

Marek Z. Wojtukiewicz^{1, 2}, Ewa Sierko^{1, 2}, Paweł Szambora^{1, 2}

¹Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Białostockie Centrum Onkologii

Leczenie antyangiogenne chorych na raka jelita grubego

Antiangiogenic treatment of colorectal cancer patients

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
Białostockie Centrum Onkologii
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel./faks: +48 (85) 664 67 34
e-mail: onkologia@umwb.edu.pl,
ewa.sierko@iq.pl

STRESZCZENIE

Jednym z najczęściej występujących nowotworów u ludzi jest rak jelita grubego. W ostatnim czasie zastosowanie leków antyangiogennych u chorych na ten nowotwór przyczyniło się do poprawy wyników leczenia. W pracy omówiono podstawy biologiczne procesów wpływających na progresję raka jelita grubego i wyniki najważniejszych badań klinicznych nad skutecznością przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko najważniejszemu czynnikowi stymulującemu angiogenezę — czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Ponadto zwrócono uwagę na inne możliwości terapeutycznego interferowania z procesem angiogenezy, a także omówiono zasadność i skuteczność kojarzenia różnych form leczenia ukierunkowanego na cele molekularne odgrywające rolę w tym procesie oraz łączenie leczenia antyangiogenne z konwencjonalną chemioterapią.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, angiogeneza, bewacyzumab

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most frequently diagnosed malignant neoplasms in humans. Recently, introduction of antiangiogenic therapy resulted in improved treatment outcomes in colorectal cancer patients. In the article basic biological mechanisms that influence colorectal cancer progression are presented and the results of the most important clinical trials on the efficacy of monoclonal antibody directed to the most important proangiogenic factor — vascular endothelial growth factor (VEGF) are summarized. Other options of new vessel formation inhibition, a rationale for efficacy of various forms of combined targeted therapies as well as combination of antiangiogenic treatment with cytotoxic therapy are also discussed.

Key words: colorectal cancer, angiogenesis, bevacizumab

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, supl. A: A15–A21

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. A, A15–A21
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie jest rak jelita grubego. W ostatnich latach osiągnięto znaczny postęp w leczeniu chorych na ten nowotwór. Nowe cytostatyki (m.in. oksaliplatyna, irynotekan, kapecytabina) oraz coraz częstsze wykonywanie zabiegów chirurgicznego usunięcia przerzutów zlokalizowanych w wątrobie spowodowały wydłużenie przeżycia całkowitego chorych na raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania klinicznego choroby. Wykaza-

no, iż zastosowanie programów chemioterapii opartej na trzech chemioterapeutykach przynosi większe korzyści niż podawanie dwóch cytostatyków [1]. Niestety, ograniczeniem możliwości kontynuowania chemioterapii jest wystąpienie toksyczności polekowej, między innymi pod postacią neutropenii czy neuropatii obwodowej. Wzmoczone ciśnienie śródtkankowe wynikające ze wzrostu przepuszczalności naczyń patologicznych prowadzi nie tylko do niedotlenienia i niedostatecznego odżywienia komórek nowotworowych, ale również do utrudnionej penetracji cytostatyków do tkanek.

W trakcie leczenia u większości chorych na raka jelita grubego rozwija się zjawisko wielolekowej oporności na zastosowane cytostatyki. Poszukiwanie innych, skutecznych metod leczenia chorych na raka jelita grubego stało się zatem koniecznością. Nowatorska koncepcja hamowania wzrostu nowotworu poprzez interferowanie z procesem angiogenezy stała się podstawą wdrożenia leków antyangiogennych do leczenia chorych na raka jelita grubego.

Angiogeneza

Większość nowotworów nie wzrasta powyżej 2–3 mm³ bez wytworzenia sieci nowych naczyń krwionośnych [2–4]. We wczesnym stadium zaawansowania klinicznego rak jelita grubego rozwija się jako zmiana nieunaczyniona, pozostająca w stanie spoczynku. Powstanie naczyń krwionośnych zaopatrujących guz jest etapem przełomowym w biologii tego nowotworu, gdyż sprzyja jego progresji miejscowej i warunkuje migrację komórek nowotworowych do krwiobiegu [3, 5]. Tym samym angiogeneza odgrywa istotną rolę w powstawaniu przerzutów odległych. Nowotworowe ogniska przerzutowe, podobnie jak ognisko pierwotne, mogą przez długi okres czasu pozostawać w spoczynku, a ich dalszy wzrost jest uwarunkowany powstawaniem nowych naczyń krwionośnych w ich obrębie [5, 7].

