

Przeciwciała monoklonalne w leczeniu raka jelita grubego

Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer

Sławomir Wileński

Apteka Szpitalna Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Streszczenie

Rak jelita grubego stanowi ważny problem epidemiologiczny. Leczenie tej jednostki chorobowej zależy od stadium zaawansowania klinicznego. Zasadniczą rolę w leczeniu raka jelita grubego odgrywa leczenie chirurgiczne. Leczenie systemowe jest włączane u wybranych chorych w II stopniu zaawansowania i u wszystkich chorych w III i IV stopniu zaawansowania. U chorych w fazie rozsiewu (IV stopień zaawansowania) mogą być wykorzystywane przeciwciała monoklonalne, wśród których wymienić należy leki hamujące angiogenezę (bewacyzumab i ramucyrumab), jak również leki skierowane przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (cetuksymab, panitumumab). Czynniki różnicujące te leki: budowa chemiczna, mechanizm działania, profil toksyczności, doświadczenie w stosowaniu wpływają na wartość kliniczną tych leków i określają ich miejsce w aktualnych standardach leczenia raka jelita grubego w stadium rozsiewu. (*Farm Współ 2020; 13: 181-188*)

Słowa kluczowe: przeciwciała monoklonalne, rak jelita grubego, bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab

Abstract

Colorectal cancer is an important epidemiological problem. Treatment of this disease depends on the clinical stage. Surgery plays an essential role in the treatment of colorectal cancer. Systemic treatment is initiated in selected patients in stage II and in all patients in stage III and IV. Monoclonal antibodies, including drugs inhibiting angiogenesis (bevacizumab and ramucirumab) as well as drugs directed against the epithelial growth factor receptor (cetuximab, panitumumab) can be used in patients with metastatic colorectal cancer (stage IV). Factors differentiating these drugs such as chemical structure, mechanism of action, toxicity profile, experience in use, influence their clinical value and determine the place in the current treatment standards for metastatic colorectal cancer. (*Farm Współ 2020; 13: 181-188*)

Keywords: monoclonal antibodies, colorectal cancer, bevacizumab, cetuximab, panitumumab

Wstęp

Rak jelita grubego (rak okrężnicy, rak zgięcia esiczo – odbytniczego, rak odbytnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów jest on trzecim (po raku płuca i raku gruczołu krokowego) pod względem częstości zachorowań nowotworem u mężczyzn i drugim (po raku piersi) u kobiet. Nowotwory jelita grubego stanowią czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonów na świecie. W Polsce na przestrzeni ostatnich 40 lat obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań, którego ryzyko rośnie wraz z wiekiem. Wskaźniki 5-letnich przeżyć pacjentów z nowotworami jelita grubego wynoszą

47,6% i 49,1%, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet. Nowotwory złośliwe jelita grubego powodują 12% zgonów nowotworowych [1].

Do głównych czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należą [2-6]:

- Wiek (szczyt zapadalności przypada na 75 rok życia)
- Występowanie nowotworów wśród krewnych 1 stopnia (rak jelita grubego, rak piersi, rak jajnika, rak endometrium, rak prostaty)
- Uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka (dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości – zespół Lynch, zespół polipowatości żołądkowo-jelitowej)

- Rak jelita grubego w wywiadzie
- Obecność polipów gruczolowych w jelicie grubym
- Przebyte cholecystektomii bądź radioterapii
- Zachorowanie na nieswoistą chorobę zapalną jelit
- Uwarunkowania środowiskowe
 - Nieprawidłowa dieta
 - Palenie tytoniu
 - Spożywanie w nadmiarze alkoholu
 - Otyłość
 - Niska aktywność fizyczna.

Objawy raka jelita grubego zależą od lokalizacji guza [7, 8] i stopnia zaawansowania. Badanie endoskopowe wraz z oceną wycinków stanowi najważniejszy element diagnostyki tej choroby. Badania obrazowe takie jak: ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (KT), rentgenogram, rezonans magnetyczny pozwalają na ocenę stopnia zaawansowania choroby, w tym ocenę obecności przerzutów odległych. Podstawę

sposobu postępowania, włączenia i w dalszej kolejności wyborów leków w terapii systemowej stanowi ocena stopnia zaawansowania, aktualnie według standardu klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* edycja 8 przedstawiona w Tabeli I. Klasyfikacja TNM nowotworu (ocena stopnia zaawansowania nowotworu według trzech kryteriów: guz pierwotny, regionalne węzły chłonne, przerzuty odległe) determinuje dalsze postępowanie terapeutyczne, ale również w sposób globalny określa rokowanie. W Tabeli II przedstawiono klasyfikację zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wraz z odsetkiem 5-letnich przeżyć.

