

Leki antyangiogenne w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Joleen Hubbard, Axel Grothey

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 374-380.

Dr Hubbard,
Division of Medical Oncology,
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota,
Stany Zjednoczone.

Dr Grothey,
Division of Medical Oncology,
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Joleen Hubbard, MD,
Division of Medical Oncology,
Mayo Clinic, 200 First Street SW,
Rochester, MN 55905, USA;
e-mail: hubbard.joleen@mayo.edu

CEL PRACY

System czynników wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) jest kluczowym regulatorem angiogenezy i wiadomo, że sprzyja wzrostowi oraz inwazji raka jelita grubego (colorectal cancer, CRC). Obecnie jedynym inhibitorem VEGF o udowodnionej bez wątplenia skuteczności wobec CRC jest bewacyzumab, ale jego optymalne wykorzystanie u chorych na ten nowotwór w różnych stopniach zaawansowania pozostaje przedmiotem badań. Ponadto VEGF jest punktem uchwytu działania wielu innych leków wpływających na angiogenezę i inne układy sprzyjające angiogenezie, ocenianych obecnie w badaniach klinicznych.

OSTATNIE ODKRYCIA

Wykazano wprawdzie, że bewacyzumab poprawia wyniki dotyczące przeżycia bez progresji nowotworu i przeżycia całkowitego u chorych na CRC z przerzutami (metastatic CRC, mCRC), nie wydaje się jednak, by stosowany w leczeniu adiuwantowym przynosił długotrwałą korzyść. Skojarzenie inhibitorów VEGF z inhibitorami naskórkowego czynnika wzrostu i chemioterapią nie wydłużyło czasu przeżycia chorych na mCRC, a podane w pierwszej linii leczenia mogło być szkodliwe. We wczesnych badaniach klinicznych z udziałem chorych na mCRC uzyskano obiecujące wyniki skojarzenia inhibitorów kinazy tyrozynowej z innymi metodami leczenia.

PODSUMOWANIE

Uzyskane dotąd dowody sugerują, że korzystny wpływ zahamowania VEGF przez bewacyzumab ogranicza się do chorych na mCRC. W tej grupie chorych nie powinno się stosować leczenia zestawem dwóch przeciwciał, takich jak bewacyzumab i inhibitor naskórkowego czynnika wzrostu (cetuksymab lub panitumumab). Wyniki prowadzonych obecnie badań z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej mogą dostarczyć informacji na temat nowych metod leczenia chorych na CRC.

SŁOWA KLUCZOWE

hamowanie angiogenezy, rak gruczołowy jelita grubego, inhibitor kinazy tyrozynowej

WPROWADZENIE

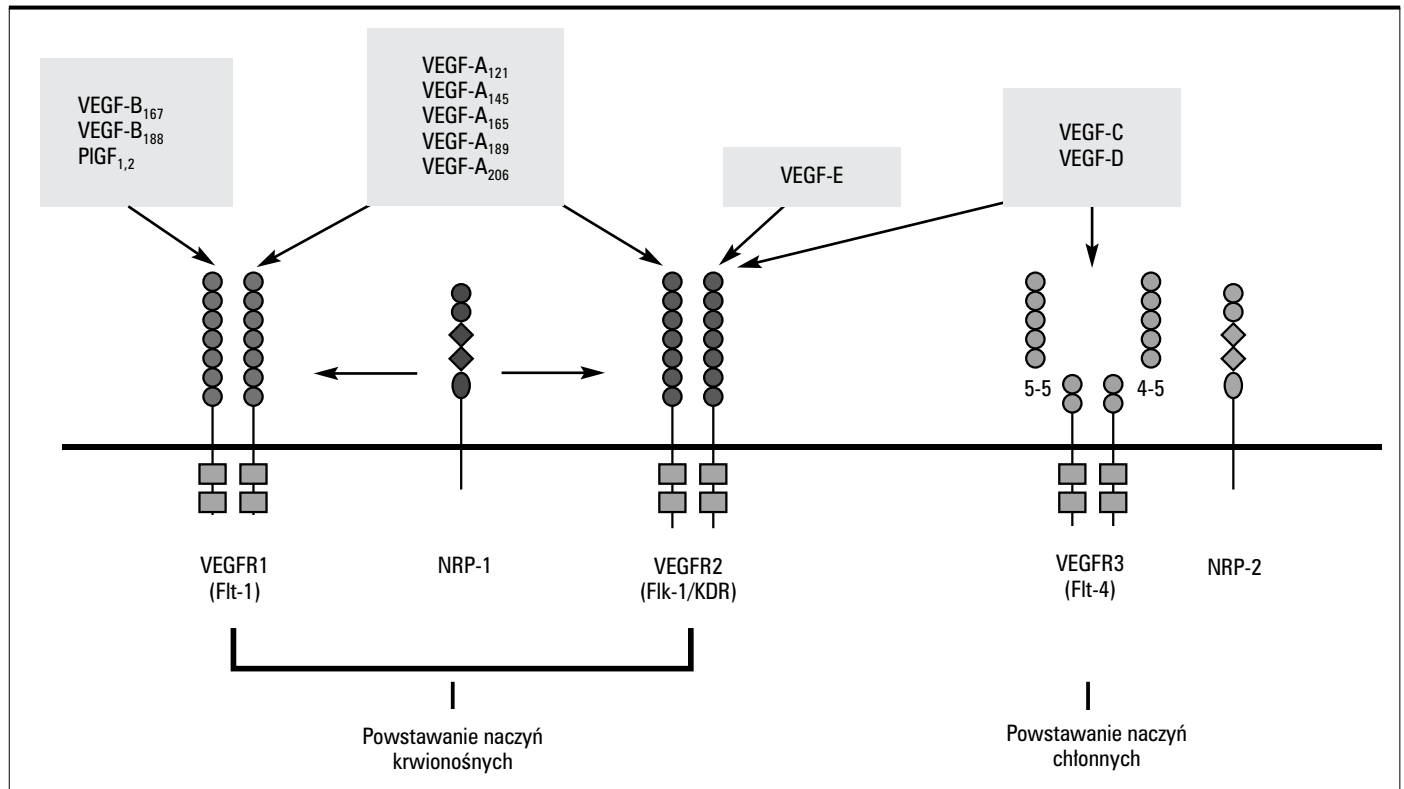
Angiogeneza odgrywa kluczową rolę w przetrwaniu i miejscowej inwazji komórek nowotworowych, a także tworzeniu przez nie przerzutów. Dlatego stała się punktem uchwytu działania w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe.¹ Zaspokojenie w krew szybko dzielących się komórek nowotworu wkrótce staje się niedostateczne, co zapoczątkowuje nasilenie przemiany związków sprzyjających angiogenezie, takich jak czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń A (VEGFA), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor, FGF) 2, łożyskowy czynnik wzrostu (placental growth factor, PlGF) i płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF). Sprzyjają one tworzeniu się nowych naczyń krwionośnych, koniecznych dla podtrzymywania wzrostu nowotworu. Wśród wymienionych czynników głównym punktem uchwytu przeciwnowotworowego leczenia antyangiogenne stał się VEGF.

