

Leczenie ukierunkowane skojarzone z chemioradioterapią w raku przełyku: obecne badania i dalsze perspektywy

Theodore S. Hong, MD, Jennifer Y. Wo, MD, Eunice L. Kwak, MD, PhD

Semin Radiat Oncol 2013, 23: 31-37.

Analizie poddano przydatność kojarzenia leczenia o ukierunkowanym działaniu z chemioradioterapią u chorych na raki przełyku i połączenia przelykowo-żołądkowego. W przypadku chorych na raki przełyku i żołądka najintensywniejsze dotychczas badania dotyczyły szlaków przemian receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), receptora naskórkowego czynnika wzrostu oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. W badaniach przedklinicznych wykazano skuteczność leków ukierunkowanych na wymienione punkty uchwytu, a także udowodniono ich przydatność w przypadku innych nowotworów. Mimo to wyniki badań dotyczących skuteczności tej grupy leków w skojarzeniu z chemioradioterapią lub stosowanych samodzielnie u chorych na raka przełyku albo żołądka okazały się niejednoznaczne. Autorzy niniejszego artykułu przeanalizowali możliwości leczenia o ukierunkowanym działaniu w przypadku raka przełyku i żołądka, skupiając się zwłaszcza na ich stosowaniu w połączeniu z chemioradioterapią. Omówiono też metody kojarzenia chemioradioterapii z lekami działającymi na inne punkty uchwytu związane ze szlakami przemian w tych nowotworach, takie jak c-MET, białka szoku cieplnego 90 i Sonic hedgehog.

Skutecznymi metodami leczenia chorych na raka przełyku są neoadiuwantowa i definitywna chemioradioterapia. Jednoznacznie udowodniono, że chemioradioterapia wpływa na poprawę przeżycia, stwarza możliwość uzyskania wyleczenia, a także może być postępowaniem alternatywnym dla chirurgii.¹⁻³ Jednak mimo obserwowanej poprawy przeżycia niezbędne są poszukiwania nowych, skuteczniejszych metod leczenia.

Z uwagi na zbliżoną częstość występowania raków typowych dla żołądka i przełyku w okolicy połączenia przelykowo-żołądkowego (gastroesophageal junction, GEJ), postępy w leczeniu ukierunkowanym chorych na raka przełyku oraz żołądka były ze sobą ściśle związane. Dawniej raki GEJ uwzględniano w wielu badaniach dotyczących leczenia uzupełniającego i neoadiuwantowego. Podstawową zasadą była ocena skuteczności leku u chorych z przerzutami, następnie jego aplikacja do schematu chemioradioterapii, a w końcu ocena w badaniu randomizowanym.

Autorzy niniejszego artykułu omówili trzy najdokładniej zbadane leki o ukierunkowanym działaniu, oceniane według przytoczonej zasady, a mianowicie trastuzumab (lek ukierunkowany przeciw HER2), bewacyzumab (lek ukierunkowany przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń [vascular endothelial growth factor, VEGF]) i cetuksymab (lek ukierunkowany przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu). W drugiej części opracowania skupiono się na

Dr Hong,

Department of Radiation Oncology,
Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School,
Boston, MA, Stany Zjednoczone.

Dr Wo,

Department of Radiation Oncology,
Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School,
Boston, MA, Stany Zjednoczone.

Dr Kwak,

Division of Hematology Oncology,
Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School,
Boston, MA, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Theodore S. Hong, MD,
Department of Radiation Oncology,
Massachusetts General Hospital,
100 Blossom St, Cox 3,
Boston, MA 02114, USA;
e-mail: tshong1@partners.org

szlakach przemian i lekach ukierunkowanych będących przedmiotem obecnie prowadzonych badań klinicznych u chorych na raki przełyku i żołądka.

LEKI BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ZAAWANSOWANYCH BADAŃ

Trastuzumab

Uzasadnienie podjęcia badań

Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) jest członkiem rodziny receptora HER, w skład której wchodzi cztery glikoproteiny przezbłonowe (HER1-4). HER2 nie posiada naturalnego liganda i do aktywowania szlaku przekazywania sygnału konieczna jest heterodimeryzacja z innymi receptorami HER. Dobrze wiadomo, że w raku piersi nadekspresja lub amplifikacja HER2, obserwowane u około 20% chorych, pogarszają rokowanie.⁴ Natomiast zastosowanie trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciw glikoproteinie p185HER2, poprawia przeżycie zarówno chorych z przerzutami, jak i leczonych z intencją wyleczenia.⁵⁻⁷

Stwierdzono, że w rakach przełyku i żołądka nadekspresja HER2 występuje z podobną częstością jak w raku piersi. W dużym wieloośrodkowym badaniu Janjigian i wsp.⁸ wykazali ekspresję HER2 u 20% chorych na raka gruczołowego GEJ i żołądka. Znaczenie rokownicze HER2 pozostaje jednak nieznane. Przeprowadzona w ramach omawianego badania analiza wieloczynnikowa nie ujawniła prognostycznej roli tego zjawiska.

Dane z badań dotyczących chorych z przerzutami

Skuteczność terapeutyczną leczenia ukierunkowanego przeciw HER2 u chorych na raka żołądka i GEJ udowodniono w badaniu Trastuzumab for Gastric Cancer. Było to duże randomizowane wieloośrodkowe badanie, podczas którego u chorych na zaawansowane raki żołądka HER2 pozytywne do standardowej chemioterapii dodawano trastuzumab.⁹ Chorych na raka żołądka lub GEJ HER2 pozytywnego przydzielano losowo do grupy chemioterapii kojarzonej z trastuzumabem lub do grupy wyłącznej chemioterapii. Schemat chemioterapii obejmował 5-fluorouracyl (5-FU) lub kapecytabinę w połączeniu z cisplatiną. Podawano w 6 kursów leczenia w rytmie co 3 tygodnie. Równoległe leczenie trastuzumabem kontynuowano do czasu progresji nowotworu. Za przypadki HER2 pozytywne uznawano te, w których wynik barwienia metodą immunohistochemiczną (immunohistochemistry, IHC) oceniano na 3+. W przypadku stwierdzenia stopnia IHC 2+ amplifikację HER2 potwierdzano metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*.