Celem pracy jest wskazanie miejsca stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu systemowym raka jelita grubego w odniesieniu do zaawansowania klinicznego nowotworu, oraz charakterystyka aktualnie wykorzystywanych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu tego nowotworu.

Tabela I. Definicje cech TNM raka jelita grubego według klasyfikacji UICC (*Union for International Cancer Control*, 8 edycja) [9]

Table I. TNM definitions of colorectal cancer according to the UICC classification (*Union for International Cancer Control 8th edition*)[9]

Guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ – wewnątrz nabłonka lub naciek blaszki właściwej błony śluzowej
T1	Guz nacieka warstwę podśluzówkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka warstwę podsurowiczą lub niepokryte otrzewną tkanki okołookrężnicze lub okołodbytnicze
T4a	Guz powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury anatomiczne
Regionalne węzły chłonne	
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	Przerzut w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Depozyt nowotworowy (depozyty nowotworowe), czyli guzek satelitarny w warstwie podsurowiczej lub niepokrytych otrzewną tkankach miękkich okołookrężniczych lub okołodbytniczych, bez przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzut odległy	
M0	Przerzut odległy nieobecny
M1a	Przerzuty ograniczone do jednego narządu (wątroba, płuco, jajnik, pozaregionalny węzeł chłonny/węzły chłonne)
M1b	Przerzuty w więcej niż jednym narządzie bez obecności przerzutów do otrzewnej
M1c	Obecne przerzuty do otrzewnej bez lub z obecnością przerzutów do innych organów

Tabela II. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według UICC (8 edycja) oraz odsetki 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy w zależności od stopnia zaawansowania [9]

Table II. UICC classification of clinical advancement of colorectal cancer (8th edition) and 5-year survival rates of colon cancer patients by stage [9]

Stopień zaawansowania	TNM	Odsetek 5-letnich przeżyć (%)
0	Tis N0 M0	
I	T1-T2 N0 M0	74,0
IIA	T3 N0 M0	66,5
IIB	T4a N0 M0	58,6
IIC	T4b N0 M0	37,3
IIIA	T1-T2 N1/N1c M0	73,1
	T1 N2a M0	
IIIB	T3-T4a N1/N1c M0	46,3
	T2-T3 N2a M0	
	T1-T2 N2b M0	
IIIC	T4a N2a M0	28,0
	T3-T4a N2b M0	
	T4b N1-N2 M0	
IVA	każdy T każdy N M1a	5,7
IVB	każdy T każdy N M1b	
IVC	każdy T każdy N M1c	

Leczenie systemowe raka jelita grubego

Zasadniczą rolę w leczeniu raka jelita grubego odgrywa leczenie chirurgiczne, które stanowi podstawę leczenia radykalnego, gdy nie ma przerzutów odległych (M0). Zabieg operacyjny może być również rozważany w innych sytuacjach, w tym w przypadku obecności resekcyjnych przerzutów do wątroby lub płuc jako wycięcie części jelita z jednoczesną lub następową resekcją zmian w wątrobie lub płucach. Radioterapia ma znaczenie w przypadku raka odbytnicy, natomiast u chorych na raka okrężnicy ma marginalne znaczenie. Chemioterapia jest metodą stosowaną zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. U wybranych chorych z przerzutami do wątroby lub płuc stosuje się indukcyjną chemioterapię, której celem jest próba uzyskania resekcyjności zmiany. Sposób leczenia, w tym dobór leków używanych w leczeniu systemowym raka jelita grubego w leczeniu uzupełniającym, znacząco różni się od sposobu postępowania przy leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Aktualnie miejsce przeciwciał monoklonalnych w leczeniu raka jelita grubego to leczenie paliatywne chorych w stadium IV [10].