Rodzina VEGF składa się z pięciu glikoproteinowych ligandów (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D oraz VEGF-E) oraz PlGF-1 i PlGF-2. Trzy rodzaje receptora VEGF (VEGFR1, -R2 i -R3) występujące na komórkach śródbłonnka naczyń krwionośnych i chłonnych aktywują

dalsze wewnątrzkomórkowe sekwencje sygnałowe, w których pośredniczą kinazy, po połączeniu się z ligandami (rycina²). VEGFR1 uczestniczy w rekrutacji prekursorów hematopoetycznych komórek śródbłonnka naczyń, a także w angiogenezie. VEGFR2 odpowiada za rozplem i migrację komórek śródbłonnka oraz przepuszczalność ścian naczyń mikrokrążenia. VEGFR3 sprzyja powstawaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych za pośrednictwem naczyń chłonnych.³ Uważa się, że VEGF-A po połączeniu się ze swym receptorem, VEGFR2, odgrywa najważniejszą rolę w procesach przekazywania sygnałów w trakcie angiogenezy nowotworu, dlatego stał się on przedmiotem wielu badań nad angiogenezą oraz punktem uchwytu działania dla nowych leków opracowywanych w celu zahamowania angiogenezy.

Opracowano leki wpływające na układ VEGF, dla których działania punktami uchwytu są ligandy VEGF, receptory VEGF lub kinazy receptorowe VEGF. Lekami wielcząsteczkowymi swoiście ukierunkowanymi przeciw układowi VEGF są zarówno przeciwciała (bewacyzumab), jak i fałszywe receptory (aflibercept) dla jednego z ligandów VEGF lub jednego z jego receptorów (ramucyryumab i IMC-18F1). Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitors, TKI)

RYCINA



Rycina. Rodzina receptorów czynnika wzrostu śródbłonnka naczyń.

NRP – neuropilina, PlGF – łożyskowy czynnik wzrostu, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń, VEGFR – receptor VEGF. Reprodukowano z: Hicklin DJ, Ellis LM,² za zgodą.

TABELA 1

Stan badań klinicznych oceniających leki antyangiogenne u chorych na raka jelita grubego				
Lek	Klasa leków	Punkt uchwytu działania	Droga podania	Faza badań klinicznych (u chorych na CRC)
Bewacyzumab	Przeciwciało	VEGF-A	i.v.	I, II (leczenie skojarzone), III, zarejestrowany do leczenia chorych na raka okrężnicy, raka piersi, NSCLC i GMB
Aflibercept (VEGF-Trap) (AVE0005)	Cząsteczka fuzyjna	VEGF-A i PIGF	i.v.	I (leczenie skojarzone), II
Ramucyrumab (IMC-1121b)	Przeciwciało	VEGFR2	i.v.	I
IMC-18F1	Przeciwciało	VEGFR1	i.v.	I
Sunitynib (SU11248)	TKI	VEGFR2, PDGFR, FLT-3, KIT, CSF-1, RET	Doustnie	II, III (leczenie skojarzone), zarejestrowany do leczenia chorych na HCC, RCC
Sorafenib (BAY 43-9006)	TKI	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-kit i RAF	Doustnie	I, II, III (leczenie skojarzone)
Aksytynib (AG-013736)	TKI	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	Doustnie	II
Cedyranib (AZD2171)	TKI	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	Doustnie	III
Regorafenib (BAY73-4506)	TKI	VEGFR2, VEGFR3, TIE-2, PDGFR, FGFR, RET, c-kit, szlak przemian RAF/MEK/ERK	Doustnie	I, III (2010)
Brywanib (BMS-582664)	TKI	VEGFR i FGFR	Doustnie	III

