

Krzysztof Adamowicz¹,
Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz²

¹ Wojewódzkie Centrum Onkologii
w Gdańsku

Dyrektor: lek. Ewa Solska

² Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika
Onkologii i Radioterapii

Kierownik: prof. dr hab. Jacek Jassem

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:

Krzysztof Adamowicz
Wojewódzkie Centrum Onkologii

Poradnia Onkologiczna

al. Zwycięstwa 32, Gdańsk

tel: +48 58 732-48-01

krzys.adamowicz@gmail.com

Received: 29.04.2015

Accepted: 25.05.2015

Published: 26.06.2015

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 3068/2624

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 30

Discussion on the use of anti-VEGFR therapy as maintenance palliative therapy in patients with colorectal cancer with metastases – case report

Dyskusja nad zastosowaniem przeciwnaczyniowej terapii podtrzymującej u chorych na rozsiały raka jelita grubego – opis przypadku

Case report/Opis przypadku

Abstract

Colorectal cancer is the second most common cause of cancer deaths worldwide. Although progress in the development of new drugs over the last two decades have expanded treatment options for this disease, many significant problems relating to their optimization remains to be solved. Recent advances in molecular characteristics of colorectal cancer are building the foundations for further improvement of existing drugs and the development of new targeted therapies. Bevacizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that selectively binds to human vascular endothelial growth factor. The results of many studies and meta-analysis showing the efficacy of bevacizumab in the first and second line treatment are inconclusive because of the variety of subgroups of patients in studies. Furthermore, still do not have any marker response to treatment with inhibitors of the anti-VEGF agents. The results of studies using bevacizumab maintenance therapy is promising, but still ambiguous.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, bevacizumab

Streszczenie

Rak jelita grubego stanowi drugą, co do częstości przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami na całym świecie. Choć postępy w rozwoju nowych leków w ciągu ostatnich dwóch dekad rozszerzyły opcje terapeutyczne dla tej choroby, to wiele znaczących problemów dotyczących ich optymalizacji pozostaje do rozwiązania. Najnowsze osiągnięcia w charakterystyce molekularnej raka jelita grubego budują podstawy dla dalszego udoskonalenia istniejących leków i rozwoju nowoczesnych terapii celowanych. Bewacyzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się selektywnie z ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego. Wyniki wielu badań w tym metaanaliz wykazujące skuteczność bewacyzumabu w pierwszej i drugiej linii leczenia nie są jednoznaczne ze względu na różnorodność podgrup chorych włączanych do badań. Ponadto nadal nie dysponujemy żadnymi markerami odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu inhibitorów czynników anty-VEGF. Z kolei wyniki badań z zastosowaniem bewacyzumabu w terapii podtrzymującej są obiecujące, ale nadal niejednoznaczne.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, chemioterapia, bewacyzumab

INTRODUCTION

The colorectal cancer is the second, when it comes to number of cases, most frequent cancer in the world. Each year 13000 cases are diagnosed in Poland and 9000 people die because of colorectal cancer [2]. Although there are diagnostic and prevention programs in place, that aim at early diagnosing of colorectal cancer (CRC) still around one fifth of the patient who were diagnosed with it and subjected to radical treatment will show signs of distant metastases [1]. Although the surgical techniques are refined and radiology and chemotherapy see constant progress, the prognoses in case of metastases of colorectal cancer remain unfavorable [3,4] and 5-year survival depends mostly on the advancement degree of the disease. This ratio reaches over 90% in case of patients with I degree of advancement, still in case of patients with distant metastases is lower than 30% and subject to further lowering if the metastases can't be surgically removed [5,6]. The classic chemotherapy extends total survival, but has seen no progress in this range for some time now. Future hopes are most frequently connected with the knowledge of biology of metastatic CRC, the proper development and the use of targeted therapies. CRC occurs as the result of respective genetic changes, of which many have already been identified, thanks to the advances in molecular technology. We already know the three main paths for CRC creation: chromosome instability path, the path of epidermal growth factor receptor and of the vascular growth factor receptor. Although a detailed description of those paths falls outside the scope of this paper, their characteristic molecular features have consequences for targeted therapies and their potential effects. The understanding of the biology of the colorectal cancer is of utmost importance in creation of personalized therapies for the patients. The present article concentrates solely on the anti-VGFR mechanism, with special emphasis being placed on the role of supporting therapy. The case study of a female patient, who was not qualified for supportive therapy formed a pretext for analysis of purposefulness of such procedure.

CASE STUDY

38-year old patient reported to her practitioner due to persistent anemia. After diagnostics the patient was diagnosed with sigmoid cancer. Based on CT examination of chest and abdominal cavity and the pelvic area the clinical advancement stage was diagnosed as cT2N0M0. The laboratory tests performed after that have shown no significant deviations from norm apart from the raised levels of carcinoembryonic antigen (CEA) – with 12.8 ng/ml (reference range 0-4 ng/ml). A laparotomy with resection of sigmoid and mid-surgical evaluation of abdominal cavity organs was performed in October 2011. The surgery was performed without complications and within the organs of abdominal cavity no visible metastases were found. The histopathological examination of removed tissue confirmed the primary colorectal adenocar-