Mikrośrodowisko guza nowotworowego charakteryzuje się wzmożonym ciśnieniem śródtkankowym, co przyczynia się między innymi do utrudnionej penetracji cytostatyków. Zastosowanie inhibitorów angiogenezy prowadzi nie tylko do normalizacji chaotycznego układu sieci naczyń krwionośnych, ale również do zmniejszenia ciśnienia śródtkankowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że w wyniku takiego postępowania można uzyskać lepszą penetrację irynotekanu do komórek nowotworowych. Obserwacje te potwierdzono w badaniach klinicznych [11–13]. Interesujące, że podczas leczenia antyangiogennego zazwyczaj obserwuje się zahamowanie wzrostu nowotworu, rzadziej jego regresję. Różni się ono zatem od tradycyjnej chemioterapii, gdyż wywiera efekt cytostatyczny, a nie cytotoksyczny [8].

Przeciwciała przeciwko VEGF

Najlepiej poznanym przeciwciałem skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) jest bewacyzumab, zawierający w 93% swojej struktury fragment ludzki, zaś w 7% — mysz. Bewacyzumab wykazuje zdolność do inaktywacji wszystkich izoform VEGF-A. Wyniki badań przedklinicznych przeprowadzonych na modelach mysich wykazały, że zastosowanie tego przeciw-

ciała obniża aktywność VEGF, hamuje wzrost guza nowotworowego i prowadzi do znacznego zmniejszenia wielkości i liczby przerzutów w wątrobie [12]. W związku z małą skutecznością bewacyzumabu w monoterapii podjęto próby łączenia tego leku z chemioterapią. Udowodniono synergistyczną interakcję między cytostatykami a przeciwciałem przeciwko VEGF [14]. W modelu eksperymentalnym zaobserwowano również nagły wzrost guza nowotworowego po zaprzestaniu podawania bewacyzumabu. Obserwacja ta jest niezwykle ważna w odniesieniu do ustalenia czasu trwania terapii antyangiogennej [15].

W randomizowanym badaniu II fazy, które obejmowało grupę 209 wcześniej nieleczonych cytostatykami chorych na raka okrężnicy i odbytnicy w IV stopniu zaawansowania choroby, wykazano istotną poprawę odpowiedzi na leczenie [RR (*response rate*) — 26% vs. 15,2%], wydłużenie czasu do progresji choroby (9,2 vs. 5,5 miesiąca) i przeżycia całkowitego (16,6 vs. 12,9 miesiąca) w grupie pacjentów, którzy otrzymywali bewacyzumab w dawce 5 mg/kg co 2 tygodnie w skojarzeniu ze standardową chemioterapią z zastosowaniem 5-fluorouracylu (5-Fu) i leukoworyny (LV), w porównaniu z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych wyłącznie chemioterapią [13]. Efektywność leczenia antyangiogennego udokumentowano po raz pierwszy w randomizowanym badaniu III fazy, przeprowadzonym u ponad 800 chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia choroby. U pacjentów tych w leczeniu pierwszego rzutu porównywano skuteczność terapii bewacyzumabem (5 mg/kg co 2 tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI, w odniesieniu do samej chemioterapii IFL [16, 17]. U chorych, u których dołączono lek antyangiogeny, stwierdzono istotną poprawę odpowiedzi na leczenie w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie cytostatykami (45% vs. 35%, $p = 0,0029$). Ponadto, zaobserwowano istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (o 30%, czyli 20,3 vs. 15,6 miesięcy, $p = 0,00003$) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby o 70%. Na podstawie powyższych wyników badań Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Federal Drug Administration*) zaakceptowała leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I rzutu chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby.