CSF-1 – czynnik 1 stymulujący wzrost kolonii, CRC – rak jelita grubego, ERK – kinaza regulowana sygnałami pozakomórkowymi, FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów, FLT-3 – kinaza tyrozynowa podobna do FMS, GMB – glejak wielopostaciowy, HCC – rak wątrobowokomórkowy, i.v. – dożylnie, MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenem, NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca, PDGFR – receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu, PIGF – łożyskowy czynnik wzrostu, RCC – rak nerkowokomórkowy, TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, VEGFR – receptor VEGF.

zaburzają angiogenezę, hamując kinazy VEGFR. W niniejszym artykule omówiono różne leki przeciwiangiogenne (tab. 1) oraz dostępne dowody potwierdzające ich rolę w leczeniu chorych na CRC.

WIELKOCZĄSTECZKOWE LEKI ANTYANGIOGENNE

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym (monoclonal antibody, mAb) o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF i obecnie jedynym przeciwciałem antyangiogennym zarejestrowanym do leczenia w Stanach Zjednoczonych przez Food and Drug Administration. Początkowo zarejestrowano go do leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami (mCRC), następnie wskazania te rozszerzono na chorych na raka płuca, raka piersi, raka nerki oraz glejaka wielopostaciowego (glioblastoma multiforme, GBM). Poniżej omówiono

skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną u chorych na mCRC. Poza GBM, rakiem nerkowokomórkowym (renal cell carcinoma, RCC) i być może rakiem jajnika monoterapią bewacyzumabem wydaje się mało skuteczna.^{4,5}

Chociaż większość dowodów klinicznych świadczących o przydatności leków antyangiogennych u chorych na CRC dotyczy bewacyzumabu, trwają badania kliniczne o różnym stopniu zaawansowania mające na celu opracowanie innych leków. VEGF-Trap (aflibercept) jest fałszywym białkiem łączącym się z receptorem VEGF składającym się z zewnątrzkomórkowych elementów domeny VEGFR1 i VEGFR2 połączonych z regionem Fc immunoglobuliny G1. VEGF-Trap wiąże się z ligandami VEGF-A i PIGF, nie dopuszczając do ich interakcji z receptorami VEGF.⁶ Ramucyrumab (IMC1121b) jest ludzkim mAb ukierunkowanym przeciw VEGFR2 zapobiegającym jego wiązaniu się z ligandem. Jego kliniczną aktywność obserwowano w badaniu I fazy, obecnie zaś jest ona oceniana w badaniu II fazy z udziałem chorych na zaawansowanego CRC.⁷ IMC-18F1 to ludzkie mAb, dla którego punktem uchwytu działania jest VEGFR1. Obecnie jest ono przedmiotem badań I fazy.

LECZENIE ADIUWANTOWE

Znaczenie adiuwantowego hamowania działania VEGF było przedmiotem badania National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-08, którego

TABELA 2

Wyniki badania National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08: skumulowane ilorazy zagrożeń dla różnych czasów przeżycia bez objawów nowotworu					
	Rok	1,5 roku	2 lata	2,5 roku	3 lata
Iloraz zagrożeń	0,60	0,74	0,81	0,85	0,87
p	0,0004	0,004	0,02	0,05	0,08

wyniki przedstawiono na kongresie American Society of Clinical Oncology (ASCO) w 2009 r. Podczas tego badania III fazy chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania przydzielono losowo do grupy otrzymującej 12 kursów chemioterapii schematem FOLFOX6 (fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna) w połączeniu z bewacyzumabem lub do grupy otrzymującej wyłącznie FOLFOX6.^{8*} Zmodyfikowany schemat FOLFOX6 podawano w obu ramionach badania co 2 tygodnie w 12 kursach, zaś bewacyzumab w dawce 5 mg/kg co 2 tygodnie w sumie przez rok, a więc przez pół roku po zakończeniu chemioterapii w ramieniu doświadczalnym. Analiza bezpieczeństwa leczenia zastosowanego w tym badaniu wykazała, że toksyczność była zbliżona do obserwowanej w badaniach wcześniejszych.⁹

Po dodaniu bewacyzumabu do chemioterapii odsetek 3-letnich przeżyć bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS) wyniósł 75,5%, w porównaniu z 77,4% w ramieniu wyłącznej chemioterapii (iloraz zagrożeń 0,89, $p=0,15$). Natomiast na podstawie nieplanowanej analizy eksploracyjnej określono wartość skumulowanego ilorazu zagrożeń dla DFS od roku do 3 lat, w odstępach półrocznych. Jak wykazano w tabeli 2, stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu w roku leczenia bewacyzumabem oraz przez pół roku po zaprzestaniu jego stosowania.