Ekspresję HER2 oceniono u 3807 chorych w ośrodku centralnym. Wynik HER2 pozytywny stwierdzono u 594 chorych (22,1% przypadków), których przydzielono losowo do jednej z dwóch grup wykazujących dużą zgodność pod względem cech klinicznych. Zaplanowaną analizę etapową przeprowadzono po odnotowaniu 75% zdarzeń, po czym niezależny komitet monitorujący dane zalecił ujawnienie danych, ponieważ przekroczono wyjątkowo ustalone założenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 17,1 miesiąca. Dodanie trastuzumabu do chemioterapii skutkowało wydłużeniem mediany czasu przeżycia z 11,1 do 13,5 miesiąca ($p=0,0048$, iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 0,74, 95% przedział ufności [PU] 0,60-0,91). W grupie leczonych z użyciem trastuzumabu również całkowity odsetek odpowiedzi uległ poprawie z 34,5 do 47,3% ($p=0,0017$). Działania niepożądane były zbliżone w obu ramionach badania. Co ważne, nie stwierdzono różnic w częstości występowania zastoinowej niewydolności serca. Bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutu lewej komory nie różniło się istotnie w obu analizowanych grupach (4,6% w ramieniu z trastuzumabem i 1,1% w ramieniu kontrolnym). Na podstawie wyników omawianego badania trastuzumab zarejestrowano do leczenia chorych na zaawansowane, HER2 pozytywne raki żołądka i raki GEJ.

Dane z badań dotyczących chemioradioterapii

Brown University Oncology Group przeprowadziła pilotażowe badanie oceniające skutki dodania trastuzumabu do chemioradioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołowego przełyku.¹⁰ Warunkiem włączenia do badania było rozpoznanie raka HER2 pozytywnego, za co uznawano stwierdzenie stopnia ekspresji 2+/3+ na podstawie barwienia IHC. U wszystkich chorych wykonano fluorescencyjną hybrydyzację *in situ*. Chemioradioterapia polegała na napromienianiu dawką całkowitą wynoszącą 50,4 Gy stosowaną jednocześnie z cotygodniowym podaniem cisplatin (25 mg/m²) i paklitakselu (50 mg/m²). W grupie pierwszej 3 chorzy otrzymywali trastuzumab w dawce wynoszącej 2 mg/kg w bolusie w pierwszym tygodniu, a następnie co tydzień w dawce wynoszącej 1 mg/kg. W grupie drugiej 3 chorzy otrzymali dawkę wynoszącą 3 mg/kg w bolusie w pierwszym tygodniu, a następnie co tydzień dawkę wynoszącą 1,5 mg/kg. W grupie końcowej 13 chorych otrzymało dawkę wynoszącą 4 mg/kg w bolusie w pierwszym tygodniu, a następnie co tydzień dawkę wynoszącą 2 mg/kg. Trastuzumab podawano podtrzymująco przez rok w dawce wynoszącej 6 mg/kg co 3 tygodnie.

Mimo znacznego zaawansowania raka u wielu chorych (u 37% z nich stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych krezki, a u 37% powiększenie węzłów chłon-

nych przestrzeni zaotrzewnowej, wrotnych lub okolicy mięśnia pochylego), odnotowano zaskakująco duży odsetek 3-letniego przeżycia całkowitego wynoszący 47%, choć w wielu przypadkach nie przeprowadzono leczenia operacyjnego z uwagi na zmiany w węzłach chłonnych lub obciążenie innymi chorobami. Nie stwierdzono też zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych zależnych od jednoczesnego lub podtrzymującego podawania trastuzumabu. Ponieważ leczenie chirurgiczne nie było wymagane, dane dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej (pathological complete response, pCR) nie mają znaczenia.

Dalsze kierunki rozwoju chemioradioterapii: RTOG 1010

Opierając się na korzystnych wynikach leczenia skojarzonego z trastuzumabem uzyskanych w grupie chorych z przerzutami oraz zachęcających danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności pochodzących z badania grupy Brown, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) zapoczątkowała randomizowane badanie RTOG 1010 oceniające wyniki dodania trastuzumabu do chemioradioterapii. Uczestniczą w nim chorzy na operacyjnego miejscowo zaawansowanego raka gruczołowego przełyku lub GEJ, u których w ośrodku centralnym przeprowadzono badania przesiewowe w kierunku ekspresji HER2. Chorych z rozpoznaniem raka HER2 pozytywnego przydzielano losowo do grupy jednoczesnego z chemioradioterapią i podtrzymującego leczenia trastuzumabem. Schemat chemioradioterapii polegał na napromienianiu w dawce całkowitej wynoszącej 50,4 Gy stosowanym jednocześnie z cotygodniowym podawaniem karboplatyny (AUC 2) i paklitakselu (50 mg/m²). Wyniki trwającego właśnie badania przyniosą dane, które wpłyną na określenie wskazań do stosowania trastuzumabu u chorych na miejscowo zaawansowane, HER2 pozytywny raki przełyku i GEJ.

