec komórek raka jelita grubego, w których nie stwierdzono ekspresji EGFR. Analiza tylko u 16 chorych opornych wobec irinotekanu, bez ekspresji EGFR została przeprowadzona retrospektywnie. Odsetek odpowiedzi w ocenianej grupie chorych po leczeniu cetuximabem i irinotekanem wynosił 25 proc. [45].

## Podsumowanie

Nowe leki, które pojawiają się na rynku, to substancje, które powstały w wyniku wieloletnich prac badawczych. W związku z tym na pewno są i będą to drogie preparaty. Koszty wytworzenia nowego leku, tj. od fazy pierwszych badań przedklinicznych, poprzez wczesną fazę badań klinicznych, do wprowadzenia leku na rynek farmaceutyczny, to ok. 800 mln euro. Dlatego koszt lekarstwa podawanego chorym jest wysoki. Przykładem niech będzie miesięczne leczenie fluorouracylem i leukoworyną, dawkowanymi wg schematu Mayo Clinic, które kosztuje 63 dolary amerykańskie. Natomiast leczenie tymi samymi lekami dawkowanymi co 2 tyg. w postaci wlewów trwających 48 godz. to koszt 263 dolarów amerykańskich. Terapia oparta na irinotekanie oraz oksaliplatynie to koszt miesięczny od 9 do 10 tys. dolarów amerykańskich. Najnowsze schematy leczenia oparte na irinotekanie oraz cetuximabie lub bewacizumabie to miesięczny koszt od 21 do 30 tys. dolarów amerykańskich [46]. W związku z sytuacją ekonomiczną w naszym kraju koszt leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce wynosi ok. 20 tys. zł.

Nie jesteśmy w stanie zahamować tego zjawiska i nadal będziemy płacić wysoką cenę za postęp, jaki oferuje współczesna nauka i technologia.

### Piśmiennictwo


1. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 824-42.
2. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999; 353: 391-9.
3. Zatoński WA, Didkowska J. Epidemiologia nowotworów złośliwych. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M (red.). Borgis, Warszawa 2001; str. 40.
4. Korniluk J, Wojtuń S, Wcisło G. Wczesne rozpoznawanie raka jelita grubego. Pol Merk Lek 2004; 17 (supl. 1): 50-4.
5. Cooper HS, Slemmer JR. Surgical pathology of carcinoma of the colon and rectum. Semin Oncol 1991; 18: 367-80.
6. Mitmaker B, Begin LR, Gordon PH. Nuclear shape as a prognostic discriminant in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1991; 34: 249-59.
7. Minsky BD. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1990; 33: 714-19.
8. Sloan DA. Badania przesiewowe (skrining) i wczesne wykrywanie. W: Podręcznik onkologii klinicznej. Pollock RW (red.). Wyd. Przegląd Lekarski, Kraków 2001; str. 177-91.
9. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med 2004; 351: 2704-14.
10. Ransohoff DF, Sandler RS. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 2002; 346: 40-4.
11. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005; 352: 476-87.

12. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22: 1797-806.
13. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3408-19.
14. Cassidy J, Scheithauser W, McKendrick J, et al. Capecitabine vs bolus 5-Fluorouracil/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. Proc ASCO 2004; 22: 3509a.
15. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). J Clin Oncol 2004; 22: 3500a.
16. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatmrent for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343-51.
17. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. BMJ 1993; 306: 752-5.
18. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer: Colorectal Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001545.
19. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 905-14.
20. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47.
21. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 23-30.
22. 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.
23. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22: 229-37.
24. Grothey A, Jordan K, Kellner O, et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (CapIri) vs. capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) as first-line therapy of advanced colorectal cancer. Proc ASCO 2003; 22: 255a.
25. Aaronson SA. Growth factors and cancer. Science 1991; 254: 1146-53.
26. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in new-born animal. J Biol Chem 1962; 237: 1555-62.
27. Taylor JM, Mitchell WM, Cohen S. Epidermal growth factor. Physical and chemical properties. J Biol Chem 1972; 247: 5928-34.
28. Taylor JM, Cohen S, Mitchell WM. Epidermal growth factor: high and low molecular weight forms. Proc Natl Acad Sci USA 1970; 67: 164-71.
29. Cohen S, Carpenter G, King L. Epidermal growth factor-receptor--protein kinase interactions. Co-purification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. J Biol Chem 1980; 255: 4834-42.
30. Cohen S, Ushiro H, Stoscheck C, Chinkers M. A native 170,000 epidermal growth factor receptor-kinase complex from shed plasma membrane vesicles. J Biol Chem 1982; 257: 1523-31.
31. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. Oncologist 2002; 7 (suppl. 4): 2-8.
32. Sibilia M, Wagner EF. Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor. Science 1995; 269: 234-8.
33. Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. Science 1995; 269: 230-4.
34. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. Cancer 2002; 94: 1593-611.
35. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. Ann Oncol 2005; 16: 102-8.
36. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. J Clin Oncol 2004; 22: 4772-8.
37. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. Lancet Oncol 2005; 6: 279-86.
38. Kawamoto T, Sato JD, Le A, et al. Growth stimulation of A431 cells by epidermal growth factor: identification of high-affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 1337-41.
39. Gill GN, Kawamoto T, Cochet C, et al. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated tyrosine protein kinase activity. J Biol Chem 1984; 259: 7755-60.
40. 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.
41. Saltz LB, Kies MS, Abbruzzese JL, et al. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. Proc ASCO 2003; 22: 817a.
42. Saltz LB, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 – refractory colorectal cancer that express epidermal growth factor receptor (EGFR). Proc ASCO 2001; 20: 3a.
43. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Schrag D. The price tag on progress – chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 317-19.

**Adres do korespondencji**

dr med. Gabriel Wcisło
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: Gabriel.9318030@pharmanet.com.pl