Przejęciowe zmniejszenie liczby zdarzeń podczas przyjmowania bewacyzumabu dostarcza ciekawych informacji o potencjalnym mechanizmie jego działania w leczeniu adiuwantowym, a być może nawet paliatywnym. Korzystny wpływ leku jest ograniczony do czasu jego stosowania i krótkiego okresu po jego zakończeniu, co świadczy, że bewacyzumab nie nasila cytotoksycznej aktywności chemioterapii. Wydaje się raczej, że – w przeciwieństwie do leków cytotoksycznych pozwalających na uzyskanie trwałego skutku i zwiększenie wskaźnika wyleczeń – tylko opóźnia on pojawienie się nawrotu nowotworu.¹⁰

Opierając się na wynikach działania leków antyangiogennych w modelach mysich, obawiano się, że zahamowanie VEGF mogłoby nasilać tworzenie się naczyń krwionośnych po zaprzestaniu leczenia (rebound hypervascularization), co paradoksalnie sprzyałoby inwazji i powstawaniu przerzutów po zaprzestaniu leczenia.¹¹ Wyniki badania NSABP C-08 nie potwierdziły tej hipotezy. Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 3 lata, nie stwierdzono znaczących różnic między liczbą nawrotów, liczbą zgonów ani liczbą nowych ognisk pierwotnego raka okrężnicy.

Ponieważ stosowanie bewacyzumabu nie zwiększa odsetka 3-letnich DFS, nie zaleca się wykorzystywania go w leczeniu adiuwantowym. Zmniejszenie liczby zdarzeń podczas jego przyjmowania wymaga wyjaśnienia w dalszych badaniach, nie uzasadnia jednak stosowania go w leczeniu adiuwantowym poza badaniami klinicznymi. Wyniki badania III fazy Avastin International Phase III Trial, którego uczestnicy są przydzielani losowo

do grupy leczonej adiuwantowo schematem chemioterapii opartym na oksaliplatynie w połączeniu z bewacyzumabem lub do grupy wyłącznej chemioterapii, a także wyniki badania QUASAR2 (kapecytabina ± bewacyzumab), dostarczą dalszych informacji o przydatności bewacyzumabu w leczeniu adiuwantowym.

NOWOTWÓR ZAAWANSOWANY

Bewacyzumab zarejestrowano do leczenia chorych na mCRC na podstawie wyników mającego zasadnicze znaczenie badania III fazy AVF2107, w którym nieotrzymujących dotąd chemioterapii chorych przydzielano losowo do grupy przyjmującej irynotekan, fluorouracyl we wstrzyknięciu dożylnym i leukoworynę wraz z bewacyzumabem (5 mg/kg co 2 tygodnie) lub do grupy, w której chemioterapię tę podawano wraz z placebo.¹² W ramieniu bewacyzumabu stwierdzono znacząco większe odsetki odpowiedzi, dłuższe przeżycie bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (overall survival, OS). Wyniki te umożliwiły ustanowienie nowego schematu standardowego leczenia pierwszej linii chorych na mCRC, a także wprowadzenie poprawek w projektach kilku badań prowadzonych obecnie z udziałem takich chorych, polegających na dodaniu bewacyzumabu. W tak zmodyfikowanych badaniach, m.in. badaniu III fazy NO16966,^{13*} uzyskano dalsze dowody świadczące o korzystnym wpływie dołączenia bewacyzumabu do konwencjonalnej chemioterapii u chorych na mCRC (tab. 2).^{13*,14-16}

Podczas badania III fazy E3200¹⁷ oceniano przydatność bewacyzumabu w drugiej linii leczenia chorych na mCRC. Było to randomizowane badanie z udziałem chorych, których uznano za opornych na działanie irynotekanu. Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej wyłącznie FOLFOX4, do grupy FOLFOX4 wraz z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg lub do grupy przyjmującej wyłącznie bewacyzumab w dawce 10 mg/kg.¹⁷ Mediana czasu OS w grupie FOLFOX4 z bewacyzumabem wyniosła 12,9 miesiąca, w porównaniu z 10,8 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie FOLFOX4 (iloraz zagrożeń 0,75, $p=0,0011$). Stosowanie wyłącznie bewacyzumabu przerwano, gdy w analizie etapowej stwierdzono jego mniejszą skuteczność w porównaniu z obserwowaną w ramionach badania, w których podawano chemioterapię, co świadczy o bardzo ograniczonej aktywności monoterapii bewacyzumabem, przynajmniej u chorych na mCRC.