Bewacyzumab

Uzasadnienie podjęcia badań

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) jest glikoproteiną, która uczestniczy w procesie angiogenezy na drodze interakcji z rodziną receptorów VEGF. Ponieważ powstawanie nowych naczyń krwionośnych odgrywa zasadniczą rolę w mechanizmie progresji, w wielu typach nowotworów oceniano znaczenie powstrzymywania angiogenezy przez hamowanie aktywności VEGF. Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na VEGF, początkowo opracowanym w celu leczenia chorych na raka jelita grubego. Zachęcające wyniki badań II fazy, przeprowadzonych z udziałem chorych na raka jelita grubego z przerzutami, przyczyniły się do podjęcia randomizowanego badania III fazy. W ramach omawianego bada-

nia 813 chorych na raka jelita grubego z przerzutami otrzymywało irynotekan i 5-FU wyłącznie lub w skojarzeniu z bewacyzumabem. Dodanie bewacyzumabu powodowało wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego z 15,6 do 20,3 miesiąca.¹¹ Skuteczność bewacyzumabu u chorych na raka jelita grubego stanowiła przesłankę do podjęcia badań dotyczących oceny aktywności leku w przypadku innych nowotworów, w tym raka przełyku i żołądka.

Dane z badań dotyczących chorych z przerzutami

Skuteczność bewacyzumabu u chorych na raka przełyku i żołądka oceniano w wielu badaniach II fazy, podczas których lek kojarzony był z różnymi schematami chemioterapii. Shah i ws.¹² w badaniu II fazy kojarzyli bewacyzumab z cisplatyną i irynotekaniem. Odpowiedź terapeutyczną odnotowano u 65% leczonych, a mediana czasu przeżycia wyniosła 12,3 miesiąca. W innym badaniu II fazy Shah i wsp.¹³ oceniali aktywność bewacyzumabu w skojarzeniu z docetaksemem, cisplatyną i 5-FU. Uzyskano odpowiedź terapeutyczną u 67% chorych, przy osiągnięciu spektakularnie długiej, sięgającej 16,8 miesiąca mediany czasu przeżycia. Enzinger i wsp.¹⁴ obserwowali wynoszący 68% odsetek odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem zawierającym docetaksel, cisplatynę i irynotekan.

Ponieważ uzyskane odsetki odpowiedzi były większe od spodziewanych, rozpoczęto badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniu Avastin in Gastric Cancer (AVAGAST) uczestniczyli dotychczas nieleczeni chorzy na nieoperacyjnego zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami raka gruczołowego żołądka lub GEJ. Przydzielano ich losowo do grupy otrzymującej bewacyzumab lub placebo, podawanych w skojarzeniu z kapecytabiną (lub 5-FU) i cisplatyną. W badaniu uczestniczyło 774 chorych, wśród których przerzuty stwierdzono u 95%.¹⁵ Z obszaru Azji i Pacyfiku pochodziło 49%, z Europy 32%, zaś z obu Ameryk 19% badanych. Mediana czasu przeżycia wyniosła 10,1 miesiąca w grupie wyłącznej chemioterapii w porównaniu do 12,1 miesiąca w grupie chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem (HR 0,87, $p=0,1002$). Różnica w przeżyciu całkowitym nie osiągnęła wprawdzie znamienności statystycznej, ale stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji z 5,3 do 6,7 miesiąca (HR 0,80, $p=0,0037$) oraz poprawę całkowitego odsetka odpowiedzi terapeutycznych z 29,5 do 38% ($p=0,0121$). Co ciekawe, obserwowano silną zależność odnoszonych korzyści od obszaru geograficznego. Największą korzyść odnosili mieszkańcy Ameryk, wśród których przeżycie całkowite wydłużyło się z 6,7 do 11,5 miesiąca (HR 0,63), w przeciwieństwie do Europejczyków (8,6 vs 11,1 miesiąca,

HR 0,85) oraz mieszkańców obszaru Azji i Pacyfiku (12,1 vs 13,9 miesiąca, HR 0,97). Przyczyny tego zjawiska nie zostały w pełni poznane. Mimo niezbyt korzystnych wyników tego badania w aspekcie celu głównego (przeżycie całkowite) pewne tendencje obserwowane podczas analizy drugorzędowych punktów końcowych skłoniły do dalszej oceny skuteczności bewacyzumabu u chorych z przerzutami.

Dane z badań dotyczących chemioradioterapii

W doniesieniu o przełomowym znaczeniu Willett i wsp.¹⁶ wykazali, że u chorych na raka odbytnicy leczenie bewacyzumabem może zmodyfikować naturalny przebieg nowotworu i teoretycznie poprawić skuteczność radioterapii. Taki schemat postępowania zastosowano w badaniu II fazy, oceniającym przydatność neoadiuwantowej chemioradioterapii z użyciem bewacyzumabu i erlotynibu u chorych na zaawansowanego miejscowo raka przełyku.¹⁷ Uczestniczyli w nim chorzy na raka przełyku lub GEJ w I-III stopniu zaawansowania. W 95% przypadków rozpoznano raka gruczołowego, a u 93% chorych ustalono II lub III stopień zaawansowania. Bewacyzumab dodawano do schematu zawierającego karboplatinę (AUC 5, w dniach 1 i 22), paklitaksel (200 mg/m², w dniach 1 i 22) oraz 5-FU (podawany w ciągłym wlewie w dawce 225 mg/m²/24 h, w dniach 1-35) skojarzonego z napromienianiem w dawce całkowitej 45 Gy. Do badania włączono 60 chorych, spośród których 57 można było poddać ocenie. Całkowitą odpowiedź patologiczną stwierdzono u 30% chorych.

W innym badaniu II fazy Ilson i wsp.¹⁸ oceniali skuteczność poprzedzającej operację chemioradioterapii z użyciem cisplatyny, irynotekanu i bewacyzumabu. Chorzy na raka gruczołowego przełyku typu I lub II według klasyfikacji Siewerta otrzymywali chemioterapię indukcyjną złożoną z cisplatyny, irynotekanu i bewacyzumabu. Następnie wdrażano jednocześnie chemioterapię złożoną z tych samych leków w skojarzeniu z napromienianiem w dawce całkowitej 50,4 Gy. Po operacji kontynuowano leczenie bewacyzumabem. Do badania włączono 33 chorych, wśród których u 64% ustalono stopień zaawansowania T3N1. Całkowitą odpowiedź patologiczną stwierdzono u 4 spośród 33 chorych (12%). Mediana przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 14 i 30 miesięcy.