WSTĘP

Rak jelita grubego jest drugim pod względem zachorowalności nowotworem na świecie [1]. Co roku stwierdza się w Polsce 13000 nowych zachorowań oraz 9000 zgonów z powodu raka jelita grubego [2]. Chociaż prowadzone są badania i programy w celu zapobiegania oraz wczesnego wykrywania raka jelita grubego (CRC ang: *colorectal cancer*) to około jedna piąta pacjentów leczonych radykalnie z tym rozpoznaniem będzie mieć w przyszłości przerzuty odległe [1]. Pomimo doskonalenia technik chirurgicznych oraz stałego postępu w dziedzinie radio- i chemioterapii rokowanie w przerzutowym raku jelita grubego pozostaje niekorzystne [3,4], a przeżycia 5-letnie zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby. Jego wskaźniki osiągają wartość powyżej 90% u chorych w I stopniu zaawansowania, zaś u chorych z przerzutami odległymi wynoszą poniżej 30%, ponadto rokowanie ulega dodatkowemu pogorszeniu, gdy zmiany przerzutowe są nieoperacyjne [5,6]. Klasyczna chemioterapia wydłuża przeżycia całkowite, ale od pewnego czasu nie obserwuje się postępu w tym zakresie. Dalsze nadzieje wiąże się przede wszystkim z wiedzą dotyczącą biologii rozsianego raka jelita grubego, właściwego rozwoju i stosowania terapii celowanych. CRC powstaje w wyniku poszczególnych zmian genetycznych, z których wiele zostało już zidentyfikowanych dzięki osiągnięciom w dziedzinie technologii cząsteczkowej. Znane są trzy główne ścieżki molekularne powstawania CRC: niestabilność chromosomowa oraz szlaki naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR; ang: *epidermal growth factor receptor*) i naczyniowego czynnika wzrostu (VGFR; ang: *vascular growth factor receptor*). Chociaż szczegółowy opis tych ścieżek jest poza zakresem tego artykułu, to ich charakterystyczne cechy molekularne mają konsekwencje dla terapii celowanych i ich potencjalnej skuteczności. Zrozumienie biologii raka jelita grubego jest niezwykle ważne w tworzeniu skutecznych spersonalizowanych terapii dla pacjentów z tą chorobą. W prezentowanym artykule skupimy się jednak tylko na mechanizmie anty-VGFR, ze szczególnym uwzględnieniem roli terapii podtrzymującej. Opis przypadku pacjentki, u której nie zdecydowano się na włączenie terapii podtrzymującej stał się przyczynkiem do analizy celowości takiego postępowania.

OPIS PRZYPADKU

38-letnia pacjentka w 2011 roku zgłosiła się do lekarza z powodu utrzymującej się od dłuższego czasu niedokrwistości. Po przeprowadzonej diagnostyce u chorej rozpoznano raka esicy. Na podstawie badań tomokomputerowych (TK) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy mniejszej ustalono stopień zaawansowania klinicznego jako cT2N0M0. W wykonanym wówczas profilu badań laboratoryjnych nie stwierdzano istotnych klinicznie odchyłań od stanu prawidłowego za wyjątkiem podwyższonego poziomu antygenu karcynoembrionalnego (CEA) do wartości 12,8 ng/ml (zakres normy 0-4 ng/ml). W październiku 2011 roku u chorej wykonano la-

cinoma (adenocarcinoma partim mucinosum, G2, pT2N0). 17 lymph nodes were removed. 6 weeks after the surgery the concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in blood serum was 1.3 ng/ml. No supportive therapy was introduced in this case. The patient, after completion of her treatment, was observed in Oncology Practice in her place of residence.

The subsequent appointments saw the growing CEA concentrations, up to the level of 32.2 ng/ml. The next image diagnostics (CT of abdominal cavity and lower pelvis) there were numerous (eight) metastatic changes located in the liver found, of a diameter of up to 5 cm. The patient was qualified for palliative 1st line chemotherapy, according to FOLFIRI regimen. The efficiency evaluation for chemotherapy was performed after 10 weeks, with CT of abdominal cavity and the pelvis showing progression of the disease (growth of changes and a new metastatic region in the liver, no spread outside the liver was found). The chemotherapy was completed and the patient qualified for 2nd line therapy. During qualification for treatment the patient did not report any problems and her general condition was good, her performance status, pursuant to the ECOG scale was 0. No general health problems were reported in the medical history. The examination has shown no deviations from norm, apart from enlargement of the liver and the blood biochemistry and blood count values were within normal ranges, apart from the CEA concentration, which increased to 95.1 ng/ml. In March 2013 the 2nd line chemotherapy was started, pursuant to FOLFOX-Bevacizumab scheme in a dose of 10 mg per kilogram of body mass. The tolerance of treatment was good. During follow up examinations CT scans of abdominal cavity and pelvis were regularly performed, and the CEA concentrations were consequently dropping. The chemotherapy was continued for 5 months. The next examination, performed in July, 2013 has shown three focal changes in liver, with the largest one measuring 23 x 17 mm, and the CEA level dropped to 1.7 ng/ml. The patient, after interdisciplinary consult, was qualified for surgical treatment. A non-anatomical, partial resection of liver was performed. The histopathology examination has shown the weaving of adenocarcinoma described by the pathologist as a metastasis from the large intestine, in three foci. During the surgery several other suspicious changes were located, that were not described in the CT, which after the histopathological examination were described as necrosis, which was interpreted as consequence of chemotherapy. Until December, 2014 no progression of the disease was found in imaging examinations and the CEA concentration is 2.4 ng/ml. The patient continued to work during her chemotherapy, although she experienced interchanging periods of diarrhea and constipation. During the therapy the worsening of general condition was observed (ECOG grade 1) and peripheral neuropathy of lower and upper limbs, up to G2 in WHO scale. All of the symptoms demised within 3 months of end of the treatment. No side effects typical for bevacizumab treatment were

parotomię z resekcją esicy i śródoperacyjną oceną narządów jamy brzusznej. Zabieg przebiegł bez komplikacji, a w obrębie narządów jamy brzusznej nie stwierdzono widocznych makroskopowo przerzutów. Badaniem histopatologicznym usuniętych tkanek potwierdzono pierwotnego gruczolakoraka jelita grubego (adenocarcinoma partim mucinosum, G2, pT2N0). Usunięto 17 węzłów chłonnych. Po upływie 6 tygodni od operacji stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) w surowicy krwi wynosiło 1,3 ng/ml. U pacjentki nie zastosowano leczenia uzupełniającego. Chora po zakończonym leczeniu była obserwowana w Poradni Onkologicznej w miejscu zamieszkania.