Istotnym problemem w praktyce klinicznej jest podjęcie decyzji o włączeniu leczenia antyangiogennego u chorych w gorszym stanie ogólnym, których nie można zakwalifikować do wielolekowej, agresywnej chemioterapii. Dodatkowo, metaanaliza oparta na wynikach trzech badań klinicznych przeprowadzona przez Kabbnavara i wsp. [17] wykazała istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (17,9 vs. 14,6 miesiąca), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowo-

tworowej (8,8 vs. 5,6 miesiąca) oraz zwiększenie odpowiedzi na leczenie (34,1 vs. 24,5%) na korzyść terapii skojarzonej przeciwciałem monoklonalnym i 5-FU/LV. Leczenie tego typu jest jednak suboptymalne i nie powinno się go stosować u większości chorych [17]. Można jednak rozważyć je u pacjentów, których nie można zakwalifikować do leczenia z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej (tj. FOLFOX czy FOLFIRI).

Efektywność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/LV w II rzucie leczenia chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia procesu nowotworowego udokumentowano w badaniu TRC-0301 (badanie II fazy — NCI — *Treatment Referral Center Trial*). U pacjentów, u których doszło do progresji choroby po leczeniu oksaliplatyną lub irynotekaniem, nie zaobserwowano istotnej poprawy wyników leczenia [18]. Odmienne wyniki uzyskano natomiast w przeprowadzonym przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) randomizowanym, wielośrodkiem badaniu III fazy — E3200, do którego włączono 829 chorych z opornością na irynotekan stosowany w leczeniu adjuwantowym lub w I rzucie leczenia paliatywnego, u których doszło do progresji choroby w przeciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. W badaniu porównano terapię wysokimi dawkami (*high dose therapy*) bewacyzumabu (10 mg/kg co 2 tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX4 z zastosowaniem wyłącznie wymienionej chemioterapii. W grupie chorych otrzymujących bewacyzumab z chemioterapią zaobserwowano zwiększenie odsetka całkowitej odpowiedzi na zastosowane leczenie (22,7% vs. 8,6%, $p < 0,0001$), wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (12,9 vs. 10,8 miesiąca, $p = 0,0011$) oraz czasu do progresji choroby (7,3 vs. 4,7 miesiąca, $p < 0,0001$) w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem wysokich dawek bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX4 [19]. Na podstawie powyższych wyników badań FDA zarejestrowała leczenie opierające się na skojarzeniu bewacyzumabu w wysokich dawkach z chemioterapią FOLFOX4 do leczenia II rzutu tej grupy chorych [20].

Z terapią antyangiogeną wiąże się jednak wiele pytań. Pod względem klinicznym ważny jest okres czasu, przez który należy kontynuować podawanie bewacyzumabu po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie cytostatyczne [np. w monoterapii, tzw. terapia podtrzymująca (*maintenance therapy*)] oraz ocena, czy leczenie antyangiogenne należy utrzymać w sytuacji, gdy dochodzi do progresji choroby. Dotychczas bez odpowiedzi pozostaje również pytanie, czy bewacyzumab powinno się pozostawić również w II rzucie leczenia raka jelita grubego u chorych, którzy otrzymywali ten lek w I rzucie terapii. Próbując znaleźć odpowiedź na powyższe pytania, należałoby pamiętać o najbardziej prawdopodobnym mecha-

nizmie działania bewacyzumabu — zmniejszeniu ciśnienia śródtkankowego w obrębie guza nowotworowego i ułatwieniu penetracji cytostatyków do tkanek [10]. Prawdopodobne jest, że progresja choroby jest efektem wytworzenia się oporności na stosowane cytostatyki, nie zaś na bewacyzumab. Jeżeli tak jest, można przypuszczać, że bewacyzumab okaże się skuteczny również w połączeniu z kolejnym rzutem chemioterapii. Jednocześnie jednak należy podkreślić, że w trakcie leczenia antyangiogennego może również dojść do rozwoju lekooporności [8]. W wyniku kolejnych mutacji materiału genetycznego komórki nowotworowe mogą uniezależnić się od jednego, głównego czynnika proangiogenego. Jak wykazano w badaniach doświadczalnych, we wczesnych etapach rozwoju nowotworu syntetyzowany jest jeden czynnik proangiogeny, głównie VEGF, w późniejszych zaś etapach komórki nowotworowe zdolne są do syntetyzowania całego spektrum czynników wzrostu naczyń krwionośnych, natomiast rola VEGF ulega zmniejszeniu. Z tego właśnie powodu często podnosi się koncepcję terapii polegającej na wielokierunkowym hamowaniu angiogenezy w celu poprawy wyników leczenia chorych na nowotwory [6, 8]. Skuteczność kontynuowania leczenia z udziałem bewacyzumabu po progresji choroby jest przedmiotem badań *Intergroup Avastin Continuation Trial*. Badaniami objęto pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia chemioterapią według programu FOLFOX w skojarzeniu z bewacyzumabem lub według schematu FOLFOX, a następnie 5-FU/LV skojarzonym z bewacyzumabem. Chorzy ci poddawani są kolejnemu rzutowi chemioterapii jednocześnie ze stosowaniem bewacyzumabu lub cetuksymabu [23].