W przypadku raka jelita grubego III stopień

zaawansowania nowotworu jest podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego [10,11]. Leczenie uzupełniające u chorych w II stopniu zaawansowania jest rozpatrywane indywidualnie, albowiem aktualnie nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających na korzyść pacjenta z prowadzonego leczenia systemowego. Podstawowym kryterium wdrożenia leczenia systemowego w takim przypadku jest współwystępowanie czynników ryzyka wznowy (m. in. duży stopień złośliwości histologicznej, zabieg wykonywany w trybie pilnym, mała liczba usuniętych węzłów chłonnych). Chorzy w I stopniu zaawansowania nie wymagają włączenia leczenia systemowego.

Chemioterapia uzupełniająca w raku jelita grubego opierająca się na fluoropirymidynie trwa 6 miesięcy i w sposób znaczący wpływa na zmniejszenie ryzyka wznowy (o 45%) i ryzyka zgonu (o 33%), jak również wydłuża przeżycie chorych (zwiększa odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby z 44% do 62%, a przeżyć całkowitych — z 64% do 76%). Leczenie prowadzi się z wykorzystaniem 5-fluorouracylu w postaci wstrzyknięć lub w postaci długotrwałych wlewów dożylnych z dodatkiem folinianu wapniowego. Porównywalną opcją jest stosowanie doustne kapecytabiny, która jest

prolekiem 5-fluorouracylu. W niektórych przypadkach do fluoropirymidyny dodaje się oksaliplatinę, która zwiększa skuteczność leczenia, jednak tym samym nasila ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, głównie polineuropatii [10, 12].

Leczenie systemowe pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego również opiera się na fluoropirymidynie, jednak arsenał stosowanych leków jest szerszy i zawiera obok oksaliplatinę również irynotekan, pochodną 5-fluorouracylu: triflurydynę z typiracylem, inhibitor kinaz: regorafenib, bloker receptora VEGF: aflibercept oraz przeciwciała monoklonalne: cetuksymab, bewacyzumab, panitumumab oraz ramucyrumab [13].

Przeciwciała monoklonalne

Koncepcja wykorzystania struktur selektywnie wiążących się z receptorami na komórkach nowotworu, co skutkuje aktywacją układu immunologicznego w kierunku niszczenia komórek nowotworowych istnieje już od wielu lat [14]. Jednak złożoność aspektów biotechnologicznych produkcji tych związków, jak również opracowanie ich pod kątem mechanizmów działania zajęły kilka dziesięcioleci. Dopiero pod koniec lat 90 XX w. zostały dopuszczone do obrotu pierwsze przeciwciała monoklonalne mające zastosowanie w onkologii [15].

Mechanizm działania tej grupy leków opiera się na reakcji antygen – przeciwciało, która wywołuje

określoną odpowiedź układu immunologicznego, jak również może wpływać na wybrane szlaki przemian wewnątrzkomórkowych. Wdrożenie leczenia ukierunkowanego na cel molekularny niewątpliwie stało się przełomem w onkologii i otworzyło wiele możliwości leczenia chorych, jednak skuteczność tego typu terapii niejednokrotnie obarczona jest szeregiem charakterystycznych działań niepożądanych.

Ponad 500 produktów badanych w ramach badań klinicznych, jak również produkty lecznicze już zarejestrowane to przeciwciała monoklonalne. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wymienia 30 przeciwciał monoklonalnych stosowanych w onkologii [16]. Spośród nich 4 leki (wymienione w Tabeli III) stosuje się w leczeniu raka jelita grubego. W związku ze złożonym mechanizmem działania tej grupy leków zwykle wskazania do stosowania nie ograniczają się do jednego rozpoznania onkologicznego.

Historycznie istotnym lekiem jest edrekolomab [17], który jako pierwsze przeciwciało monoklonalne był poddany badaniom klinicznym celem określenia skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu uzupełniającym w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u chorych na raka okrężnicy. Wykazano wówczas, iż dodanie edrekolomabu nie poprawia przeżycia całkowitego ani czasu do progresji i produkt ten nie uzyskał dalszych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W związku z rozwojem technologii skierowanej na produkcję przeciwciał o mniejszym potencjale

Tabela III. Przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu raka jelita grubego [20]

Table III. Monoclonal antibodies used in the treatment of colorectal cancer [20]

Typ działania	Nazwa	Oznaczenie wg ATC	Rok rejestracji produktu przez FDA i/lub EMA	Rodzaj białka i cel molekularny
Terapia antyangiogenna	Bewacyzumab	L 01 XC 07	2004	Rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 wiążące się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF)
	Ramucyrumab	L 01 XC 21	2014	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, którego celem jest receptor typu 2 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR-2)
Terapia anti-EGFR	Cetuksymab	L 01 XC 06	2004	Chimeryczne przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR)
	Panitumumab	L 01 XC 08	2006	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2 skierowane swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR)

immunizacyjnym, jak również w związku z kolejnymi doniesieniami o niewielkim znaczeniu klinicznym przeciwciała stosowanych w leczeniu uzupełniającym zaniechano badań nad edrekolomabem.

Aktualnie terapia ukierunkowana na cele molekularne, wykorzystująca przeciwciała monoklonalne w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami opiera się na dwóch typach działania: terapii antyangiogennej (bewacyzumab, ramucyrumab) i terapii skierowanej przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR – *epidermal growth factor receptor*; cetuksymab, panitumumab) [18]. Ponadto w ramach badań klinicznych prowadzonych jest szereg badań nad innymi cząsteczkami, w tym wykazującymi odmienne mechanizmy działania, np. bermekimab – przeciwciało skierowane przeciwko interleukinie 1-alfa [19]. W Tabeli III przedstawiono wybrane dane przeciwciał monoklonalnych aktualnie stosowanych w leczeniu raka jelita grubego.

Terapia antyangiogenna

Założeniem teoretycznym stosowania leków blokujących angiogenezę jest znaczenie tego procesu we wzroście i progresji nowotworu. Guz nowotworowy potrzebuje odpowiedniego zaopatrzenia w tlen i składniki odżywcze, co spełnia się poprzez rozwój w jego obrębie sieci naczyń krwionośnych. Zablockowanie tego procesu przyczynia się do upośledzenia wzrostu nowotworu [21].

BEWACYZUMAB

Lekiem wykorzystującym ten mechanizm jest bewacyzumab. Przeciwciało to wiąże się z czynnikiem śródbłonna naczyń (VEGF), który jest podstawowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy. Wiązanie powoduje zablokowanie reakcji VEGF z receptorami na powierzchni komórek śródbłonna. W następstwie tego zatrzymane zostaje powstawanie nowych naczyń w guzie, a nowopowstałe unaczynienie guza zostaje zredukowane. Rolę i miejsce zastosowania bewacyzumabu określano na podstawie szeregu badań klinicznych, z czego przełomowym stało się badanie Hurwitza [22], które wykazało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w przerzutowym raku jelita grubego. Kombinacja bewacyzumabu z różnymi schematami chemioterapii przyczynia się do zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie, istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby i czasu całkowitego

przeżycia w porównaniu do leczenia wyłącznie lekami cytotoksycznymi. W niektórych przypadkach chorzy uzyskują również korzyść ze stosowania bewacyzumabu w terapii podtrzymującej [18].

Leczenie bewacyzumabem chorych na uogólnionego raka jelita grubego wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, wśród których wymienić należy jako najczęściej występujące: nadciśnienie tętnicze, białkomocz, powikłania zakrzepowo-zatorowe, krwawienia oraz upośledzenie gojenia ran. Działania te wynikają zwykle z antyangiogennej charakteru leku [23]. Ponadto może wystąpić zmęczenie, osłabienie, biegunka, ból brzucha, zaburzenia elektrolitowe.

Lek podaje się w postaci wlewu dożylnego, po wcześniejszym rozcieńczeniu, w dawce 5-15 mg/kg m.c. co 2 lub 3 tygodnie, w zależności od schematu. Leczenie prowadzi się do progresji lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności [24].

RAMUCYRUMAB

Ramucyrumab blokuje wiązanie VEGF z jego receptorem (VEGFR-2), ma więc również właściwości antyangiogenne. Lek ten znajduje zastosowanie między innymi w leczeniu rozsianego raka jelita grubego po niepowodzeniu leczenia bewacyzumabem, niemniej niewielka liczba badań klinicznych [25] dotyczących tego leku, jak również aktualny brak finansowania leczenia ramucyrumabem ze środków publicznych w Polsce powoduje, że użyteczność kliniczna tego leku pozostaje marginalna.

Terapia Anty-EGFR

Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, że EGFR odgrywa istotną rolę w rozwoju raka jelita grubego [26], a jego ekspresja na komórkach nowotworowych jest najwyższa na powierzchni komórek zlokalizowanych w najbardziej inwazyjnych i najgłębiej penetrujących obszarach guza nowotworowego [27]. W związku z tym przeciwciała monoklonalne wykazujące powinowactwo do EGFR (cetuksymab i panitumumab) znalazły zastosowanie w terapii rozsianego raka jelita grubego. Wskutek wiązania tych leków z EGFR dochodzi do zablokowania jego aktywności biologicznej. Efektem tego wiązania jest hamowanie proliferacji komórek nowotworowych i nasilenie ich apoptozy. Możliwość stosowania terapii anty-EGFR dotyczy pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy wykazują ekspresję EGFR, z genami RAS typu dzikiego [28]. Około 45% chorych ma mutację

aktywującą genu KRAS i terapia anty-EGFR jest u nich nieskuteczna [29].

Cetuksymab i panitumumab mają podobne wskazania, które w odniesieniu do leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego dotyczą stosowania w skojarzeniach z różnymi chemioterapeutykami, jak również w monoterapii po niepowodzeniu leczenia chemioterapią [30,31]. Odrębności między cetuksymabem a panitumumabem wynikają zarówno z różnic w budowie chemicznej przeciwciał, jak również z danych klinicznych płynących z badań klinicznych nad tymi lekami. Zestawienie różnic przedstawiono w Tabeli IV.

Profil działań niepożądanych związany jest w dużej mierze z reakcjami skórnymi, które dotyczą prawie wszystkich pacjentów poddanych leczeniu panitumumabem (ok. 90% pacjentów) i cetuksymabem (ok. 80% pacjentów). Zmiany mają charakter wysypki, świądu, suchości skóry, złuszczenia się skóry, ale również obserwuje się przypadki martwicy skóry. Zmiany te mogą sprzyjać nadkażeniom skutkującym zapale-

niem tkanki łącznej, różą, martwiczym zapaleniem powięzi lub posocznicą. Wysypki występują na ogół w obrębie twarzy oraz górnej części klatki piersiowej i pleców, rzadziej w obrębie kończyn. Inne działania niepożądane, w tym zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia żołądka i jelit, reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego (reakcje nadwrażliwości) występujące podczas leczenia również różnicują wartość kliniczną obu leków i stanowią przesłankę do indywidualizacji terapii przy wyborze schematu leczenia.

Podsumowanie

Wprowadzenie do praktyki klinicznej przeciwciał monoklonalnych może przyczynić się do poprawy wyników leczenia u chorych na raka jelita grubego z przerzutami. Potwierdzają to badania kliniczne z użyciem przeciwciał monoklonalnych, których wyniki w porównaniu z wyłączną chemioterapią wskazują na korzyść stosowania przeciwciał. Należy jednak podkreślić, iż korzyści obserwowane będą jedynie u części chorych. Ważnym jest więc aspekt starannie przepro-

Tabela IV. Różnice między lekami anty-EGFR stosowanymi w leczeniu rozsialego raka jelita grubego [30-32]
Table IV. Differences between anti-EGFR drugs used to treat metastatic colorectal cancer [30-32]

Cecha		Cetuksymab	Panitumumab
Rodzaj przeciwciała monoklonalnego		Chimeryczne	Ludzkie
Powinowactwo do receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR)		Mniejsze	Większe (ok. 5-krotnie większe od cetuksymabu)
Zdolność do wywoływania cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC)		Tak	Nie
Okres półtrwania		Około 3,5 dnia	Około 7,5 dnia
Częstotliwość podawania		7 dni	14 dni
Dawkowanie		Początkowa dawka 400 mg/m ² p.c., kolejne 250 mg/m ² p.c.	6 mg/kg m.c.
Zalecana długość wlewu		Pierwsze podanie – 120 min, kolejne – 60 min	Pierwsze podanie – 60 min, kolejne – 30 min
Premedykacja glikokortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi przed podaniem leku		Wymagana przy pierwszym podaniu, zalecana przy kolejnych	Nie wymagana
Profil działań niepożądanych	Ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych podczas wlewu	Większe	Mniejsze
	Reakcje skórne	U ok. 80 % pacjentów, w tym ciężkie u ok. 15% pacjentów	U ok. 90 % pacjentów, w tym ciężkie u ok. 34% pacjentów
	Zaburzenia elektrolitowe, w tym hipomagnezemia	B. często	B. często
	Biegunka	Często	B. często
	Nudności i wymioty	Często	B. często
Zapalenie spojówek		Często	B. często