LECZENIE BEWACYZUMABEM CHORYCH Z PROGRESJĄ NOWOTWORU

Leczenie chorych na mCRC bewacyzumabem często kontynuuje się w kolejnych liniach po rozpoznaniu progresji nowotworu, choć nie przeprowadzono

prospektywnych badań klinicznych wykazujących jego korzystny wpływ w tej grupie. Dane pochodzące z badania BRiTE (Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and safety)¹⁸ sugerowały, że kontynuowanie leczenia antyangiogenne bevacyzumabem po stwierdzeniu progresji nowotworu (bevacizumab beyond progression, BBP) może się okazać korzystne w praktyce klinicznej. W tym obserwacyjnym badaniu kohortowym leczenie bevacyzumabem kontynuowano po rozpoznaniu progresji nowotworu u 44% chorych ($n=1953$) otrzymujących go wcześniej. Mediana czasu OS w grupie chorych BBP była znacząco dłuższa niż wśród chorych, których nie leczono dalej bevacyzumabem (31,8 vs 19,9 miesiąca). Analiza wieloczynnikowa wykazała również, że BBP okazało się czynnikiem rokowniczym dla OS. Ponadto w badaniu BRiTE¹⁹ udokumentowano, że długotrwałe leczenie bevacyzumabem (ponad roczne) było dobrze tolerowane i nie zwiększało częstości występowania poważnych działań niepożądanych wywołanych przez bevacyzumab.

Ponieważ dane uzyskane w obserwacyjnym badaniu kohortowym BRiTE można było uznać jedynie za hipotetyczne, przydatność bevacyzumabu w leczeniu chorych z progresją nowotworu jest obecnie oceniana w dwóch badaniach III fazy. Podczas europejskiego wielośrodkowego prospektywnego randomizowanego badania III fazy AIO0504 chorzy na mCRC, u których po chemioterapii pierwszej linii skojarzonej z bevacyzumabem nastąpiła progresja nowotworu, są przydzielani losowo do grupy otrzymującej leczenie drugiej linii zawierające bevacyzumab lub do grupy, w której leczenie drugiej linii nie zawiera bevacyzumabu. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzone w dotychczasowych badaniach potwierdzały, że długotrwałe stosowanie bevacyzumabu nie zwiększało częstości występowania poważnych działań niepożądanych.²⁰ W Stanach Zjednoczonych pomysł stosowania bevacyzumabu u chorych z progresją nowotworu jest obecnie oceniany w badaniu Southwest Oncology Group/North Central Cancer Treatment Group S0600. Jego uczestnicy, chorzy na mCRC bez mutacji KRAS, u których nastąpiła progresja nowotworu w trakcie leczenia oksaliplatyną z bevacyzumabem, są przydzielani losowo do grupy otrzymującej chemioterapię schematem FOLFIRI (fluorouracyl, leukoworyna i irynotekan) w połączeniu z cetuksymabem lub do grupy FOLFIRI z bevacyzumabem.

SKOJARZENIE ZAHAMOWANIA CZYNNIKA WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYŃ I NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU

Wyniki randomizowanego badania II fazy BOND2 wykazały obiecujący wpływ inhibitorów o działaniu ukierunkowanym na dwa punkty uchwytu – VEGF i EGFR. Chorym na mCRC, u których leczenie co najmniej jednym schematem chemioterapii zawierającym

irynotekan okazało się nieskuteczne, podawano cetuksymab i bevacyzumab wraz z irynotekaniem (CBI) lub bez irynotekanu.²¹ W obu ramionach badania uzyskano intrygujące wyniki, bowiem wartości wszystkich parametrów oceniających skuteczność leczenia przewyższały wartości stwierdzone w historycznej grupie kontrolnej. Toksyczność nie była większa od przewidywanej po zastosowaniu każdego z leków w monoterapii.

W dwóch kolejnych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych na mCRC,^{22,23} Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation (PACCE; FOLFOX lub FOLFIRI wraz z bevacyzumabem i w skojarzeniu z panitumumabem lub bez) oraz CAIRO2 (kapecytabina, oksaliplatyna i bevacyzumab w skojarzeniu z cetuksymabem lub bez) stwierdzono jednak gorsze wyniki w ramionach zawierających inhibitor VEGF i EGFR. W obu badaniach po leczeniu dwoma przeciwciałami uzyskiwano gorsze wyniki dotyczące PFS. Ponadto w badaniu PACCE w ramieniu FOLFOX z bevacyzumabem i panitumumabem OS było krótsze o 5,1 miesiąca niż w grupie kontrolnej. Wyniki tych badań sprawiły, że skojarzenia inhibitorów VEGF i EGFR z chemioterapią nie stosuje się poza badaniami klinicznymi.