Brak skuteczności bewacyzumabu stosowanego jako tak zwana terapia ratunkowa (*salvage therapy*) w monoterapii udokumentowano w badaniach TRC-0301 i E3200. Zaobserwowano w nich jedynie znikomy odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie, a dodatkowo — krótsze przeżycie całkowite chorych w porównaniu z pacjentami, u których stosowano lek antyangiogeny w skojarzeniu z chemioterapią [18, 19]. Ponadto w tej sytuacji klinicznej ryzyko wystąpienia powikłań po zastosowaniu bewacyzumabu (np. perforacji przewodu pokarmowego, zakrzepicy tętniczej) jest większe od spodziewanej odpowiedzi na leczenie.

Rola bewacyzumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na raka jelita grubego również jest przedmiotem badań klinicznych. Porównywane są programy chemioterapii FOLFOX lub z użyciem kapecytabiny w skojarzeniu z bewacyzumabem lub bez tego leku antyangiogenego (NSABP-C08, AVANT, UK QUASAR2, ECOG-E5202) [23]. Dodatkowo poddaje się ocenie skuteczność 6-miesięcznego kontynuowania stosowania bewacyzumabu po zakończeniu leczenia uzupełnia-

jącego opartego na skojarzeniu chemioterapii FOL-FOX6 z bewacyzumabem (NSABP) [23].

Trwają również badania nad efektywnością bewacyzumabu i bezpieczeństwem jego stosowania w neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu chorych poddanych zabiegowi chirurgicznemu z powodu obecności przerzutów w wątrobie [25–27].

Bewacyzumab jest dobrze tolerowany przez chorych, a działania niepożądane (nadciśnienie tętnicze w stopniu G3, G4, białkomocz, powikłania krwotoczne) można łatwo opanować w sposób farmakologiczny [16, 17, 19]. Perforacja ściany przewodu pokarmowego po zastosowaniu bewacyzumabu występuje rzadko [16, 17]. Pod względem klinicznym bardzo istotne zjawisko występujące podczas leczenia bewacyzumabem to wydłużenie okresu gojenia się ran pooperacyjnych. W związku z tym zasadami obowiązującymi podczas leczenia tym przeciwciałem monoklonalnym są: rozpoczynanie terapii nie wcześniej niż 28 dni po zabiegu operacyjnym, po całkowitym zagojeniu się rany pooperacyjnej oraz odpowiednio wczesne odstawienie leku przed zabiegiem chirurgicznym [27, 28]. Procedury chirurgiczne mogą być bezpiecznie wykonywane w powyższych przypadkach przy zachowaniu wymienionych podstawowych środków ostrożności [24, 27]. Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych w stopniu G3 i G4 obserwuje się znacznie częściej podczas leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z cytostatykami [16, 17], ponieważ układ hemostazy i mechanizmy proangiogenne są powiązane ze sobą [5, 29].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom VEGF (VEGFR)

Jedną z możliwości hamowania aktywności VEGF jest zastosowanie przeciwciała monoklonalnego blokującego zewnątrzkomórkową domenę VEGFR-2. W wyniku tej interakcji dochodzi do zablokowania indukcji przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego wywołanego przyłączeniem się VEGF do swojego receptora [30]. Jednym z takich przeciwciał jest chimeryczne przeciwciało monoklonalne IMC-1C11. Dotychczas brakuje danych na temat skuteczności tego przeciwciała w warunkach klinicznych u chorych na raka jelita grubego. Wiadomo jednak, że stosowanie IMC-1C11 prowadzi do pojawienia się przeciwciał neutralizujących jego aktywność [30].