Dalsze kierunki rozwoju chemioradioterapii

Niekorzystne pierwotne wyniki badania AVAGAST ostudziły nieco entuzjastyczne podejście do możliwości wykorzystania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią u chorych na raka przełyku. Ponieważ w omówionym wyżej badaniu II fazy nie uzyskano poprawy

odsetka pCR w porównaniu z obserwowanym w grupach chorych leczonych wcześniej, nie podjęto badań III fazy oceniających skuteczność dodania bewacyzumabu do chemioradioterapii u chorych na raka przełyku.

Cetuksymab/panitumumab

Uzasadnienie podjęcia badań

EGFR jest członkiem tej samej rodziny glikoprotein przezłonowych co HER2. Ligand wiążący zewnątrzkomórkową domenę EGFR aktywuje szlak sygnałowy odpowiadający za progresję i proliferację komórek. Intensywnie badanymi szlakami przemian są ras-raf-mek-erk i kinaza 3 fosfoinozytydu-AKT-mTOR.

Cetuksymab i panitumumab są przeciwciałami monoklonalnymi o działaniu ukierunkowanym przeciw EGFR. Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem mysio-ludzkiem, a panitumumab przeciwciałem w pełni ludzkim. Wykorzystanie cetuksymabu w leczeniu chorych na raka przełyku i żołądka wzbudzało duże zainteresowanie, gdy lek skutkował poprawą zmiennych przeżycia chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi napromienianych z intencją wyleczenia.¹⁹ Cetuksymab i panitumumab okazały się aktywne wobec raka jelita grubego cechującego się brakiem mutacji w genie KRAS.²⁰⁻²² W rakach przełyku i żołądka odnotowano zmienną częstość występowania nadekspresji EGFR, wynoszącą od 30 do 90%.^{23,24} Ekspresja EGFR wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Spostrzeżenia te stanowiły podstawę rozpoczęcia badań dotyczących oceny skuteczności cetuksymabu u chorych na raki żołądka i przełyku w skojarzeniu z chemioterapią i chemioradioterapią.

Dane z badań dotyczących chorych z przerzutami

Przeprowadzono wiele badań II fazy oceniających skuteczność cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka. W jednym z pierwszych Pinto i wsp.²⁵ analizowali przydatność cetuksymabu skojarzonego ze schematem FOLFIRI u nieleczonych wcześniej chorych na zaawansowanego raka żołądka lub GEJ. Skojarzone leczenie według przedstawionego schematu przeprowadzono u 38 chorych. Początkowa dawka cetuksymabu wynosiła 400 mg/m², a następnie lek podawano raz w tygodniu w dawce 250 mg/m². Całkowity odsetek odpowiedzi terapeutycznych wyniósł 44,1%, a mediana czasu przeżycia 16 miesięcy. W innym randomizowanym badaniu II fazy cetuksymab dodawano do trzech schematów chemioterapii: EFC (epirubicyna, cisplatyna i 5-FU), IC (cisplatyna i irynotekanu) oraz FOLFOX.²⁶ Odsetki odpowiedzi uzyskane w poszczególnych ramionach badania wyniosły odpowiednio 58, 38 i 51%.

Rolę leczenia ukierunkowanego przeciw EGFR u chorych na zaawansowanego raka przełyku lub żołądka oceniano w badaniu III fazy REAL 3, podczas którego kojarzono panitumumab z chemioterapią.²⁷ Chorych na raki przełyku, żołądka lub połączenia GE, nieoperacyjne lub z przerzutami, przydzielono losowo do grupy otrzymującej schemat EOC (epirubicyna, oksaliplatyna i kapecytabina) w skojarzeniu z panitumumabem lub do grupy wyłącznej chemioterapii. Zaplanowana wcześniej analiza etapowa ujawniła, że po włączeniu 553 (76%) chorych w grupie panitumumabu uzyskano znamienne statystycznie gorsze wyniki. Mediana czasu przeżycia wyniosła w grupie wyłącznej chemioterapii 11,3 miesiąca w porównaniu z 8,8 miesiąca w grupie panitumumabu (HR 1,37, $p=0,013$). Choć wyniki osiągnięte u chorych, u których w trakcie leczenia panitumumabem wystąpiła wysypka, były lepsze niż u pozostałych, mediana czasu przeżycia w podgrupie chorych z wysypką pozostała gorsza niż w grupie wyłącznej chemioterapii.

Dane z badań dotyczących chemioradioterapii

Skuteczność chemioradioterapii skojarzonej z cetuksymabem oceniano w wielu badaniach II fazy. W jednym z nich, przeprowadzonym przez Brown University Oncology Group i zespół z Uniwersytetu Maryland, oceniono 60 chorych leczonych cetuksymabem, paklitakselem i cisplatyną w skojarzeniu z radioterapią. Odsetek pCR wyniósł 27%.²⁸ W badaniu Ib/II fazy SAKK 75/06, przeprowadzonym przez Swiss Group for Clinical Cancer Research, 28 chorych na raka gruczołowego lub raka płaskonabłonkowego leczono indukcyjnie cisplatyną, docetakselem i cetuksymabem, po czym wdrażano napromienianie w dawce całkowitej 45 Gy z jednoczesnym podawaniem cisplatyny i cetuksymabu. Odsetek pCR wyniósł 32%. W żadnym z przedstawionych badań dodanie cetuksymabu nie zwiększało ryzyka zależnego od leczenia.²⁹