W trakcie kontrolnych wizyt obserwowano narastanie stężenia CEA do wartości 32,2 ng/ml. W kolejnym z wykonywanych badań obrazowych (TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej) stwierdzono liczne (osiem) zmiany przerzutowe zlokalizowane w wątrobie o średnicy do 5 cm. Chorą zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii I linii według schematu FOLFIRI. Ocenę skuteczności chemioterapii wykonano po 10 tygodniach, stwierdzając w badaniu TK jamy brzusznej i miednicy progresję choroby (wzrost zmian oraz nowe ognisko przerzutowe w wątrobie, nie stwierdzano rozsiewu poza wątrobę). Zakończono chemioterapię i zakwalifikowano chorą do terapii II rzutu. W trakcie kwalifikacji do leczenia chora nie zgłaszała dolegliwości, jej stan ogólny był dobry, stopień sprawności (PS, *performance status*) według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0. W wywiadzie nie stwierdzono jakichkolwiek obciążeń internistycznych. W badaniu przedmiotowym nie było odchyień od stanu prawidłowego poza powiększeniem wątroby, a parametry biochemiczne i morfologiczne krwi były prawidłowe za wyjątkiem stężenia CEA, które wzrosło do 95,1 ng/ml. W marcu 2013 rozpoczęto chemioterapię II linii według schematu FOLFOX-Bewacyzumab w dawce 10 mg/kg masy ciała. Tolerancja leczenia była dobra. W ramach badań kontrolnych regularnie wykonywano TK jamy brzusznej i miednicy oraz oceniano stężenie CEA. Liczba i wielkość zmian wtórnych w wątrobie zmniejszała się, a stężenie CEA stopniowo się obniżało. Chemioterapię stosowano przez 5 miesięcy. W kolejnym badaniu przeprowadzonym w lipcu 2013 roku wykazano trzy zmiany ogniskowe w wątrobie, największa z nich o wymiarach do 23 x 17 mm, a wartość CEA obniżyła się do 1,7 ng/ml. Chorą, po interdyscyplinarnej konsultacji zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Wykonano nieanatomiczną częścią resekcję wątroby. W badaniu histopatologicznym wykazano utkanie gruczolakoraka opisanego przez patologa jako przerzut z jelita grubego w trzech ogniskach. W trakcie operacji zlokalizowano jeszcze kilka podejrzanych zmian nieopisywanych w TK, które w badaniu histopatologicznym opisano jako martwicę, co zinterpretowano jako następstwo chemioterapii. Do grudnia 2014 roku nie stwierdzono progresji choroby w badaniach obrazowych, a ostatnie stężenie CEA wynosi 2,4 ng/ml. Pacjentka w trakcie chemioterapii pracowała zawodowo

observed. The patient was not qualified for continued therapy.

DISCUSSION

Recent years have seen the constant improvement of systemic treatment of colorectal cancer, not only due to introduction of new drugs, but also thanks to the modification of already known treatment schemes. The past has seen the proof that the long-term (permanent) injection of 5-FU with the bio-modulation of LV is more beneficial treatment method, when compared to 5-FU administered in bolus [7]. And thanks to introduction of next chemotherapeutics, such as irinotecan and oxaliplatin the overall survival increased to 20 months [8]. These still unsatisfactory results have led to search for new strategies of systemic treatment and the better understanding of the biology of colorectal cancer also contributed to the development of the biologically shaped therapy. In current medical practice drugs using two molecular mechanism are used: for slowing down the angiogenesis through the influence of the vascular growth factor and its receptor (e.g. bevacizumab) and drugs influencing the epidermal growth factor (e.g. cetuximab and panitumumab).

Bevacizumab is a recombinant, humanized monoclonal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) antibody, manufactured with use of DNA technology from the ovarian cells of Chinese hamsters. Bevacizumab was registered as a drug for treatment of patients with advanced stages of colorectal cancer, on the basis of research further discussed in our previous publication, that also contains discussion of connecting bevacizumab with other two-drug schemes of chemotherapy in the first and second lines of treatment [9].

The FOLFOXIRI scheme (folic acid, 5-FU, oxaliplatin and irinotecan) was used in two researches of the 3rd stage with encouraging results, still the researched populations were too small and diversified [10,11]. Taking into account that bevacizumab is tolerated quite well by patients without contraindications for its exclusion and is routinely used in connection with two-drug chemotherapy a question was raised if adding bevacizumab to three-drug routines can increase the benefits from it. In order to check this a research of the 3rd TRIBE phase was constructed and conducted, that included 508 previously untreated patients to the FOLFOXIRI/bevacizumab or FOLFIRI/bevacizumab branch [12,13]. It is worth noting that the treatment was continued only till 12th cycle, and then only 5-FU/bevacizumab was administered till the disease progressed. The group treated with FOLFOXIRI/bevacizumab scheme has seen the increases of both PFS survival median (12.2 versus 9.7 months, $p=0.006$) and the response rate (65 versus 53%, $p=0.006$) when compared to the FOLFIRI/bevacizumab scheme, but the difference in total survival time was not statistically significant; the OS median was 31.0 and 25.8 months respectively, $p=0.125$. Additionally the toxicity was larger in the

pomimo, pomimo naprzemiennych biegunek i zaparć. W trakcie terapii stwierdzono także pogorszenie ogólnej sprawności (stopień ECOG 1) oraz neuropatię czuciową kończyn dolnych i górnych do G2 w skali WHO. Wszystkie objawy ustąpiły w okresie do 3 miesięcy po zakończonym leczeniu. Nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych uważanych za typowe dla leczenia bevacyzumabem. U chorej nie wdrożono terapii podtrzymującej.

DYSKUSJA

W ostatnich latach obserwuje się stały postęp w leczeniu systemowym raka jelita grubego, nie tylko dzięki wprowadzaniu nowych leków ale także dzięki modyfikacji znanych schematów leczenia. W przeszłości udowodniono, że długotrwały (ciągły) wlew 5-FU wraz z biomodulacją LV jest korzystniejszym sposobem leczenia w porównaniu do 5-FU podawanego w bolusie [7]. Z kolei dzięki wprowadzeniu kolejnych chemioterapeutyków takich, jak irinotekan i oksaliplatyna mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wzrosła do 20 miesięcy [8]. Nadal jednak niezadowolające wyniki leczenia skłoniły do poszukiwań nowych strategii leczenia systemowego a lepsze zrozumienie biologii raka jelita grubego doprowadziło także do rozwoju terapii ukierunkowanych biologicznie. Obecnie w praktyce kliniczne znalazły zastosowanie leki z zakresu dwóch różnych mechanizmów molekularnych: hamowania angiogenezy poprzez wpływ na naczyniowy czynnik wzrostu i jego receptor (np. bewacyzumab) oraz leki działające na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (np. cetuksymab i panitumumab).

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko VEGF (ludzki czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego) produkowanym z użyciem technologii DNA, z komórek jajnika chomika chińskiego. Bewacyzumab został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego na podstawie badań omówionych przez nas w poprzedniej publikacji, w której znajdują się również rozważania dotyczące łączenia bewacyzumabu z różnymi dwulekowymi schematami chemioterapii w pierwszej i drugiej linii leczenia [9].

Schemat FOLFOXIRI (kwas foliowy, 5-FU, oksaliplatyna i irinotekan) zastosowano w dwóch badaniach III fazy z zachęcającymi wynikami, chociaż badane populacje były niewielkie i niejednorodne [10,11]. Biorąc pod uwagę, że bewacyzumab jest stosunkowo dobrze tolerowany u pacjentów bez przeciwwskazań do jego włączenia i jest standardowo stosowany w połączeniu z chemioterapią dwulekową zadano pytanie, czy dodanie bewacyzumabu do chemioterapii trzylekowej może dodatkowo zwiększyć uzyskane z niej korzyści. W tym celu skonstruowano i przeprowadzono badanie III fazy TRIBE, w którym losowo przydzielono 508 nieleczonych uprzednio pacjentów do ramienia FOLFOXIRI/bewacyzumab lub FOLFIRI/bewacyzumab [12,13]. Warto zauważyć, że leczenie kontynuowano do 12 cykli, a następnie podawa-

FOLFOXIRI/bevacizumab group. With the data not encouraging enough to adopt the FOLFOXIRI/bevacizumab scheme as standard procedure for first line chemotherapy, it can still be taken into consideration for selected patients. It seems that the largest downside of the research of purposefulness of adding bevacizumab to the three-drug therapy was the lack of a control branch in form of FOLFOXIRI scheme without bevacizumab.

The largest problem in therapy with use of bevacizumab is the lack of prediction criteria that would enable proper selection of patients [14]. Still it seems certain, that the efficiency of bevacizumab was clinically defined both in connection with first and the second line of chemotherapy based on fluororacil. Taking this into account it was reflected whether it would be more beneficial to continue with bevacizumab after completion of first line chemotherapy, or to continue it in connection with second line chemotherapy in case of progression.

The observations performed previously seemed to confirm the rightness of such a hypothesis [15], still only the most recent data from prospective researches brought some new, still not unambiguous, information. In the CAIRO 3 research all patients received 6 cycles of CAPOX + bevacizumab chemotherapy and then, if no progression or randomization were found, to the branch with supportive treatment with capecitabine and bevacizumab or for observation only [16]. In both branches, in case of disease progress, the primary treatment was reintroduced. The first end was the PFS2 time, defined as the time from randomization to the progression after repeated introduction of CAPOX and bevacizumab. The supportive treatment with capecitabine and bevacizumab proved possible for introduction and significantly increased the time till progression (PFS1 and PFS2), still according to the data updated in 2014 the differences in PFS2 time median are not large and are respectively 11.7 months for patients with supportive treatment and 8.5 months for those without ($p=0.0001$) [17]. The advantages of using supportive treatment was also visible in to corrected OS analysis. There benefits recorded from continued administration of bevacizumab with chemotherapy, when compared to sole chemotherapy (OS median of 21.6 vs. 18.1 months, $p=0.22$). The authors of the research recommended that the angiogenesis halting mechanism due the use of bevacizumab, shall become standard procedure for patients after metastases from colorectal cancer even after progression of the disease. The research also proved, that the largest benefits from continued therapy, including the lengthening of OS, was observed in case of patients with synchronous metastases and removed primary tumor, and also patients who achieved CR or PR in the course of inductive treatment. It is still worth remembering, that these are only initial results. The second, similarly constructed, research has used the continued treatment with bevacizumab, after first line of chemotherapy, until progression [18]. In the *non-inferiority* type analysis the supportive treatment with bevacizumab increased the PFS median by 5 weeks, but

no tylko 5-FU/bevacizumab do czasu progresji choroby. W grupie leczonej schematem FOLFOXIRI/bevacizumab uzyskano wydłużenie mediany PFS (12,2 vs 9,7 miesięcy, $p=0,006$) i zwiększenie odsetka odpowiedzi (65% vs 53%, $p=0,006$) w porównaniu ze schematem FOLFIRI/bevacizumab, ale różnica w czasie przeżyć całkowitych nie była statystycznie znamienna; mediana OS wynosiła odpowiednio 31,0 i 25,8 miesięcy, $p=0,125$. Dodatkowo, toksyczność była większa w grupie FOLFOXIRI/bevacizumab. Chociaż dane te nie są na tyle zachęcające aby przyjąć schemat FOLFOXIRI/bevacizumab jako standard postępowania w chemioterapii pierwszego rzutu, to można go rozważać u wybranych chorych. Wydaje się jednak, że największą wadą badania mającego odpowiedzieć na pytanie o celowość dodania bevacizumabu do terapii trzylekowej jest brak ramienia kontrolnego pod postacią schematu FOLFOXIRI bez bevacizumabu.

Największym jednak problemem w terapii z zastosowaniem bevacizumabu, jest brak czynników predykcyjnych umożliwiających właściwą selekcję chorych [14]. Pomimo tego wydaje się, że skuteczność bevacizumabu została klinicznie zdefiniowana zarówno w połączeniu z pierwszą, jak i drugą linią chemioterapii opartej na fluorouracylu. Biorąc to pod uwagę zastanawiano się, czy byłoby korzystne kontynuowanie bevacizumabu po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu i stosowanie go nadal w skojarzeniu z drugą linią chemioterapii w przypadku kolejnej progresji.

Przeprowadzone wcześniej badania obserwacyjne wydawały się potwierdzać słuszność takiej hipotezy [15], ale dopiero ostatnie dane z prospektywnych badań wniosły nowe, chociaż nadal niejednoznaczne informacje. W badaniu CAIRO 3 wszyscy chorzy otrzymywali 6 cykli chemioterapii CAPOX i bevacizumab, a następnie, jeżeli nie stwierdzono progresji byli randomizowani do ramienia z podtrzymującym leczeniem kapecytabiną i bevacizumabem lub do obserwacji [16]. W obu ramiach w przypadku progresji choroby wdrażano reindukcję leczeniem pierwotnym. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas PFS2 określany jako czas od randomizacji do progresji po ponownym wprowadzeniu CAPOX i bevacizumabu. Podtrzymujące leczenie kapecytabiną i bevacizumabem okazało się możliwe do przeprowadzenia i znamienne wydłużało czas do progresji (PFS1 i PFS2), aczkolwiek według aktualizowanych w 2014 roku danych, różnice w medianie czasu PFS2 nie są duże i wynoszą odpowiednio dla chorych otrzymujących i nieotrzymujących leczenia podtrzymującego 11,7 i 8,5 miesięcy ($p=0,0001$) [17]. Korzyść z zastosowanego leczenia podtrzymującego była także widoczna w skorygowanej analizie OS. Odnotowano korzyści z kontynuowania bevacizumabu wraz z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii (mediana OS: 21,6 vs 18,1 miesiąca, $p=0,22$). Autorzy badania rekomendowali by mechanizm hamowania angiogenezy poprzez ciągle wykorzystywanie bevacizumabu nawet po progresji choroby stało się standardem w leczeniu pacjentów

did not improve OS. The analysis of treatment costs is less optimistic, with use of bevacizumab in supportive treatment increasing the cost of therapy by \$30000.

Recently we see ever more frequent attempts of connecting bevacizumab with capecitabine or erlotinib, especially in the second line of supportive treatment [19-22]. There are also efforts to use other anti-angiogenic drugs, such as aflibercept and regorafenib and maximize the anti-VEGF therapy. What remains questionable is the problem of optimal treatment conditions and lines, and also the bio-markers for better prediction of treatment response.

Another important question in relation with the treatment of spread colorectal cancer is the use of supportive anti-VEGF therapy with, or without the anti-EGFR therapy. In order to test the hypothesis about the potentially higher efficiency of the connected anti-VEGF and anti-EGFR therapies, when compared with monotherapy of supportive biological treatment the research of 3rd stage of Nordic ACT was conducted. This research included 249 patients with advanced, metastatic colorectal cancer, who were administered any of the two-drug first line chemotherapies connected with bevacizumab and after 18 weeks randomized into a group that received bevacizumab with or without erlotinib (EGFR tyrosine kinase inhibitor). The PFS time median was similar in both branches (5.7 months in the branch with connected therapy and 4.2 months in case of treatment with bevacizumab only), similarly to the median of total survival time from introduction of supportive therapy (21.5 vs. 22.8 months). As expected the higher grade 3 and 4 toxicity was observed in the connected treatment branch (53 vs. 13%) [23]. Another very interesting research was the FIRE3 that included almost 600 patients without *KRAS* gene mutation [24]. In this research the patients were randomly divided into two branches, in which cetuximab or bevacizumab were added to FOLFIRI therapy. The OS time median was significantly higher in case of patients treated with use of cetuximab and was, respectively 28.7 and 25 months, $p=0.017$ but the PFS and RR time medians were similar in both groups. The influence of the so called cross-over therapy on the treatment results for treatment after progression can't be excluded in this case. Furthermore the additional analysis performed in the group of patients without mutations in the RAS family showed an even greater difference for cetuximab group in extending the OS (33.1 vs. 25 months, $p=0.0059$), such differences were not recorded in case of RAS mutation patients – in that group the OS results were identical [25].

z przerzutowym rakiem jelita grubego. W badaniu wykazano także, że największą korzyść z leczenia podtrzymującego, w tym również w aspekcie wydłużenia OS, odnieśli chorzy z synchronicznymi przerzutami i usuniętym guzem pierwotnym oraz chorzy, którzy w wyniku leczenia indukcyjnego uzyskali CR lub PR. Należy jednak pamiętać, że są to wstępne wyniki. W drugim badaniu o podobnej konstrukcji, po pierwszej linii chemioterapii w leczeniu podtrzymującym stosowano bewacyzumab do progresji [18]. W analizie typu *non-inferiority*, podtrzymujące leczenie bewacyzumabem wydłużało medianę PFS o 5 tyg. ale nie wpływało na poprawę OS. Mniej optymistyczna jest analiza kosztów leczenia, albowiem udział bewacyzumabu w terapii podtrzymującej zwiększał koszty terapii o 30000\$.

Ostatnio coraz częściej podejmowane są próby łączenia bewacyzumabu z kapecytabiną czy erlotynibem, szczególnie w drugiej linii podtrzymującego leczenia [19-22]. Dodatkowo podejmowane są działania, aby zastosować w praktyce klinicznej inne leki o działaniu antyangiogennym takie jak aflibercept i regorafenib i zmaksymalizować terapię przeciw VEGF. Dyskusyjna pozostaje jednak kwestia optymalnych warunków i linii leczenia, a także biomarkerów do dokładniejszego przewidywania odpowiedzi na leczenie.

Innym istotnym zagadnieniem w odniesieniu do leczenia biologicznego rozlanego raka jelita grubego jest zastosowanie podtrzymującej terapii anti-VEGF z lub bez terapii anti-EGFR. Aby przetestować hipotezę o potencjalnie wyższej skuteczności połączonych terapii anti-VEGF i terapii anti-EGFR od monoterapii biologicznego leczenia podtrzymującego przeprowadzono badanie III fazy Nordic ACT. W badaniu tym 249 pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali dwulekową dowolną chemioterapię pierwszej linii z bewacyzumabem po 18 tygodniach leczenia poddano randomizacji do grupy otrzymującej bewacyzumab z lub bez erlotynibu (inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR). Mediana czasu PFS była podobna w obu ramionach (5,7 miesięcy w ramieniu skojarzonym vs 4,2 miesiąca w ramieniu z samym bewacyzumabem), podobnie jak mediana czasu przeżycia od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (21,5 vs 22,8 miesięcy). Zgodnie z oczekiwaniami, wyższą toksyczność w stopniu 3 i 4 obserwowano w ramieniu skojarzonym (53% vs 13%) [23]. Kolejnym bardzo interesującym badaniem było badanie FIRE3 obejmujące blisko 600 chorych bez mutacji w genie *KRAS* [24]. W tym badaniu chorzy zostali losowo przydzieleni do dwóch ramion, w których do schematu FOLFIRI dodano cetuksymab lub bewacyzumab. Mediana czasu OS była znacznie dłuższa w grupie chorych leczonych z udziałem cetuksymabu i wynosiła odpowiednio 28,7 i 25 miesięcy, $p=0,017$, ale mediana czasu PFS i RR były bardzo podobne w obu grupach. Nie można jednak wykluczyć wpływu terapii tzw. *cross over* na wyniki leczenia stosowanego po progresji. Ponadto, dodatkowa analiza przeprowadzona w podgrupie chorych bez muta-

After proving the efficiency of bevacizumab in treatment of metastatic colorectal cancer other anti-angiogenic drugs were tested. Aflibercept, a recombinant fusion protein containing elements connecting VEGF with VEGF 1 and 2, administered in fusion with Fc part of human IgG1 is an example of advance in the synthesis of new biological drugs [26]. After quite promising research of first phases with use of aflibercept, a randomized research of 3rd stage treatment, of patients previously treated with oxiplatin divided into groups treated with FOLFIRI/placebo and FOLFIRI/aflibercept was conducted [27]. The addition of aflibercept to the FOLFIRI scheme slightly, but in statistically significant way improved the treatment results, when compared with the placebo group (OS median 13.5 vs. 12 months, $p=0.0032$; PFS median 6.9 vs. 4.67 months, $p=0.00007$). What is interesting benefits were observed even in the group of 30% of patients who were previously given bevacizumab. This might suggest that the mechanics of action of aflibercept differ from that of bevacizumab, or the benefit is the result of continuation of anti-angiogenic therapy after progression during chemotherapy, thus raises, again, the question of purposefulness of supportive therapy with bevacizumab or other anti-angiogenic medication. In every case the advantages from using aflibercept are limited. Furthermore the predictive factors for aflibercept are not yet defined, still there is a suggestion that in case of liver metastases patients the benefits from using aflibercept are higher than in case of other patients [28].

Regorafenib, orally administered multi-kinase inhibitor, as recently proven, is characterized by its efficiency in monotherapy of spread colorectal cancer. It halts a number of angiogenic, frame and oncogenic kinases, including: VEGF, VEGFR (1-3), receptor for platelet-derived β growth factor (PDGFR- β), fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) and others (Tie2, KIT RET and BRAF), which makes it different from bevacizumab and aflibercept [29]. The most important research of 3rd stage included a total of 1513 patients that were resilient towards previous therapy, divided into placebo and regorafenib (administered for 3 weeks in dose of 160mg per day, every 4 weeks) groups [30]. The median of OS time was significantly higher in the regorafenib group (6.4 vs. 5.0 months). The differences in the PFS median (1.9 vs. 1.7 months) and ORR (1.0 vs. 0.4%) were only slight, furthermore regorafenib proved to be a high toxicity drug (with 93% patients receiving regorafenib experiencing treatment-related toxicity, compared with 61% of placebo-receiving patients). Furthermore, similar to aflibercept, the regorafenib has no known predictive biomarkers for treatment response.

cji w rodzinie *RAS* wykazała jeszcze większą różnicę na korzyść cetuksymabu w wydłużeniu OS (33,1 vs 25 miesięcy, $p=0,0059$), różnic tych nie obserwowano wśród chorych z mutacją *RAS*, w tej podgrupie wyniki OS były identyczne [25].