DROBNOCZĄSTECZKOWE INHIBITORY SZLAKU PRZEMIAN VEGF

Punktami uchwytu działania TKI są kinazy VEGF, a także dalsze wewnątrzkomórkowe procesy uczestniczące w szlaku przekazywania sygnału prowadzącego do rozplemu komórek, takie jak RAS/RAF/kinaza białkowa aktywowana mitogenem (mitogen-activated protein kinase, MEK)/kinaza regulowana sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK).²⁴ Inhibitory kinazy tyrozynowej są zatem atrakcyjną metodą leczenia chorych na CRC, ponieważ u około 50% z nich występują mutacje RAS lub RAF,^{25,26} przyczyniające się do konstytutywnej ekspresji VEGF.²⁷ Założenie to wydaje się słuszne, dotychczas jednak nie określono roli TKI w leczeniu chorych na CRC. W przeciwieństwie do chorych na RCC lub raka wątrobowokomórkowego ani sunitynib, ani sorafenib stosowane pojedynczo nie okazały się skuteczne wobec CRC.^{28,29} Coraz więcej dowodów świadczy jednak, że skojarzenie chemioterapii cytotoksycznej lub nawet bevacyzumabu z TKI wykazuje kliniczną skuteczność u chorych na CRC.

SUNITYNIB

Sunitynib jest TKI cechującym się aktywnością ukierunkowaną przeciw VEGFR2, a także przeciw receptorowi PDGF (PDGFR), kinazie tyrozynowej 3 podobnej do FMS (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT-3), KIT, czynniki 1 stymulującemu tworzenie kolonii (colony-stimulating factor 1, CSF-1) oraz RET. Mimo obiecujących

wyników uzyskanych w badaniach klinicznych z użyciem obcogatunkowych przeszczepów CRC³⁰ wydaje się, że sunitynib stosowany w monoterapii nie wykazuje znaczącej aktywności. W badaniu II fazy,³¹ oceniającym skuteczność sunitynibu u chorych na mCRC z progresją nowotworu po standardowej chemioterapii, w grupie 84 chorych częściową odpowiedź (partial response, PR) obserwowano tylko u jednego, a u 13 dalszych nastąpiła stabilizacja nowotworu trwająca co najmniej 22 tygodnie. Badanie zakończono z uwagi na brak odpowiedzi na leczenie.

W kolejnych badaniach skupiono się na kojarzeniu sunitynibu z chemioterapią cytotoksyczną. Podczas badania II fazy³² oceniającego dawkowanie i skuteczność schematu FOLFIRI stosowanego wraz z sunitynibem w leczeniu pierwszej linii chorych na mCRC wykazano jego aktywność kliniczną, natomiast badanie III fazy oceniające skuteczność tego schematu u chorych dotąd nieleczonych trwa. Ponadto jest prowadzone badanie fazy III porównujące sunitynib wraz z FOLFOX z bewacyzumabem wraz z FOLFOX w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego CRC.

SORAFENIB

Sorafenib jest inhibitorem wielu kinaz o działaniu ukierunkowanym na wiele punktów uchwytu, m.in. wszystkie VEGFR, PDGFR, c-kit i RAF.³³ Wstępne dane kliniczne sugerowały, że sorafenib może nasilać aktywność przeciwnowotworową bewacyzumabu, hamując ekspresję VEGF na drodze dwóch różnych mechanizmów. Badanie I fazy z eskalacją dawki sorafenibu skojarzonego z bewacyzumabem³⁴ wykazało robiącą wrażenie aktywność takiego postępowania u chorych na różne nowotwory złośliwe. W badaniu tym uczestniczyło dwóch chorych na CRC i u obu stwierdzono stabilizację nowotworu trwającą co najmniej pół roku. W badaniu II fazy NCCTG ocenia obecnie skuteczność tego skojarzenia leków jako ostatniej linii leczenia chorych na zaawansowanego CRC, a przedstawienia jego wyników można się spodziewać na kongresie ASCO w 2010 r. Trwa również projektowanie badania kojarzącego sorafenib i bewacyzumab z chemioterapią cytotoksyczną.

AKSYTYNIB

Aksytynib jest TKI ocenianym obecnie w badaniach klinicznych, cechującym się aktywnością wobec wszystkich trzech kinaz VEGFR. Podczas badania I fazy³⁵ oceniano jego skuteczność w pierwszej linii leczenia chorych na mCRC w połączeniu z FOLFOX, FOLFIRI lub FOLFOX wraz z bewacyzumabem. Posługując się Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), wśród 30 chorych u ośmiu uzyskano odpowiedź. Trwa-

ją badania II fazy oceniające wpływ aksytynibu skojarzonego z chemioterapią w połączeniu lub bez bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia oraz w skojarzeniu z chemioterapią w drugiej linii leczenia chorych na CRC.

CEDYRANIB

Cedyranib jest kolejnym TKI będącym przedmiotem badań klinicznych. Wykazuje on aktywność przeciw wszystkim trzem kinazom VEGFR. W badaniu I fazy³⁶ stwierdzono, że skojarzenie cedyranibu z FOLFOX było dobrze tolerowane. W serii badań klinicznych (HORIZON) oceniano aktywność leku u chorych na zaawansowanego CRC. HORIZON I było randomizowanym badaniem II fazy, którego uczestnicy otrzymywali FOLFOX w połączeniu z cedyranibem lub bewacyzumabem w drugiej linii leczenia z powodu mCRC.³⁷ Mediana czasu PFS była podobna i wyniosła 7,2 miesiąca w ramieniu cedyranibu (30 mg/24 h) oraz 7,8 miesiąca w ramieniu bewacyzumabu (iloraz zagrożeń 1,17, $p=0,79$). Ten sam schemat jest obecnie stosowany w badaniu III fazy HORIZON III w pierwszej linii leczenia chorych na mCRC. Nabór uczestników tego badania zakończono w styczniu 2009 r., a wyniki powinny być przedstawione na kongresie ASCO w 2010 r. HORIZON II to randomizowane badanie III fazy z użyciem FOLFOX wraz z cedyranibem lub placebo w pierwszej linii leczenia chorych na mCRC.