Inhibitory kinazy tyrozynowej VEGFR

Innym sposobem blokowania przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego wywołanego aktywacją VEGFR jest podawanie inhibitorów kinazy tyrozynowej tego receptora. Związki drobnocząsteczkowe, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej, wiążą się z fragmentem kinazy

tyrozynowej cząsteczki VEGFR odpowiedzialnym za przyłączanie ATP.

Charakteryzujące się niską selektywnością inhibitory kinazy tyrozynowej I generacji — SU5416 i SU6668 — wycofano z dalszych badań klinicznych ze względu na indukowanie działań niepożądanych, między innymi poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych [11, 31]. W badaniach eksperymentalnych nad działaniem vatalanibu (PTK787/ZK) — inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów VEGFR-1, -2, -3, PDGFR i c-KIT — udowodniono, że zmniejsza on liczbę naczyń w guzie nowotworowym oraz rozszerza pozostałe naczynia krwionośne. Jest to silny lek stosowany drogą doustną. W badaniu I/II fazy z udziałem 35 chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby, u których w leczeniu zastosowano vatalanib w skojarzeniu z chemioterapią FOL-FOX4, uzyskano 1 odpowiedź całkowitą, 16 odpowiedzi częściowych i 14 odpowiedzi w postaci stabilizacji choroby. Aktualnie przeprowadza się dwa randomizowane badania III fazy obejmujące chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia procesu nowotworowego: CONFIRM-1 i CONFIRM-2 [32, 33]. W badaniu CONFIRM-1 porównywane są wyniki terapii u pacjentów, u których w leczeniu I rzutu zastosowano vatalanib w skojarzeniu z chemioterapią FOL-FOX4 w porównaniu z wyłączną chemioterapią FOL-FOX4. Drugim badaniem objęto chorych, u których doszło do progresji choroby nowotworowej w trakcie chemioterapii FOLFOX [32, 33].

Rybozomy

Rybozomy są nukleazami degradującymi odpowiednie mRNA. Blokują one tym samym biosyntezę wybranych białek. Angiozyme należą do nukleaz selektywnie rozszczepiających mRNA odpowiedzialne za syntezę VEGFR-1. W pełni nie poznano roli tego receptora, prawdopodobnie funkcjonuje on jako koreceptor VEGFR-2. W przeprowadzonych badaniach II fazy, którymi objęto chorych na raka jelita grubego, nie wykazano wydłużenia czasu do progresji choroby w grupie pacjentów poddanych leczeniu preparatem Angiozime w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w stosunku do grupy chorych leczonych wyłącznie chemioterapią [34].

Inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2)

W prowadzonym obecnie dużym randomizowanym badaniu III fazy ocenia się skuteczność celekoksybu w skojarzeniu z chemioterapią w I rzucie leczenia chorych na raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania choroby [35]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że selektywne inhibitory COX-2, poza dzia-

łaniem przeciwzapalnym i przeciwbólowym, wykazują również aktywność antyangiogenną i hamują wzrost guza nowotworowego.

Talidomid

W badaniu klinicznym wykazano, że u 34 chorych w IV stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego zastosowanie talidomidu, posiadającego właściwości immunomodulacyjne i antyangiogenne, w skojarzeniu z kapecytabiną spowodowało obniżenie stężenia antygenu karcynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) o ponad 50% we krwi u 17% chorych, podczas gdy u 38% chorych stwierdzono stabilizację choroby nowotworowej. W grupie chorych poddanych takiej terapii średnie przeżycie bez progresji choroby wyniosło 2,6 miesiąca, zaś przeżycie całkowite 7,1 miesiąca [36]. W trwającym obecnie w randomizowanym badaniu II fazy chorzy na raka jelita grubego, u których doszło do progresji choroby (wznowa miejscowa lub pojawienie się przerzutów odległych) po uprzednim radykalnym leczeniu chirurgicznym, poddawani są leczeniu talidomidem lub otrzymują placebo [6, 36].