Po tym jak bewacyzumab wykazał skuteczność w leczeniu rozlanego raka jelita grubego rozpoczęto badania innych leków o właściwościach antyangiogennych. Aflibercept, rekombinowane białko fuzyjne zawierające fragmenty wiążące VEGF z VEGF 1 i 2, poddane fuzyji z częścią Fc ludzkiej IgG1 jest przykładem postępu w syntezie nowych leków biologicznych [26]. Po dość obiecujących wynikach badań początkowych faz z udziałem afliberceptu, przeprowadzono randomizowane badanie III fazy z udziałem pacjentów wcześniej poddanych chemioterapii opartej na oksaliplatynie, których przydzielano do grupy FOLFIRI/placebo lub FOLFIRI/aflibercept [27]. Dodanie afliberceptu do schematu FOLFIRI nieznacznie ale statystycznie znamienne poprawiło wyniki leczenia w porównaniu z placebo (mediana OS 13,5 vs 12,0 miesięcy, $p=0,0032$; mediana PFS 6,90 vs 4,67 miesięcy, $p=0,00007$). Co ciekawe, korzyść obserwowano nawet w grupie 30% pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali bewacyzumab. To może sugerować, że działanie afliberceptu mechanicznie różni się od bewacyzumabu albo, że korzyść wynika po prostu z kontynuacji terapii antyangiogennej po progresji na chemioterapii i ponownie stawia pytanie o celowość terapii podtrzymującej bewacyzumabem lub innym lekiem antyangiogennym. W każdym bądź razie korzyść z zastosowania afliberceptu jest ograniczona. Ponadto czynniki predykcyjne dla afliberceptu jeszcze nie zostały zidentyfikowane, chociaż istnieje sugestia, że u pacjentów z przerzutami do wątroby korzyść z zastosowania afliberceptu jest wyższa niż u innych chorych [28].

Regorafenib, doustny inhibitor wielokinazowy, jak ostatnio wykazano, cechuje się skutecznością w monoterapii w leczeniu rozlanego raka jelita grubego. Hamuje on szereg kinaz angiogennych, zrębowych i onkogennych, w tym: VEGF, VEGFR (1-3), receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu β (PDGFR- β), receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów 1 (FGFR1) i innych (Tie2, KIT RET i BRAF), co odróżnia go od bewacyzumabu i afliberceptu [29]. Najważniejsze badanie III fazy obejmowało łącznie 1513 pacjentów opornych na dotychczasową terapię, przydzielonych do grupy placebo lub regorafenibu podawanego przez pierwsze 3 tygodnie po 160 mg na dobę co 4tygodnie [30]. Mediana czasu OS była istotnie dłuższa w grupie stosującej regorafenib (6,4 vs 5,0 miesięcy). Różnice w medianie czasu PFS (1,9 vs 1,7 miesięcy) i ORR były niewielkie (1,0% vs 0,4%) i ponadto regorafenib okazał się lekiem o wysokiej toksyczności (93% pacjentów otrzymujących regorafenib doświadczyło toksyczności związanych z leczeniem w porównaniu do 61% pacjentów otrzymujących placebo). Ponadto podobnie jak dla afliberceptu, również dla regorafenibu nie zostały poznane predykcyjne biomarkery odpowiedzi na leczenie.

SUMMARY

The colorectal cancer is the world's second cause of deaths from cancerous diseases. Although advances in new drug development during the last twenty years extended the therapeutic options for this disease, many of the most important problems regarding the optimization of treatment are yet to be solved. Although the data regarding the use of biological drugs in treatment of spread colorectal cancer is promising, the knowledge required for optimization and improvement of sequences of use in case of proper patients remains less than satisfactory. The newest advances in molecular characterization of colorectal cancer form the basis for future perfection of existing drugs and development of modern targeted therapies.

Apart from understanding the biological basis of this complicated and not homogenous disease, there is also a need for better knowledge of mechanisms of action of targeted therapies. There is also need to discover the precise predictive biomarkers, as the results of FIRE-3 and PRIME researches suggest, that even the presently known biomarkers, such as mutations in the exon of KRAS gene are not the definite measure for response for anti-EGFR therapy. Furthermore, there are still no response markers for treatment with anti-VEGF factor inhibitors. The availability of solid response markers, based on biological mechanisms of the disease and treatment markers will probably allow not only for lowering the number of unsuccessful therapies for colorectal cancer patients, but also improve the response ratios and advantages from using novelty drugs and adjustment of therapy to the needs of the specific patient.

What is needed is the better understanding of mechanics of action of targeted therapies with cetuximab, panitumab, bevacizumab, aflibercept and regorafenib in order to define the most appropriate patients to be treated with those substances. We also need a better insight in the effects of therapies combining the targeted therapy with chemotherapy and also the identification of best treatment sequences, which may be crucial for the fate of the patient. The knowledge of potential resilience factors for targeted therapies, both internal and the acquired ones, will also play large role in treatment of this disease.

We also need to decisively stress, that the results of many researches, including meta-analyses, showing the efficiency of bevacizumab in the first and second line of treatment are not unambiguous due to the diversity of subgroups of patients included in the researches, and the option of using bevacizumab in the first line is still controversial. Still the results of research on using bevacizumab for supportive therapy are promising, but still not unambiguous.

PODSUMOWANIE

Rak jelita grubego stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami na całym świecie. Choć postępy w rozwoju nowych leków w ciągu ostatnich dwóch dekad rozszerzyły opcje terapeutyczne dla tej choroby, to wiele znaczących problemów dotyczących ich optymalizacji pozostaje do rozwiązania. Pomimo obiecujących danych dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu rozlanego raka jelita grubego, wiedza niezbędna do zoptymalizowania i poprawy sekwencji ich zastosowania u odpowiednich pacjentów pozostaje niezadowolająca. Najnowsze osiągnięcia w charakterystyce molekularnej raka jelita grubego budują podstawy dla dalszego udoskonalenia istniejących leków i rozwoju nowoczesnych terapii celowanych.

Oprócz zrozumienia biologicznych podstaw tej skomplikowanej i niejednorodnej choroby, niezbędna jest lepsza wiedza o mechanizmach działania terapii celowanych. Konieczne jest także poznanie precyzyjnych biomarkerów predykcyjnych, ponieważ dane wypływające z badań FIRE-3 i PRIME sugerują, że nawet obecnie ustalone biomarkery, takie jak mutacje w eksonie genu KRAS nie są ostatecznym miernikiem odpowiedzi na terapię anti-EGFR. Ponadto, nadal nie dysponujemy żadnymi markerami odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu inhibitorów czynników anti-VEGF. Dostępność solidnych markerów odpowiedzi opartych na mechanizmach biologicznych choroby i markerów leczenia pozwoli prawdopodobnie nie tylko na zmniejszenie odsetków nieskutecznych zabiegów dla pacjentów z rakiem jelita grubego, ale także poprawi wskaźniki odpowiedzi i korzyści ze stosowania nowatorskich leków oraz dokładne dopasowanie terapii dla konkretnego chorego.

Konieczne jest lepsze zrozumienie mechanizmów działania terapii celowanych, takich jak cetuksymabu, panitumumabu, bevacizumabu, afliberceptu i regorafenu do określenia najbardziej odpowiednich pacjentów do leczenia tymi lekami. Potrzebny jest też lepszy wgląd w efekty terapii łączących terapię celowaną z chemioterapią, a także zidentyfikowanie najkorzystniejszej sekwencji leczenia, co może mieć kluczowe znaczenie dla losów chorego. Znajomość potencjalnych mechanizmów oporności dla terapii ukierunkowanych, zarówno wewnętrznych jak i nabytych, będzie również odgrywać znaczącą rolę w leczeniu tej choroby.

Należy także bezwzględnie podkreślić, że wyniki wielu badań, w tym metaanaliz, wykazujące skuteczność bevacizumabu w pierwszej i drugiej linii leczenia nie są jednoznaczne ze względu na różnorodność podgrup chorych włączanych do badań, a opcja zastosowania bevacizumabu w pierwszej linii nadal pozostaje przedmiotem kontrowersji. Z kolei wyniki badań z zastosowaniem bevacizumabu w terapii podtrzymującej są obiecujące ale nadal niejednoznaczne.

References/Piśmiennictwo:

1. Ferlay J., Bray F., Piani P., Parkin D.M. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. IARC CancerBase No 5, version 2.0.* IACR Press, Lyon 2004
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce.* Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2010
3. Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D. i wsp. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–12
4. Hurvitz H., Fehrenbacher L., Novoty W. i wsp. Addition of bevacizumab (rhu MAb VEGF) to bolus IFL in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III trial. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–42
5. Biasco G., Derenzini E., Grazi G.L. i wsp. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: Many doubts, some certain- ties. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 214–28
6. Midgley R., Kerr D. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: who should receive therapy and with what? *Eur. J. Cancer Supplement* 2005; 3: 283–9
7. Kohne C.H., Wils J., Lorenz M. i wsp. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721–8
8. Tournigand C., André T., Achille E. i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237
9. Adamowicz K., Welnicka-Jaśkiewicz M. Dyskusja nad zastosowaniem bevacizumabu w pierwszym rzucie terapii paliatywnej u chorych na raka jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby. *Onkol. w Prakt. Klin.* 2014;10:330-5
10. Masi G., Vasile E., Loupakis F., i wsp. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:21–30
11. Souglakos J., Androulakis N., Syrigos K. i wsp. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) *Br J Cancer.* 2006;94:798–805.
12. Falcone A., Cremolini C., Masi G. i wsp. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol.* 2013;31 abstr 3505
13. Loupakis F., Cremolini C., Masi G. i wsp. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): Results of the phase III randomized TRIBE trial. *J Clin Oncol.* 2012;31 abstr 336
14. Adam R., Haller D.G., Poston G., Raoul J.L., Spano J.P., Tabernero J., Van Cutsem E. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer—an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann Oncol.* 2010; 21: 1579–84
15. Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M. i wsp. 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;26:5326–34
16. Punt C.J.A., Simkens L.H.J., May A. i wsp. Updated results including quality of life of the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group: maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2013; 49 abstr 2166.
17. Koopman M., Simkens L., May A.M. i wsp. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5 (suppl; abstr 3504)
18. Yalcin S., Uslu R., Dane F. i wsp. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III «Stop and Go» study results—a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology.* 2013;85:328-35
19. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. i wsp. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:29–37
20. Koopman M., Simkens L.H., Tije A.J. i wsp. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2013;31 abstr 3502.
21. Punt C.J.A., Simkens L.H.J., May A. i wsp. Updated results including quality of life of the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group: maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2013; 49 abstr 2166.
22. Johnsson A., Hagman H., Frödin J.E. i wsp. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT trial. *Ann Oncol.* 2013; 24:2335–2341.
23. Johnsson A., Hagman H., Frödin J.E. i wsp. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT trial. *Ann Oncol.* 2013;24:2335–2341.
24. Stintzing S., Fischer von Weikersthal L., Decker T. i wsp. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol.* 2012;23:1693–9
25. Stintzing S. Phase III FIRE-3 Trial Data Show Most Patients with Wild-Type RAS Metastatic Colorectal

- Cancer Benefit from First-Line FOLFIRI Plus Cetuximab Treatment ESMO @ ECC 2013
26. Holash J., Davis S., Papadopoulos N. i wsp. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:11393–8
 27. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. i wsp. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30:3499–506
 28. Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R. i wsp. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014;50:320–31
 29. Wilhelm S.M., Dumas J., Adnane L. i wsp. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129:245–55
 30. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. i wsp. CORRECT Study Group Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303–12