REGORAFENIB

Regorafenib jest lekiem ocenianym obecnie w badaniach klinicznych, aktywnym przeciw wybranym kinazom tyrozynowym (VEGFR2, VEGFR3, TIE-2, PDGFR, FGFR, RET i c-kit), a także inhibitorem przetwarzania sygnału szlaku RAF/MEK/ERK. Rozszerzoną kohortę uczestników badania I fazy z użyciem tego leku tworzyło 38 chorych na CRC ulegającego progresji mimo dotychczasowego intensywnego leczenia. Wśród 27 chorych nadających się do oceny po 7 tygodniach od rozpoczęcia leczenia u jednego (4%) stwierdzono PR, u 19 zaś (70%) stabilizację nowotworu. Działania niepożądane były zbliżone do spodziewanych po zastosowaniu innych TKI.³⁸ Trwają przygotowania randomizowanego badania III fazy z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo, kojarzącego regorafenib z najlepszym postępowaniem wspomagającym w ostatniej linii leczenia chorych na mCRC.

BRYWANIB

Brywanib jest podwójnym inhibitorem TKI zaburzającym angiogenezę przez hamowanie szlaków przekazywania sygnału zarówno VEGFR, jak i FGFR. Jak dotąd oceniano jego działanie w skojarzeniu z cetuksymabem

w badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem chorych na nowotwory przewodu pokarmowego odporne na chemioterapię. Wśród 34 chorych na mCRC w kohorcie ekspansywnej PR obserwowano u pięciu (15%), a stabilizację nowotworu u 19 (56%).³⁹ Dalsza analiza ujawniła, że wpływ ten jest ograniczony do chorych na nowotwory bez mutacji *KRAS*.⁴⁰ Trwa badanie III fazy oceniające skuteczność skojarzenia tych leków u chorych na mCRC.

PODSUMOWANIE

Leczenie antyangiogenne polegające na hamowaniu układu VEGF odgrywa wyraźną rolę w leczeniu chorych na CRC. Trwają badania oceniające najlepszy sposób włączenia tych leków do praktyki klinicznej. Dotychczasowe dowody świadczą, że zahamowanie VEGF jest najskuteczniejsze u chorych z przerzutami, nie zaś jako leczenie adiuwantowe. Teoretycznie hamujące działanie dwóch przeciwciał ukierunkowanych na VEGF i EGFR powinno wywierać wpływ addytywny lub nawet synergistyczny. Wyniki dwóch randomizowanych badań III fazy wykazują jednak, że takie skojarzone leczenie nie poprawia wyników, może natomiast być szkodliwe. U chorych na mCRC nie zaleca się jednoczesnego stosowania bewacyzumabu i cetuksymabu lub panitumumabu. Wyjaśnienia wymaga również, czy długotrwałe

leczenie inhibitorem VEGF jest dla chorych korzystne. U 40-50% chorych na nowotwór z mutacjami *KRAS* (lub *BRAF*), którym nie można zaproponować leczenia przeciwciałem ukierunkowanym przeciw EGFR, przydatne może być zastosowanie BBB. Prowadzone obecnie badania ułatwią ustalenie optymalnego czasu trwania leczenia bewacyzumabem. W skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi, innymi lekami o działaniu ukierunkowanym lub obiema tymi grupami leków TKI wykazują obiecującą aktywność przeciw CRC. W przyszłości wykorzystanie inhibitorów VEGF w praktyce klinicznej będzie się prawdopodobnie opierać na kojarzeniu ich z innymi lekami o działaniu cytotoksycznym lub ukierunkowanym.

OŚWIADCZENIE

Dr Grothey jest konsultantem następujących firm farmaceutycznych: Amgen, Bayer, Pfizer, Roche/Genentech, Sanofi-Aventis i Bristol-Myers Squibb.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, July 2010; 22 (4): 374-380, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- • wyjątkowo interesujące