wadzonej diagnostyki oraz właściwego doboru metody leczenia pacjenta, aby potencjalna skuteczność terapii przewyższała ryzyko związane z jej wdrożeniem. Ponadto istotnym wnioskiem płynącym z rozważań na temat przeciwciał monoklonalnych jest podkreślenie wagi ciągłych poszukiwań lepszych metod leczenia zarówno pod kątem poszukiwań nowych przeciwciał monoklonalnych, jak również nowych opcji terapeutycznych, które wyjdą naprzeciw potrzebom zwłaszcza pacjentów, którzy osiągnęli kres aktualnych możliwości onkologii klinicznej. Chory w stadium rozsiewu jest kwalifikowany do leczenia paliatywnego, co nie znaczy, że terapia ta nie może być rozpatrywana jako leczenie przewlekłe.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Sławomir Wileński

Apteka Szpitalna

Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka

ul. Romanowskiej 2; 85-796 Bydgoszcz

☎ (+48 52) 374 34 87

✉ slawek.wi@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>, dostęp 22.06.2020.
2. Wu AH, Paganini-Hill A, Ross, RK, et al. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: A prospective study. *Br J Cancer*. 1987;55:687-94.
3. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1994;107(1):117-20.
4. Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(1).
5. Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH, et al. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among US white men. *Int J Cancer*. 1998;77(4):549-53.
6. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin*. 1996;25(4):717-35.
7. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69-80.
8. Potemski P. Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. *Onkol prakt klin*. 2010;6(6):283-9.
9. Weisenberg E. Pathologic TNM staging of colorectal carcinoma (AJCC 8th edition). *PathologyOutlines.com website*. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html>. dostęp 30.06.2020.
10. Potemski P, Polkowski W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Nowotwory układu pokarmowego*. Gdańsk: Wydawnictwo: ViaMedica; 2019. ss. 105-206.
11. André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol*. 2009;27:3109-16.
12. Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, et al. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol Ther*. 2020;206: 107447.
13. Kuehr T, Thaler J. *Chemotherapy Protocols 2018 Current Protocols and Targeted Therapies*, Insbruck, 2018.
14. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:473-80.
15. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000;1(1):1-9.
16. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC&showdescription=no, dostęp 11.10.2020.
17. Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. *Lancet*. 2002;360.9334:671-7.
18. Deptała A, Wojtukiewicz W. *Rak jelita grubego*. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2018.
19. Kurzrock R, Hickish T, Wyrwicz L, et al. Interleukin-1 receptor antagonist levels predict favorable outcome after bermekimab, a first-in-class true human interleukin-1α antibody, in a phase III randomized study of advanced colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2019;8(3):1551651.
20. <https://www.drugs.com/new-drug-applications.html>, dostęp 13.10.2020.
21. Ferrara N, Kerbel R. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438(7070):967-74.
22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med*. 2004;350(23):2335-42.

23. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, et al. Bevacizumab-Induced Hypertension. *BioDrugs*. 2011;25(3):159-69.
24. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf, dostęp 14.10.2020.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ramucirumab&cntry=&state=&city=&dist=>, dostęp 14.10.2020.
26. Lockhart C, Berlin JD. The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy. *Semin Oncol*. 2005;32(1):52-60.
27. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer*. 2001;92(5): 1331-46.
28. Lowy DR, Willumsen BM. Function and regulation of ras. *Annu Rev Biochem*. 1993;62(1):851-91.
29. Łacko A, Ekiert M, Soter K. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkol Prakt Klin*. 2011;7(4):224-9.
30. Wong SF. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *Clin Ther*. 2005;27(6):684-94.
31. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141205130402/anx_130402_pl.pdf, dostęp 11.10.2020.
32. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170227137249/anx_137249_pl.pdf, dostęp 15.10.2020.