Natomiast autorzy badania ECOG 2205 oceniali skuteczność neoadiuwantowego schematu leczenia kojarzącego cetuksymab z podawanym we wlewie ciągłym 5-FU, oksaliplatyną i napromienianiem. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu wystąpienia licznych wczesnych zgonów. Spośród 18 uczestników 4 zmarło po operacji z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome, ARDS), mimo starannego przestrzegania wytycznych dawkowania promieniowania na płuca. Tak częste występowanie ARDS, którego nie obserwowano w innych badaniach wykorzystujących 5-FU z oksaliplatyną i radioterapią, zwiększa prawdopodobieństwo wpływu dodania cetuksymabu na nasilenie ryzyka wystąpienia powikłań płucnych po operacji.³⁰

Dalsze kierunki rozwoju chemioradioterapii

RTOG 0436 jest randomizowanym badaniem III fazy, w trakcie którego chorzy na nieoperacyjnego raka przełyku otrzymują cisplatynę, paklitaksel i napromienianie w dawce całkowitej 50,4 Gy (według schematu zastosowanego w badaniu Brown/Uniwersytet Maryland) jako leczenie wyłączone lub skojarzone z cetuksymabem. Wiosną 2012 r. autorzy badania przeprowadzili zaplanowaną wcześniej analizę etapową z intencją udokumentowania założonej wyższości ramienia z cetuksymabem wyrażonej odsetkiem klinicznych odpowiedzi całkowitych. Z uwagi na nieosiągnięcie założonego punktu końcowego zakończono dalszy nabór jego uczestników.

Brytyjskie badanie SCOPE1 zaprojektowano podobnie. Jest to dwuramienne badanie randomizowane II/III fazy, porównujące skuteczność cisplatyny, kapecytabiny i napromieniania w skojarzeniu z cetuksymabem ze skutecznością wyłącznej chemioradioterapii.³¹ Autorzy tego badania również przeprowadzili zaplanowaną wcześniej analizę etapową danych uzyskanych po zakończeniu części II fazy w celu udokumentowania założonej w projekcie skuteczności leczenia w ramieniu cetuksymabu wyrażającej się brakiem niepowodzenia po 24 tygodniach obserwacji w 75% przypadków.

Biorąc pod uwagę niekorzystne wyniki badania REAL 3 oraz zakończenie naboru chorych na raka gruczołowego do badania RTOG 0436 z uwagi na brak wykazanej skuteczności cetuksymabu, wydaje się mało prawdopodobne, by w Stanach Zjednoczonych nadal wykorzystywano leczenie ukierunkowane przeciw EGFR w badaniach z udziałem niedobieranych grup chorych.

POZNANE PUNKTY UCHWYTU/NOWE LEKI

Szlaki przemian HER2, VEGF i EGFR poznano dokładniej w trakcie badań dotyczących omówionych wyżej leków. Wśród chorych na raka przełyku trwa ocena możliwości wykorzystania w skojarzeniu z chemioradioterapią nowych leków, już stosowanych w przypadku innych nowotworów.

HER2: trastuzumab z emtansyną (T-DM1)

Trastuzumab z emtansyną (T-DM1) jest połączeniem przeciwciała z lekiem, co skutkuje silnym działaniem ukierunkowanym przeciw mikrotubulom. Niedawno przeprowadzono badanie III fazy, w którym oceniano T-DM1 w porównaniu z lapatynibem i kapecytabiną w opornym na leczenie trastuzumabem raku piersi cechującym się ekspresją HER2. Dzięki zastosowaniu T-DM1 uzyskano poprawę mediany czasu przeżycia (nie

osiągnięto mediany *vs* 23,3 miesiąca, HR 0,621, 95% PU 0,475-0,813, $p=0,0005$).³² Leczenie T-DM1 przyniosło też większy odsetek odpowiedzi (43,6 *vs* 30,8%) i wydłużyło czas trwania odpowiedzi (12,6 *vs* 6,5 miesiąca). Wczesne wyniki badań przedklinicznych przeprowadzonych na komórkach ludzkiego raka żołądka i obcogatunkowych przeszczepach nowotworów również sugerują, że T-DM1 jest skuteczniejszy od trastuzumabu.³³ Wykazano także skuteczność T-DM1 przeciw obcogatunkowym przeszczepom nowotworów, w których rozwinęła się oporność na działanie trastuzumabu. Opierając się na tych wynikach, rozpoczęto międzynarodowe badanie II/III fazy, dotyczące drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka przełyku lub żołądka, którzy będą przydzielani losowo do grupy otrzymującej T-DM1 lub do grupy otrzymującej taksoid (cotygodniowo paklitaksel lub co 3 tygodnie docetaksel).

Leczenie antyangiogenne: sorafenib

Sorafenib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej działającym na kilka punktów uchwytu, w tym VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Raf-1, Braf i PDGFR1. Lek został zarejestrowany do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego i raka wątrobowokomórkowego. Z uwagi na szeroki zakres punktów uchwytu działania sorafenibu oraz intensywny postęp w badaniach nad bewacyzumabem, rozpoczęto ocenę przydatności sorafenibu u chorych na raka przełyku lub żołądka. W badaniu ECOG 5203 sorafenib skojarzono z chemioterapią docetakselem i cisplatyną u nieleczonych dotychczas chorych na raka żołądka lub GEJ, zaawansowanego lub z przerzutami. Uczestniczyło w nim 44 chorych, a uzyskano odsetek odpowiedzi wynoszący 41%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 13,6 miesiąca.³⁴ W badaniu II fazy z użyciem pojedynczego leku chorzy leczeni wcześniej z powodu raka przełyku lub GEJ otrzymywali sorafenib w dawce 400 mg 2 razy na dobę.³⁵ U jednego z chorych uzyskano trwałą odpowiedź całkowitą, a u innego trwałą stabilizację utrzymującą się powyżej 19 miesięcy. Skuteczność sorafenibu w leczeniu chorych na zaawansowanego miejscowo raka przełyku pozostaje nieznana, prawdopodobnie jednak będzie oceniana jako leczenie podtrzymujące.

NOWE LEKI

Czynnik wzrostu hepatocytów/mezenchymalny nabłonkowy czynnik przejściowy (Hgf/Met)

Potencjalnymi punktami uchwytu działania leków stosowanych u chorych na raka przełyku lub żołądka są receptor powierzchni komórkowej c-MET (mezenchy-

malno-nabłonkowy czynnik przejściowy [mesenchymal-epithelial transition factor, MET]) i jego ligand, czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor, HGF). W warunkach fizjologicznych aktywacja kinazy tyrozynowej MET następuje za pośrednictwem wiązania HGF, co zapoczątkowuje aktywność szlaku przenoszenia sygnałów, w którym uczestniczą Ras, PI3K, mTOR, STAT3 oraz NF- κ B.^{36,37} Oś HGF/MET może też stymulować komórki nowotworów nabłonkowych, zmieniając tym samym ich mikrośrodowisko i sprzyjając angiogenezie.^{38,39} Fizjologiczne przekazywanie sygnału szlakiem MET modyfikują nadekspresja liganda/receptora, amplifikacja lub mutacje genu *MET*.³⁸ Amplifikacja genu *MET* jest charakterystycznym czynnikiem zapoczątkowującym rozwój niektórych nowotworów przełyku i żołądka.⁴⁰⁻⁴³ Mutacje genu *MET* opisywano też w dziedzicznym lub samoistnym raku brodawkowym nerki, raku przełyku lub żołądka, raku wątrobowokomórkowym, nowotworach narządów głowy i szyi, drobnokomórkowym raku płuca oraz glejaku.^{38,44,45} Strategie hamowania osi HGF/MET polegają na blokowaniu zarówno liganda, jak i receptora.

Działanie ukierunkowane na receptor: kryzotynib

Kryzotynib jest dostępnym w formie doustnej silnym inhibitorem kinazy MET, a także kinazy ALK (anaplastic lymphoma kinase). Food and Drug Administration zarejestrowała go do leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca cechującego się ekspresją ALK.⁴⁶ W wielu ośrodkach przeprowadzono badania przesiewowe 489 chorych na raka gruczołowego przełyku lub żołądka w kierunku określenia częstości amplifikacji genu *MET*.⁴⁷ Amplifikację stwierdzono u 2% chorych. Nowotwory cechujące się amplifikacją genu *MET* były zwykle rakami gruczołowymi o wysokim stopniu złośliwości, ujawniającymi się w zaawansowanym stadium rozwoju. Mediana czasu przeżycia chorych na takie nowotwory wynosi zaledwie 7,1 miesiąca. Wśród 4 chorych leczonych kryzotynibem u 2 obserwowano odpowiedź ze strony nowotworu (zmniejszenie masy guza o 30 i 16%) trwającą odpowiednio 3,7 i 3,5 miesiąca. W badaniu tym wykazano rzadkość występowania amplifikacji genu *MET* w rakach przełyku i żołądka, agresywność przebiegu takich nowotworów i możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenie inhibitorami MET.

Działanie ukierunkowane na ligand: rylotumumab

Rylotumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym o działaniu ukierunkowanym na HGF. W randomizowanym badaniu II fazy chorych na nowo rozpoznanego raka żołądka przydzielano losowo do grupy otrzymującej rylotumumab w jednej z dwóch dawek (15 lub 7,5 mg/kg) w połączeniu z chemioterapią schematem ECX (epirubicyna, cisplatyna, kape-

cytabina) lub do grupy wyłącznej chemioterapii.⁴⁸ Za nasiloną ekspresję MET uznawano dodatni wynik barwienia metodą IHC w ponad 50% komórek. W podgrupie o silnej ekspresji MET, do której zaliczono około połowę chorych, mediana czasu przeżycia była w obu ramionach z rylotumumabem dłuższa niż w ramieniu wyłącznej chemioterapii (11,1 vs 5,7 miesiąca, HR 0,29, 95% PU 0,11-0,76, $p=0,012$). Natomiast wśród chorych z ramion rylotumumabu, których nowotwory cechowała słaba ekspresja MET, stwierdzono tendencję do pogorszenia rokowania w porównaniu z obserwowanym w grupie wyłącznej chemioterapii (HR 1,84, 95% PU 0,78-4,34). W grupie wyłącznej chemioterapii wskaźniki przeżycia chorych na nowotwory z silną ekspresją MET były gorsze (HR 3,22, 95% PU 1,08-9,63) niż przeżycie chorych ze słabą ekspresją MET. Wyniki tego badania sugerują, że ekspresja MET może być czynnikiem przepowiadającym dobrą odpowiedź na leczenie przeciwciałami przeciw HGF, a także niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Na podstawie uzyskanych danych zaprojektowano badanie III fazy oceniające przydatność rylotumumabu w pierwszej linii leczenia chorych na raka przełyku lub żołądka cechującego się silną ekspresją MET.

Białko szoku cieplnego 90

Białko szoku cieplnego (heat shock protein 90, Hsp90) jest białkiem opiekuńczym łączącym się z miejscem wiązania nukleotydu i uwalniającym sieć białek. Uważa się, że w następstwie zahamowania Hsp90 białka sieciowe przyjmują nietypowy kształt, dzięki czemu stają się punktem uchwytu działania różnych leków i dochodzi do ich degradacji.⁴⁹ Wśród białek sieciowych Hsp90 są niezmutowane i uaktywnione formy wielu białek ważnych na szlakach przekazywania sygnału, takich jak B-RAF, KIT, MET, EGFR, HER2 i PDGFR. Z uwagi na różnorodność białek sieciowych i ich znaczenia dla przeżycia komórki Hsp90 może być atrakcyjnym punktem uchwytu działania leków.

W badaniu przeprowadzonym w hodowlach komórek ludzkiego raka przełyku oceniano skuteczność inhibitora Hsp90, 17-alliloamino-17-demetoksygeldanamycyny (17-AAG). Stwierdzono, że znacząco zmniejsza on rozplem komórek i skraca ich przeżycie.⁵⁰ Podczas badań przeżycia komórek klonogennych zahamowanie Hsp90 znamienne uczulało komórki nowotworowe na działanie promieniowania jonizującego. W hodowlach komórek napromieniowanych i traktowanych 17-AAG obserwowano znacznie większy odsetek komórek podlegających apoptozie niż w komórkach, które poddawano działaniu każdego z tych czynników osobno, co przemawia za synergią ich działania. Przedstawione wyniki doświadczeń przedklinicznych czynią

tę klasę leków atrakcyjnym przedmiotem badań w skojarzeniu z napromienianiem.

Niedawno zakończono nabór uczestników badania II fazy, podczas którego chorzy na oporne na leczenie raki przełyku lub żołądka z przerzutami otrzymują STA9090, drobnocząsteczkowy inhibitor Hsp90. Z niecierpliwością oczekiwane są wyniki tego badania.

Hamowanie szlaku przemian hedgehog

Szlak przemian hedgehog wpływa na rozwój nowotworu na drodze nadekspresji liganda Sonic hedgehog (SHH) lub aktywacji szlaku przemian w następstwie mutacji jego składowych, takich jak receptor dla SHH (PTCH1), jak ma to miejsce w rdzeniu płodowym. W nadekspresji liganda w rozwoju nowotworów nabłonkowych wydaje się pośredniczyć parakryne oddziaływanie SHH na podścielisko i składową nabłonkową guza. Taki mechanizm obserwuje się w nowotworach litych, takich jak rak trzustki.⁵¹ Zahamowanie omawianego szlaku przemian polega głównie na hamowaniu białka zwanego Smoothened. Związanie się SHH z PTCH ogranicza hamujący wpływ PTCH na Smoothened i umożliwia przetworzenie sygnału. Ostatecznie zwiększa się aktywność jądrowych czynników transkrypcyjnych typu zinc finger z rodziny Gli.⁵²

Hamowanie szlaku hedgehog intensywnie badano w raku trzustki, wiadomo jednak, że ten szlak przekazywania sygnałów wpływa również na przeżycie komórek nowotworowych po zastosowaniu chemioradioterapii. W badaniu przeprowadzonym w MD Anderson Cancer Center ogniska nowotworu przetrwały po chemioradioterapii analizowano za pomocą IHC w kierunku SHH.⁵³ Oceniano też zachodzącą w czasie kinetykę SHH i Gli 1. Nasilenie ekspresji SHH po chemioradioterapii stwierdzono zarówno w obcogatunkowych przeszczepach nowotworów, jak i w przetrwałych ogniskach nowotworowych. W zależnym od SHH przeżyciu komórki wydaje się pośredniczyć oś G1-cyklina-Rb. Badania klonogenne przeprowadzone po napromienianiu komórek skojarzonym z podaniem cykloпамiny, inhibitora szlaku hedgehog, wykazało ponadto uwrażliwienie komórek na działanie promieniowania dzięki zahamowaniu tego szlaku.

W celu uwiarygodnienia tego spostrzeżenia Ajani i wsp.⁵⁴ ocenili 60 chorych poddanych chemioradioterapii z powodu raka przełyku. Za pomocą barwienia IHC oceniano występowanie NF-κB, Gli 1 i SHH. Wiarygodność danych sprawdzano oceniając dodatkową grupę 167 chorych. Wyniki tego badania potwierdziły, że ekspresja SHH i Gli 1 są czynnikami pozwalającymi przewidzieć całkowitą odpowiedź kliniczną. Podsumowując, chemioradioterapia z użyciem leków hamujących

szlak przemian hedgehog może być atrakcyjną strategią terapeutyczną.

KIERUNKI DALSZEGO ROZWOJU

Poglądy na znaczenie kojarzonych z chemioradioterapią metod leczenia o ukierunkowanym działaniu wykorzystywanych u chorych na raka przełyku ulegają ciągłym zmianom. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że niedoskonałość tych metod wynika z niedostatecznego poznania swoistości molekularnej raka przełyku. Skuteczność leczenia o ukierunkowanym działaniu najczęściej oceniano najpierw w nowotworach o zbliżonej charakterystyce, a dopiero później u chorych na raka przełyku lub żołądka. W pierwszym rzędzie były to badania prowadzone u chorych z przerzutami, a następnie ocena leczenia ukierunkowanego w skojarzeniu z napromienianiem. Taka strategia wynika z braku molekularnych modeli raka przełyku u myszy. Badania przedkliniczne są przeprowadzane w hodowlach ko-

mórkowych oraz na modelach przeszczepów obcogatkowych, co stwarza dodatkowe trudności.

W przyszłości konieczne będą badania oceniające nowo rozpoznane szlaki sygnałowe o cechach biologicznych bardziej specyficznych dla raków przełyku i żołądka. Przed rozpoczęciem badań klinicznych należy też lepiej poznać potencjalne działania synergiczne z napromienianiem. Obiecujące metody leczenia o ukierunkowanym działaniu, na przykład na szlak przemian HGF/MET, Hsp90 i szlak hedgehog, wymagają oceny w badaniach klinicznych I/II fazy, połączonych z określeniem wiarygodnych markerów biologicznych, pozwalających lepiej dobrać chorych, którym takie leczenie powinno przynieść korzyść.

© 2013 Elsevier Inc. This article from *Seminars in Radiation Oncology* 2013;23:31-37 Targeted Therapies with Chemoradiation in Esophageal Cancer: Development and Future Directions by Theodore S. Hong, Jennifer Y. Wo, Eunice L. Kwak is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074-2084, 2012
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23:2310-2317, 2005
- Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 99102. *J Clin Oncol* 25:1160-1168, 2007
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177-182, 1987
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-792, 2001
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-1672, 2005
- Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al: Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: A European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 23:2656-2662, 2012
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687-697, 2010
- Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, et al: Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:405-409, 2007
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
- Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al: Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24:5201-5206, 2006
- Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, et al: Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29:868-874, 2011
- Enzinger PC, Ryan DP, Regan E, et al: Phase II trial of docetaxel, cisplatin, irinotecan and bevacizumab in patients with metastatic esophagogastric cancer (abstract 97). Presented at the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 25, 2008, San Francisco, CA
- Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29:3968-3976, 2011
- Willett CG, Boucher Y, Duda DG, et al: Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for bevacizumab with radiation and chemotherapy: Continued experience of a phase I trial in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 23:8136-8139, 2005
- Meluch AA, Bendell JC, Peyton JD, et al: A phase II study of preoperative chemoradiation therapy plus bevacizumab and erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *J Clin Oncol* 28(suppl 15):Abstract 4108, 2010
- Ilson D, Goodman KA, Janjigian YY, et al: Phase II trial of bevacizumab, irinotecan, cisplatin, and radiation as preoperative therapy in esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 20(suppl 4):Abstract 67, 2012
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2006
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357:2040-2048, 2007
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626-1634, 2008
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:1658-1664, 2007
- Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T, et al: Epidermal growth factor receptor status and S-phase fractions in gastric carcinoma. *Oncology* 46:158-161, 1989
- Kim JS, Kim MA, Kim TM, et al: Biomarker analysis in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: Epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with favourable survival. *Br J Cancer* 100:732-738, 2009
- Pinto C, Di Fabio F, Cascinu S, et al: Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal

- junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 18:510-517, 2007
26. Enzinger PC, Burtress B, Hollis D, et al: CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *J Clin Oncol* 15S:4006, 2010
27. Waddell TS, Chau I, Barbachano Y, et al: A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol* 30S:LBA4000, 2012
28. Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al: Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: Assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:391-395, 2008
29. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, et al: Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: A prospective, multicenter phase IB/II trial (SAKK 75/06). *J Clin Oncol* 29:626-631, 2011
30. Kleinberg LR, Catalano PJ, Gibson MK, et al: EOC 2205: A phase II study to measure response rate and toxicity of neo-adjuvant chemoradiotherapy (CRT) (IMRT permitted) with oxaliplatin and infusional 5-fluorouracil plus cetuximab in patients with operable adenocarcinoma of the esophagus: High risk of post-op adult respiratory distress syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:S72, 2010
31. Hurt CN, Nixon LS, Griffiths GO, et al: SCOPE1: A randomized phase II/III multicenter clinical trial of definitive chemoradiation, with or without cetuximab, in carcinoma of the esophagus. *BMC Cancer* 11: 466-476, 2011
32. Blackwell KL, Miles D, Gianni L, et al: Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. *J Clin Oncol* 30S:LBA1, 2012
33. Barok M, Tanner M, Köninkö K, et al: Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer. *Cancer Lett* 306:171-179, 2011
34. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al: Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 28:2947-2951, 2010
35. Ilson D, Janjigian YY, Shah MA, et al: Phase II trial of sorafenib in esophageal and gastroesophageal junction cancer: Response and pro-tracted stable disease observed in adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29S:4100, 2011
36. Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM: MET signaling: Principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11:834-848, 2010
37. Eder JR, Vande Woude GF, Boerner SA, et al: Novel therapeutic inhibitors of the c-Met signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 15:2207-2214, 2009
38. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al: MET, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:915-925, 2003
39. Xin X, Yang S, Ingle G, et al: Hepatocyte growth factor enhances vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Am J Pathol* 158:1111-1120, 2001
40. Smolen GA, Sordella R, Muir B, et al: Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:2316-2321, 2006
41. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al: MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316: 1039-1043, 2007
42. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al: Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell* 17:77-88, 2010
43. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al: Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 6:942-946, 2011
44. Ma PC, Tretiakova MS, MacKinnon AC, et al: Expression and mutational analysis of MET in human solid cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 47: 1025-1037, 2008
45. Ma PC, Tretiakova MS, Nallasura V, et al: Downstream signalling and specific inhibition of c-MET/HGF pathway in small cell lung cancer: Implications for tumour invasion. *Br J Cancer* 97:368-377, 2007
46. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:1693-1703, 2010
47. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, et al: MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol* 29:4803-4810, 2011
48. Oliner KS, Tang R, Anderson A, et al: Evaluation of MET pathway biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R, AMG 102) or placebo in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients with locally advanced or metastatic gastric or esophagogastric junction cancer. *J Clin Oncol* 30S:4005, 2012
49. Whitesell L, Lindquist SL: Hsp90 and the chaperoning of cancer. *Nat Rev Cancer* 5:761-772, 2005
50. Wu X, Wanders A, Wardega P, et al: Hsp90 is expressed and represents a therapeutic target in human oesophageal cancer using the inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin. *Br J Cancer* 100: 334-343, 2009
51. Yauch RL, Gould SE, Scales SJ, et al: A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. *Nature* 455:406-410, 2008
52. Hidalgo M, Maitra A: The hedgehog pathway and pancreatic cancer. *N Engl J Med* 361:2094-2096, 2009
53. Sims-Mourtada J, Izzo JG, Apisarnthanarax S, et al: Hedgehog: An attribute to tumor regrowth after chemoradiotherapy and a target to improve radiation response. *Clin Cancer Res* 12:6565-6572, 2006
54. Ajani JA, Wang X, Maru D, et al: Validated biomarker signatures that predict pathologic response to preoperative chemoradiation therapy with high specificity and desirable sensitivity levels in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 29S:4027, 2011