Rola receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) w angiogenezie

Nadmierną ekspresję receptora dla czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) w komórkach nowotworowych stwierdza się w 45–80% przypadków raka jelita grubego. Nadmierna ekspresja EGFR na powierzchni komórek nowotworowych koreluje z agresywnym przebiegiem tej choroby i złym rokowaniem. Wiąże się ona z większym zaawansowaniem choroby, zajęciem węzłów krezki oraz większą częstością występowania przerzutów w wątrobie [22, 37]. Nasilenie ekspresji EGFR jest większe w komórkach nowotworowych niż w tkance prawidłowej jelita grubego [38].

Aktywacja EGFR skutkuje z jednej strony pobudzeniem proliferacji komórek i ich dojrzewaniem, z drugiej zaś — zahamowaniem apoptozy, co sprzyja rozwojowi nowotworu [40]. Interesujące jest, że EGFR pobudza syntezę czynników stymulujących angiogenezę, takich jak VEGF, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , *transforming growth factor*), interleukina 8 (IL-8), co nasila ten proces [40, 41]. Ponadto, stwierdzono istnienie wzajemnych relacji pomiędzy receptorami z rodziny EGFR i innych rodzin, na przykład VEGFR. Polegają one między innymi na aktywacji kinazy jednego receptora przez pobudzenie innego, aktywacji jednego receptora przez zaktywowaną kinazę innego receptora bądź też na interakcji

między składowymi kilku różnych, ale podobnych, szlaków przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego [zjawiska oddziaływania krzyżowego (*cross-talk*) i fosforylacji krzyżowej (*cross-phosphorylation*)] [42]. Stąd też aktywacja EGFR może prowadzić do pobudzenia szlaku sygnałowego zależnego od VEGFR. Wobec powyższego blokowanie aktywności EGFR prowadzi również do interferowania z procesami angiogenezy.

Przeciwciała przeciwko EGFR

Cetuksymab jest chimerycznym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, o większym powinowactwie do EGFR niż naturalnie występujące ligandy. Natomiast panitumumab to całkowicie ludzkie monoklonalne przeciwciało przeciwko EGFR.

Badaniem *Bowel Oncology with Erbitux Antibody* (BOND) objęto 329 chorych na raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania klinicznego choroby, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu [22]. Chorych tych poddano monoterapii cetuksymabem lub irynotekanem w skojarzeniu z tym przeciwciałem. Dołączenie cetuksymabu do chemioterapii przełamało oporność na stosowany cytostatyk, podczas gdy cetuksymab okazał się mało efektywny w monoterapii. Mianowicie uzyskano istotnie większy odsetek odpowiedzi klinicznych na zastosowane leczenie (RR: 22,9% vs. 10,8%), lepszą kontrolę choroby (CR + PR + SD: 55,5% vs. 32,4%) oraz wydłużenie czasu do progresji choroby (TTP: 4,1 vs. 1,5 miesiąca) w grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu w porównaniu z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych wyłącznie cetuksymabem. Nie zaobserwowano jednak wpływu skojarzenia cetuksymabu z irynotekanem na poprawę całkowitego przeżycia chorych w porównaniu z chorymi poddanymi monoterapii cetuksymabem.

Zastosowanie panitumumabu w połączeniu z najlepszym leczeniem objawowym (randomizowane badanie III fazy) skutkuje istotnym zmniejszeniem (o 46%) ryzyka progresji raka jelita grubego w porównaniu z postępowaniem objawowym [43]. Aktualnie trwa randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność panitumumabu w I rzucie leczenia chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia choroby (*Advanced Colorectal Cancer Evaluation Study*) [44].

W ostatnim okresie zwrócono uwagę na wpływ mutacji *KRAS* na skuteczność leczenia inhibitorami EGFR. Mutacja tego genu doprowadza do transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego niezależnie od połączenia receptora z ligandem. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy analizowano wpływ obecności mutacji *KRAS* w grupie 427 chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia choroby na efektywność leczenia przeciwciałem monoklonalnym przeciwko

EGFR. U 43% chorych włączonych do badania, stwierdzono obecność mutacji tego genu. Odpowiedź na leczenie uzyskano jedynie w grupie chorych, u których nie stwierdzono mutacji *KRAS* (odsetek odpowiedzi na leczenie: 17% i 0%). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 12,3 tyg. i 7,3 tyg. Mutacja genu *KRAS* jest zatem czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie inhibitorami EGFR chorych na raka jelita grubego [45].

Leczenie skojarzone interferujące z procesem angiogenezy

Nowatorskim podejściem do leczenia chorych na raka jelita grubego jest zastosowanie kombinacji leków interferujących z procesem angiogenezy, ale o różnych punktach uchwytu. Wyniki badań przedklinicznych wskazują na skuteczność skojarzonej terapii anty-VEGF i anty-EGFR [46]. W badaniu II fazy — BOND II — oceniano skuteczność bewacyzumabu, cetuksymabu i irynotekanu w kolejnym rzucie leczenia chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby [47]. W wyniku zastosowania tak złożonej terapii uzyskano 37% odpowiedzi na leczenie. Natomiast podanie wyłącznie cetuksymabu w połączeniu z bewacyzumabem skutkowało 20-procentowym odsetkiem odpowiedzi. Obecnie przeprowadza się badanie SWOG/CALGB *Intergroup Trial* 80405, porównujące skuteczność bewacyzumabu vs. cetuksymabu vs. terapii skojarzonej z udziałem obu tych przeciwciał [23].

Podsumowanie

Spektakularne wyniki badań przedklinicznych i klinicznych, jakie opublikowano w ostatnich latach, otworzyły nowe możliwości leczenia chorych na raka jelita grubego. W badaniach klinicznych udokumentowano poprawę wyników leczenia tych pacjentów przy skojarzeniu leczenia antyangiogenego z chemioterapią. Coraz częściej podejmuje się próby łączenia leków interferujących z różnymi komponentami szlaków molekularnych odgrywających rolę w angiogenezie. Konieczne jest jednak określenie czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie i odpowiednia selekcja chorych, którzy odniosą największą korzyść z tej kosztownej terapii.

Piśmiennictwo

- Goldberg R.M., Rothenberg M.L., Van Cutsem E. i wsp. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007; 12: 38–50.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 1999; 237: 1–30.
- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nat. Med.* 1995; 1: 27–31.
- Dvorak H.F. Angiogenesis: update 2005. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1835–1842.
- Wojtkiewicz M.Z., Sierko E., Rak J. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30: 5–20.
- Collins T.S., Hurwitz H.I. Targeting vascular endothelial growth factor and angiogenesis for the treatment of colorectal cancer. *Semin. Oncol.* 2005; 32: 61–68.
- Garcea G., Lloyd T.D., Geschner A. i wsp. Angiogenesis of gastrointestinal tumors and their metastases — a target for intervention? *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 1302–1313.
- Wojtkiewicz M.Z., Sierko E., Zacharski L.R. Interfering with hemostatic system components: possible new approaches to antiangiogenic therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30: 145–156.
- Duda G., Jain R.K., Willet C.G. Antiangiogenics: the potential role of integrating this novel treatment modality with chemoradiation for solid cancers. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4033–4042.
- Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging view of anti-angiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58–62.
- Manley P.W., Bold G., Bruggen J. i wsp. Advances in the structural biology, design and clinical development of VEGF-R kinase inhibitors for the treatment of angiogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2004; 1697: 17–27.
- Warren R.S., Yuan H., Mati M.R. i wsp. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1789–1797.
- Kabbinavar F.F., Schultz J., McCleod M. i wsp. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3697–705.
- Borgstrom P., Gold D.P., Hillan K.J. i wsp. Importance of VEGF for breast cancer angiogenesis *in vivo*: implications from intravital microscopy of combination treatments with an anti-VEGF neutralizing monoclonal antibody and doxorubicin. *Anticancer Res.* 1999; 19: 4203–4214.
- Manusco M.R., Davis R., Norberg S.M. i wsp. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2610–2621.
- Hurwitz H.I., Fehrenbacher L., Novotny W.F. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
- Hurwitz H.I., Fehrenbacher L., Hainsworth J.D. i wsp. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 20: 3502–3508.
- Chen H.X., Mooney M., Boron M. i wsp. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3354–3360.
- Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. i wsp. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1539–1544.
- Cohen M.H., Goorenberg J., Keegan P. i wsp. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist* 2007; 12: 356–361.
- Kabbinavar F.F., Hambleton J., Mass R.D., Hurwitz H.I., Bergsland E., Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3706–3712.
- Cunningham D., Humblet Y., Siena S. i wsp. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.
- Chung K.Y., Saltz L.B. Antibody-based therapies for colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10: 701–709.
- Czito B.G., Bendelli J.C., Willett C.G. i wsp. Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: phase I trial results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68: 472–478.
- Abdalla E.K., Eng C., Madary A. i wsp. Southwest Oncology Group 0408. Southwest Oncology Group 0408: phase II trial of neoadjuvant capecitabine/oxaliplatin/bavacizumab for resectable colorectal metastases in the liver. *Clin. Colorectal Cancer* 2006; 5: 436–439.
- Yoo P.S., Lopez-Soler R.I., Longo W.E., Cha C.H. Liver resection

- for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin. Colorectal Cancer* 2006; 6: 202–207.
27. D'Angelica M., Kornprat P., Gonen M. i wsp. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-controlled study. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 759–765.
 28. Scappaticci F.A., Fehrenbacher L., Cartwright T. i wsp. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J. Surg. Oncol.* 2005; 91: 173–180.
 29. Sierko E., Wojtukiewicz M.Z. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30: 95–108.
 30. Posey J.A., Ng T.C., Yang B. i wsp. A phase I study of anti-kinase insert domain-containing receptor antibody, IMC-1C11, in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 1323–1332.
 31. Eskens F.A. Angiogenesis inhibitors in clinical development, where are we now and where are we going? *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1–7.
 32. Hecht J.R., Trarbach T., Jaeger E.J. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (Pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: LBA3.
 33. Tyagi P. Vatalanib (PTK787/ZK 222584) in combination with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment for colorectal cancer: preliminary results from the CONFIRM-1 trial. *Clin. Colorectal Cancer* 2005; 5: 24–26.
 34. Venook A. i wsp. Relationship in clinical outcome in metastatic colorectal carcinoma to levels of soluble VEGFR-1: results of Phase II trial of a ribozyme targeting the pre-mRNA of VEGFR-1 (angiolyse), in combination with chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: a1025.
 35. Haller D.G. COX-2 inhibitors in oncology. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 2–8.
 36. McCollum A.D., W.B., Clark J.M. i wsp. Capecitabine and thalidomide in previously treated, refractory metastatic colorectal cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: a3657.
 37. Radinsky R., Risin S., Fan D. i wsp. Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells. *Clin. Cancer Res.* 1995; 1: 19–31.
 38. Messa C., Russo F., Caruso M.G. i wsp. EGF, TGF- α , and EGFR-R in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 1998; 37: 285–289.
 39. Citri A., Skaria K.B., Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp. Cell. Res.* 2003; 284: 54–65.
 40. Yoganathan T.N., Costello P., Chen X. i wsp. Integrin-linked kinase (ILK): a "hot" therapeutic target. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 60: 1115–1119.
 41. Galetic I., Andjelkovic M., Meier R. i wsp. Mechanism of protein kinase B activation by insulin/insulin-like growth factor-1 revealed by specific inhibitors of phosphoinositide 3-kinase-significance for diabetes and cancer. *Pharmacol. Ther.* 1999; 82: 409–425.
 42. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F. i wsp. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 19: 183–232.
 43. Gibson T.B., Ranganathan A., Grothey A. Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2006; 6: 29–31.
 44. Cohenuram M., Saif M.W. Panitumumab the first fully human monoclonal antibody: from the bench to the clinic. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 7–15.
 45. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. i wsp. Wild-Type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
 46. Tonra J.R., Deevi D.S., Corcoran E. i wsp. Synergistic antitumor effects of combined epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor-2 targeted therapy. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 2197–2207.
 47. Saltz L.B., Lenz H., Hochster S. i wsp. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: a3508.