- 1 Verheul HM, Voest EE, Schlingemann RO. Are tumours angiogenesis-dependent? *J Pathol* 2004;202:5-13.
- 2 Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011-1027.
- 3 Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676.
- 4 Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-745.
- 5 Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-434.
- 6 Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-11398.
- 7 Camidge DR, Eckhardt SG, Diab S, et al. A phase I dose-escalation study of weekly IMC-1121B, a fully human antivascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) IgG1 monoclonal antibody (Mab), in patients (pts) with advanced cancer [abstract #3032]. *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl).
- 8 Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-08 [abstract #LBA4]. *J Clin Oncol* 2009;27(18 Suppl).
- 9 Duże badanie III fazy oceniające przydatność bewacyzumabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 w leczeniu adiuwantowym. W ciągu pierwszych 18 miesięcy od rozpoczęcia tego leczenia obserwowano wprawdzie zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu, nie przełożyło się to jednak na 3-letnie DFS.
- 10 Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3385-3390.
- 11 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877.
- 12 Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009;15:220-231.
- 13 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
- 14 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
- 15 Randomizowane badanie III fazy ukazujące korzystny wpływ bewacyzumabu i chemioterapii opartej na oksaliplatynie na wyniki leczenia pierwszej linii chorych na mCRC. Chociaż korzystny wpływ na OS nie był znamieny statystycznie, przyczyniło się do tego zapewne skrzyżowanie badanych grup podczas stosowania kolejnych schematów leczenia. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność schematu stosowanego najczęściej w pierwszej linii leczenia chorych na CRC.
- 16 Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012.
- 17 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529.
- 18 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786.
- 19 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. 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.
- 20 Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26:5326-5334.

- Jest to wprawdzie badanie obserwacyjne, na jego podstawie wykazano jednak bardzo korzystny wpływ długotrwałego leczenia bewacyzumabem na przeżycie.
- 19 Purdie DM, Berlin JD, Flynn PJ, et al. The safety of long-term bevacizumab use: results from the BRiTE observational cohort study (OCS). *J Clin Oncol* 2008; 26(20 Suppl).
- 20 Arnold D, Reinacher-Schick A, Müller L, et al. Bevacizumab (Bev) beyond progression (BP) in combination with second-line chemotherapy (CT) after failure of a Bev containing first-line CT in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Preliminary baseline and safety analysis from the AIO 0504/AGMT phase III study [abstract #469]. Presented at 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium; 2008.
- 21 Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557–4561.
- 22 Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672–680.
- Badanie III fazy wykazujące, że skojarzenie bewacyzumabu z panitumumabem i chemioterapią nie przynosi korzyści chorym na mCRC, skraca natomiast OS.
- 23 Töl J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563–572.
- Badanie III fazy oceniające wyniki leczenia dwoma przeciwciałami hamującymi VEGF i EGFR, bewacyzumabem i cetuksymabem, skojarzonymi z chemioterapią opartą na cisplatynie. Potwierdzono szkodliwy wpływ działania dwóch przeciwciał powodujących skrócenie PFS i pogorszenie jakości życia. Potwierdzono, że wyniki uzyskane podczas badania PACCE nie były spowodowane jedynie działaniami niepożądanymi panitumumabu.
- 24 Ivy SP, Wick JY, Kaufman BM. An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:569–579.
- Bardzo wszechstronny przegląd TKI wykorzystywanych w celu hamowania szlaku przemian VEGF. Podano znakomity opis mechanizmu działania tych leków i profilów ich działań niepożądanych.
- 25 Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter 'RASCAL' study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:675–684.
- 26 Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–954.
- 27 Cassano A, Bagala C, Battelli C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor, mitogen-activated protein kinase and p53 in human colorectal cancer. *Anticancer Res* 2002;22:2179–2184.
- 28 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–134.
- 29 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378–390.
- 30 Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327–337.
- 31 Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4793–4799.
- 32 Starling N, Vázquez F, Cunningham D, et al. Phase I study to evaluate the safety and efficacy of sunitinib in combination with FOLFIRI in treatment-naïve metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract #3563]. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl).
- 33 Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7:3129–3140.
- 34 Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol* 2008;26:3709–3714.
- 35 Sharma S, Abhyankar V, Burgess RE, et al. A phase I study of axitinib (AG-013736) in combination with bevacizumab plus chemotherapy or chemotherapy alone in patients with metastatic colorectal cancer and other solid tumors. *Ann Oncol* 2010;21:297–304.
- 36 Chen E, Jonker D, Gauthier I, et al. Phase I study of cediranib in combination with oxaliplatin and infusional 5-Fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1481–1486.
- 37 Cunningham D, Wong RP, D'haens G, et al. A phase II, double-blind, randomized multicenter study of cediranib with FOLFOX *versus* bevacizumab with FOLFOX in patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): final PFS results [abstract #4028]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl).
- 38 Strumberg D, Scheulen ME, Frost A, et al. Phase I study of BAY 73-4506, an inhibitor of oncogenic and angiogenic kinases, in patients with advanced refractory colorectal carcinoma (CRC) [abstract #3560]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- 39 Garrett CR, Siu LL, Giaccone G, et al. A phase I study of brivanib alaninate (BMS-582664), an oral dual inhibitor of VEGFR and FGFR tyrosine kinases, in combination with full dose cetuximab (BC) in patients (pts) with advanced gastrointestinal malignancies (AGM) who failed prior therapy [abstract#4111]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl).
- 40 Ayers M, Awad M, Malone D, et al. Correlation between K-ras status and efficacy results from a phase I/II study of brivanib alaninate in combination with cetuximab in patients (pts) with advanced or metastatic colorectal cancer (CRC) [abstract #375]. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium.