

## “Pametni lijekovi” u gastrointestinalnoj onkologiji

### *Targeted Drugs in Gastrointestinal Oncology*

**Damir Vrbaneć, Borislav Belev**

Zavod za internističku onkologiju

Klinika za onkologiju

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Posljednjih nekoliko godina napredak u našem razumijevanju biologije signalnih staničnih putova doveo je do uvođenja novih terapijskih postupaka, koji se često zajedničkim imenom nazivaju ciljane (biološka) terapija, usmjerenih prema specifičnim molekularnim čimbenicima uključenim u tumorski rast. Velik broj tih molekula nalazi se u kliničkim i prekliničkim ispitivanjima. Djelujući znatno selektivnije protiv tumorskih stanica, molekularna ciljana terapija pruža mogućnost veće učinkovitosti i manje toksičnosti ako se uspoređuje sa standardnom kemoterapijom. U nekim slučajevima ta je terapija promijenila sam prirodni tijek tumorske bolesti kao što je to primjerice s gastrointestinalnim stromalnim tumorima. U ovom pregledu opisani su najvažniji lijekovi koji se danas rabe u gastrointestinalnoj onkologiji: monoklonska protutijela (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept i trastuzumab) i tzv. „male molekule“ (imatinib, sunitinib, erlotinib, regorafenib, sorafenib i everolimus).

**Ključne riječi:** gastrointestinalna onkologija, ciljana terapija, monoklonska protutijela, male molekule

**Summary** Over the last few years advances in our understanding of the biology of cell signalling have led to the introduction of novel therapies, often collectively termed targeted drugs, rationally designed to target specific molecular factors implicated in tumour growth. A large number of these drugs are currently in clinical or preclinical trials. By acting more selectively against tumour cells, these molecular targeted agents offer the potential for improved efficacy and lower toxicity when compared with conventional chemotherapy. In some cases, these agents have profoundly changed the natural history of disease, e.g. imatinib in gastrointestinal stromal tumours. In this article, we describe the most important drugs currently used in gastrointestinal oncology: monoclonal antibodies (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, trastuzumab) and small-molecule compounds (imatinib, sunitinib, erlotinib, regorafenib, sorafenib, everolimus).

**Key words:** gastrointestinal oncology, targeted therapy, monoclonal antibodies, small-molecule compounds

Napredak u našem razumijevanju nastanka tumora i uloge koje u tome imaju stanični signalni putevi, do kojeg je došlo u posljednjem desetljeću, doveo je do uvođenja novog liječenja usmjerenog prema specifičnim molekularnim čimbenicima uključenim u tumorski rast. Djelujući na tumorske stanice znatno selektivnije, ta je terapija omogućila bolju učinkovitost i manju toksičnost u usporedbi sa standardnom kemoterapijom. Posljednjih godina svjedoci smo velikog pomaka u onkološkom liječenju do kojeg je došlo upravo zahvaljujući uvođenju i primjeni novih skupina tzv. pametnih lijekova, ponajprije biološke ili ciljane terapije koja je revolucionizirala liječenje nekih tipova (molekularnih podtipova) tumora te mijenjajući sam tijek bolesti, pridonijela i značajno duljem preživljavanju. Razdoblje ciljane terapije započelo je 2001. godine odobrenjem prvoga tirozin-kinaznog inhibitora, imatiniba, u liječenju kronične mijeloične leukemije. Nakon toga niz lijekova iz te skupine počinje se rabiti u onkologiji, pa tako i u gastrointestinalnoj onkologiji. U daljnjem tekstu navedeni su tzv. “pametni” li-

ijekovi koji su odobreni u liječenju gastrointestinalnih tumora, a uključuju monoklonska protutijela te tzv. “male molekule” (poput inhibitora tirozin kinaze i m-TOR-inhibitora), koji djelovanjem na različite procese (poput angiogeneze) i signalne putove (primjerice EGFR-signalni put, engl. *epidermal growth factor*) ostvaruju antitumorski učinak (1-3).

### *Bevacizumab*

Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na vaskularni endotelni čimbenik rasta A/VEGF-A (engl. *vascular-endothelial growth factor*). Vežanjem na VEGF sprečava se njegova interakcija sa staničnim receptorima VEGFR-1 (poznat i kao FLT-1) i VEGFR-2 (poznat i kao KDR) koji se nalazi na površini endotelne stanice. VEGF je angiogeni čimbenik rasta koji regulira žilnu proliferaciju i permeabilnost te koči apoptozu novih krvnih žila (4-6). Kada se na VEGF veže bevacizumab, on ne može po-

ticati rast krvnih žila te se na taj način smanjuje prokrvljenost tumora, opskrba kisikom i drugim hranjivim tvarima potrebnim za rast. Primjenjuje se kao iv. infuzija svaka 2 tjedna. Preporučena doza u metastatskom kolorektalnom karcinomu je 5 mg/kg. Ne rabi se samostalno, već u kombinaciji s kemoterapijom. Najčešće nuspojave su astenija, dijareja, hipertenzija, glavobolja, stomatitis i leukopenija. Teške komplikacije su gastrointestinalna perforacija, usporeno zaraščivanje rana, krvarenje, nefritički sindrom i tromboembolija. Zbog usporenog zacjeljivanja rana, koje je opaženo u pokusima na eksperimentalnim životinjama, bevacizumab se ne smije davati najmanje 4 tjedna prije i nakon kirurškog zahvata (4, 5).

Odobrila ga je FDA (američka Agencija za hranu i lijekove) još 2004. godine u indikaciji metastatskoga kolorektalnog tumora u kombinaciji s irinotekanom. To je temeljeno na studiji Hurwitza i suradnika (7) u kojoj je 813 bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorom dobivalo kombinaciju irinotekana, fluorouracila i leukovorina s bevacizumabom ili bez njega. Studija je pokazala da je dodatak bevacizumaba kemoterapiji značajno produžio ukupno preživljenje (20,3 prema 15,6 mjeseci;  $p < 0,001$ ), vrijeme bez progresije (10,6 prema 6,2 mjeseca;  $p < 0,001$ ), ukupan odgovor (44,8% prema 34,8%) i trajanje odgovora.

Kombinacija bevacizumaba s kemoterapijskim protokolom koji sadržava oksaliplatinu također je ispitivana u prvoj i drugoj liniji liječenja metastatskoga kolorektalnog tumora (8, 9). U studiji faze III N016966 1401 bolesnik primao je u prvoj liniji liječenja ili XELOX (kapecitabin i oksaliplatinu) ili FOLFOX4 (fluorouracil, leukovorin i oksaliplatinu) ili FOLFOX4 (fluorouracil, leukovorin i oksaliplatinu) protokol s bevacizumabom ili bez njega. Iako je dodatak bevacizumaba protokolu s oksaliplatinom doveo do statistički značajnog produženja perioda bez bolesti, razlika u ukupnom preživljenju nije bila statistički značajna i odgovor je bio sličan u oba protokola s bevacizumabom (5). U drugoj liniji liječenja u studiji faze III E3200 829 bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima primalo je ili FOLFOX4 s bevacizumabom, FOLFOX4 bez bevacizumaba ili bevacizumab bez kemoterapije. Ukupni terapijski odgovor bio je 22,7%, 8,6% i samo 3,3% za skupinu bolesnika koji su liječeni samo bevacizumabom. Kombinacija protokola FOLFOX4 i bevacizumaba bila je znatno bolja od same kemoterapije u ukupnom preživljenju (12,9 prema 10,2 mjeseca) i u periodu bez bolesti (7,3 prema 4,7 mjeseci;  $p < 0,001$ ). Novija metaanaliza pet randomiziranih studija faze III u bolesnika s uznapredovalim metastatskim kolorektalnim tumorom pokazala je da dodatak bevacizumaba kemoterapiji značajno poboljšava ukupno preživljenje, terapijski odgovor i vrijeme bez progresije bolesti. Nedavno objavljena studija ML18147 faze III pokazala je da i održavanje inhibicije VEGF-A s bevacizumabom u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom druge linije nakon progresije ima kliničku korist (11,2 prema 9,8 mjeseci). Time su potvrđeni rezultati nerandomiziranih opservacijskih studija (BRITE i ARIES) u kojima je nastavljena terapija bevacizumabom u kombinaciji sa standardnom terapijom nakon progresije u prvoj liniji liječenja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima (6, 10, 11).

Iako je bevacizumab odobren još 2004. godine u kombi-

naciji s kemoterapijom, postoji još niz neriješenih pitanja o njegovoj uporabi. Prvi je problem nepostojanje prikladnog biomarkera kojim bismo mogli odrediti skupinu bolesnika koji bi imali korist od terapije. Nažalost, unatoč brojnim istraživanjima do danas takav biomarker nije nađen. Drugo, bevacizumab kao monoterapija ima vrlo slab klinički učinak na primjerice citoredukciju i veličinu tumora u bolesnika s kolorektalnim tumorima i učinak se postiže samo ako se kombinira s kemoterapijom. I treće, nije pokazan učinak u adjuvantnom liječenju. Naime, u adjuvantnom liječenju sve studije u kojima je standardnoj kemoterapiji dodan bevacizumab bile su negativne (nažalost ni drugi ključan biološki lijek u liječenju kolorektalnog tumora, cetuksimab, ne pokazuje učinak u adjuvantnoj primjeni).

## Cetuksimab

Cetuksimab je rekombinantno, kimerno monoklonsko protutijelo koje se veže na izvanstaničnu domenu ljudskog receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR, engl. *epidermal growth factor receptor*). Ono je građeno od Fv-regije mišjeg anti-EGFR-protutijela i humanog IgG1 teškog i kapalakog dijela lanca konstantne regije. EGFR je izražen u mnogim vrstama karcinoma u ljudi uključujući kolon i rektum. Cetuksimab se veže na EGFR u normalnim i tumorskim stanicama i kompetitivno blokira vezanje epidermalnog čimbenika rasta (EGF) i drugih liganda, koči fosforilaciju i aktivaciju kinaza vezanih za receptore. To rezultira inhibicijom staničnog rasta, indukcijom apoptoze te smanjuje stvaranje matriksnih metaloproteinaza i vaskularnog endotelinog čimbenika rasta. Cetuksimab također djeluje na staničnu citotoksičnost ovisno o protutijelima (engl. ADCC) protiv određenih vrsta tumora (4, 6, 10).

Danas je poznato da je određivanje biomarkera ključno u izboru bolesnika za anti-EGFR-terapiju. Novije su studije pokazale da mutacija u KRAS-u rezultira konstitutivnom aktivacijom RAS-RAF-ERK-signalnog puta, koji dovodi do rezistencije na anti-EGFR-terapiju. Mutacija Kirsten-RAS (KRAS) proteina javlja se u 35-40% metastatskih kolorektalnih tumora (12). Te mutacije KRAS-a otkrivene su na kodonu 12 (oko 80%) i 13 (oko 20%), a znatno rjeđe na kodonima 61 i 63. Za KRAS-mutacije na kodonu 13 (p.G13D) pokazano je da su povezane s biološki značajno agresivnijim metastatskim kolorektalnim tumorom u usporedbi s drugim mutacijama. U metastatskim kolorektalnim tumorima mutacije KRAS-prototumorigena smatraju se glavnim čimbenicima slabog odgovora na terapiju anti-EGFR-protutijelima poput cetuksimaba i panitumumaba (13). To rezultira time da se anti-EGFR-terapija ne primjenjuje u bolesnika s mutacijama, iako neki noviji nalazi pokazuju da bi mutacija na kodonu 13 (p.G13D) mogla biti osjetljiva na terapiju cetuksimabom. Budući da učinak bevacizumaba ne ovisi o KRAS-mutaciji, on je terapijska opcija u bolesnika sa spomenutim mutacijama (14, 15).

Cetuksimab se primjenjuje kao iv. infuzija u početnoj (inicijalnoj) dozi od 400 mg/m<sup>2</sup>, koju slijedi tjedna doza od 250 mg/m<sup>2</sup> kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom (FOLFIRI; FOLFOX ili irinotekanom). Prvi ga je put za klinič-

ku primjenu odobrila FDA 2004. godine za bolesnike s metastatskim kolorektalnim tumorima koji su bili u progresiji nakon kemoterapije bazirane na irinotekanu (10). To je odobreno na temelju rezultata kliničke studije faze III na 329 bolesnika koji su primali ili kombinaciju irinotekana i cetuksimaba ili samo cetuksimab. Nalazi su pokazali značajno bolje rezultate za kombiniranu terapiju (ukupni odgovor 22,9% prema 10,8%; vrijeme bez progresije bolesti 4,1 prema 1,5 mjeseci; te ukupno preživljenje 8,6 prema 6,9 mjeseci). Učinkovitost cetuksimaba u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima, i to u onih koji nemaju KRAS-mutaciju pokazana je u velikoj studiji faze III (studija CRYSTAL). Ona je uključila 1217 bolesnika koji su primali protokol FOLFIRI ili protokol FOLFIRI s cetuksimabom. Ukupno 397 (37%) bolesnika imalo je KRAS-mutaciju. Bolesnici bez KRAS-mutacije (KRAS *wild-type*; wt) imali su značajno bolji terapijski odgovor na cetuksimab u svim promatranim parametrima: bolji ukupni odgovor (57,3% prema 38,5%;  $p < 0,00001$ ), duže vrijeme do progresije bolesti (9,6 prema 7,6 mjeseci; HR 0,66) i duže ukupno preživljenje (23,5 prema 19,5 mjeseci). I druge studije potvrdile su važnost KRAS-mutacije kao prediktivnog čimbenika odgovora na cetuksimab (primjerice studija OPUS faze III u kojoj je dodatak cetuksimaba kemoterapiji baziranoj na oksaliplatinu u prvoj liniji liječenja bolesnika bez KRAS-mutacije doveo do ukupnoga terapijskog odgovora od 61% prema 37% u grupi bez bevacizumaba). Studija EPIC ispitala je učinkovitost kombinacije irinotekana i cetuksimaba u drugoj liniji liječenja u bolesnika koji su progredirali na terapiju baziranu na oksaliplatinu i fluoropirimidinima. Kombinacija irinotekana i cetuksimaba u drugoj liniji terapije imala je bolji ukupni terapijski odgovor (16,4% prema 4,2%;  $p = 0,0001$ ), kao i duže vrijeme do progresije (4 prema 2,6 mjeseci;  $p = 0,0001$ ), ali bez statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju. Najvažnije nuspojave terapije cetuksimabom jesu dermatološka toksičnost (što je klasni učinak anti-EGFR-terapije, ali i znak dobroga terapijskog učinka), opća slabost, mučnina i povraćanje, hipomagnezemija, dijareja i infuzijske reakcije. U adjuvantnoj terapiji sve do sada objavljene studije bile su negativne (4-6).

## Panitumumab

Panitumumab je anti-EGFR-monoklonsko protutijelo, koje se poput cetuksimaba veže na receptor epidermalnog čimbenika rasta i koči posljedičnu aktivaciju ključnih signalnih molekula uključenih u tumorogenezu. Za razliku od cetuksimaba panitumumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo koje ne sadržava mišje dijelove IgG-molekule te je time izbjegnuto moguće stvaranje protutijela na mišje komponente i mogući izvor nuspojava vezanih za imunogeničnost. Primjenjuje se kao iv. infuzija u dozi od 6 mg/kg kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom (protokol FOLFIRI ili FOLFOX) (10). Nuspojave su mu slične onima opisanim kod cetuksimaba. Monoterapija panitumumabom pokazala se učinkovitom u bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima refraktornim na kemoterapiju. Tako je nekoliko kliničkih studija faze II pokazalo bolje klinič-

ke rezultate, a to je potvrđeno i randomiziranom kliničkom studijom faze III koja je uključivala ukupno 463 bolesnika refraktorna na kemoterapiju (progresija na prethodne 2 ili 3 linije liječenja), koji su primali ili panitumumab ili placebo i najbolju suportivnu skrb. Terapija panitumumabom značajno je poboljšala ukupni terapijski odgovor (10% prema 0%;  $p < 0,0001$ ) i vrijeme do progresije bolesti. Na temelju rezultata navedene studije monoterapiju panitumumabom odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove te Europska agencija za lijekove (EMA) za bolesnike s metastatskim kolorektalnim tumorima koji nemaju KRAS-mutaciju, a nakon progresije na prethodnu kemoterapiju baziranu na fluoropirimidinima, irinotekanu ili oksaliplatinu (16).

U posljednje vrijeme objavljene su studije koje su ispitivale moguću korist terapije panitumumabom u kombinaciji s kemoterapijom. Tako je primjerice klinička studija faze III (studija PRIME) ispitala kombinaciju kemoterapijskog protokola FOLFOX4 s panitumumabom (593 bolesnika) i bez panitumumaba (590 bolesnika) u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima s KRAS-mutacijom i bez nje. U bolesnika bez KRAS-mutacije dobiven je znatno bolji klinički odgovor: ukupan terapijski odgovor (55% prema 48%), vrijeme bez progresije bolesti (9,6 prema 8,0 mjeseci) te ukupno preživljenje (23,9 prema 19,7 mjeseci). Zanimljivo je da su bolesnici s KRAS-mutacijama imali lošije kliničke parametre ako su primali panitumumab. Panitumumab u kombinaciji s kemoterapijom ispitan je i u drugoj liniji liječenja. Randomizirana studija faze III (studija 20050181) uključila je ukupno 1186 bolesnika koji su primali protokol FOLFIRI s bevacizumabom ili bez njega. Bolesnici bez KRAS-mutacije imali su značajno bolji ukupni terapijski odgovor (35% prema 10%) i vrijeme bez progresije bolesti (5,9 prema 3,9 mjeseci) te duže ukupno preživljenje koje međutim nije bilo statistički značajno (14,5 prema 12,5 mjeseci) (16, 17).

## Aflibercept

Aflibercept je novi humani rekombinantni fuzijski protein koji čini dio izvanstanične domene VEGFR-1 i VEGFR-2 spojen na konstantnu regiju humanog IgG1. Takva molekula funkcionira kao solubilni "mamac" receptor za VEGF, koji ima afinitet i za VEGF-A, VEGF-B i placentalni čimbenik rasta. U eksperimentalnim modelima ta se molekula veže s većim afinitetom za VEGF-A od bevacizumaba (4). U prekliničkim studijama aflibercept je pokazao da sprečava rast mikrometastaza, izaziva regresiju i normalizira vaskulaturu u tumorima te koči rast novih krvnih žila. U velikoj kliničkoj randomiziranoj studiji faze III, studiji VELOUR, na 1226 bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima ispitala je kombinacija aflibercepta i kemoterapije (protokol FOLFIRI) u drugoj liniji liječenja nakon progresije na kemoterapiju na bazi oksaliplatine. Oko 28% bolesnika primalo je i bevacizumab u prvoj liniji liječenja. Rezultati studije su pokazali da dodatak aflibercepta kemoterapiji na bazi irinotekana u drugoj liniji liječenja značajno povećava ukupno preživljenje (13,5 prema 12,1 mjesec), period bez bolesti (6,9 prema 4,7 mjeseci;  $p = 0,00007$ ) i ukupni terapijski odgovor (18).

Od nuspojava gradusa III i IV opisani su astenija, stomatitis, hipertenzija, proteinurija, dijareja, gastrointestinalna (abdominalna) bol, neutropenija i infekcije (18).

## Trastuzumab

Trastuzumab je humanizirano rekombinantno monoklonsko protutijelo čiji se terapijski učinak objašnjava s pomoću dva moguća mehanizma. Prvi je direktan učinak kojim se blokira signalni put HER2 i smanjuje izražaj tog receptora, što dovodi do kočenja angiogeneze, redukcije popravka DNK i indukcije apoptoze. Drugi je mehanizam posredovan staničnom citotoksičnošću ovisnom o antitijelima (ADCC – *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Povećani izražaj HER2 otkriven je u 13-23% bolesnika s karcinomom želuca. Velika randomizirana studija faze III (studija ToGA) uključila je 594 bolesnika s HER2-pozitivnim uznapredovalim adenokarcinomom želuca (80%) ili gastroezofagealnog spoja (20%). Bolesnici su primali kemoterapiju cisplatinom i kapecitabinom/fluorouracilom s trastuzumabom ili bez njega. U bolesnika koji su uz kemoterapiju primali i trastuzumab opaženo je značajno duže ukupno preživljenje (13,8 prema 11,1 mjesec;  $p=0,0046$ ), što je smanjenje rizika od mortaliteta za 26%. Ukupni terapijski odgovor bio je također značajno viši u grupi koja je primala trastuzumab (47% prema 35%;  $p=0,0017$ ) (19).

## Imatinib mesilat

Imatinib je peroralni selektivni inhibitor KIT, PDGFRA, ABL i BCR-ABL tirozin-kinaza. Od 2000. godine rabi se u liječenju bolesnika s GIST-om. Učinkovitost mu je kasnije potvrđena i u metastatskoj bolesti u kliničkim ispitivanjima faze II, studija B2222 na 147 bolesnika te faze III, studija EORTC na 946 i studija SWOG S0033 na 746 bolesnika (20, 21). Prema rezultatima navedenih kliničkih ispitivanja kontrola bolesti postignuta je u 85% bolesnika. Ukupno srednje preživljenje, koje je u preimatinibnoj eri iznosilo oko 19 mjeseci, povećano je na više od 50 mjeseci. Na ukupno 103 bolesnika primijenjena je viša doza lijeka (800 mg/dan), u oba klinička ispitivanja faze III na ispitanicima s metastatskom bolesti. Povišenjem doze nije zamijećena promjena profila neškodljivosti imatiniba. U 6 ispitanika postignut je djelomičan odgovor, dok je u 21-og postignuta stabilizacija bolesti čime ukupna klinička korist iznosi 26% (20, 22, 23).

Odgovor na terapiju imatinibom korelira s tipom mutacije primarnog tumora. Tumori s KIT-mutacijom na eksonu 11 odgovaraju najbolje na terapiju imatinibom. U njih 70-85% postiže se objektivan, bilo kompletan bilo parcijalan odgovor. U bolesnika s mutacijom na eksonu 9 objektivan odgovor postiže se u njih 25-48%. Terapijski odgovor još je slabiji u bolesnika s mutacijom na eksonu 13 i 17 ili u pojednaca bez KIT-mutacije. Pojedinci s mutacijom na eksonu 9 imaju značajnu korist od povišenja doze na 800 mg na dan. Većina PDGFRA-mutacija osjetljiva je na imatinib osim česte mutacije na eksonu 18 (D824V) koja je *in vitro* rezistentna na imatinib (20, 23).

U terapiji uznapredovale (metastatske) bolesti imatinib je standard liječenja. To se odnosi i na bolesnike s metastatskim tumorom kojima su metastatske promjene kirurški odstranjene. Standardna doza imatiniba je 400 mg na dan. Ako je moguće odrediti mutacije, preporuka je da se u bolesnika s KIT-mutacijom na eksonu 9 liječenje započne s 800 mg na dan. Liječenje se provodi trajno jer je poznato da prekid liječenja dovodi do brze progresije bolesti u svim slučajevima, čak i ako su metastaze kirurški odstranjene (23). Doza lijeka može se individualno korigirati (snižavati) ovisno o toksičnim nuspojavama. Učinak terapije potrebno je pažljivo pratiti. Eventualni kirurški zahvati u bolesnika s metastatskom bolesti ne smatraju se standardnim postupkom. Standardni postupak u slučaju progresije tumora je povišenje doze na 800 mg na dan. Najčešći neželjeni učinci su: superficijalni edemi, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, krvarenje unutar tumora, kožne promjene, slabost, mialgije, anemija i neutropenija (24).

U adjuvantnom liječenju GIST-a imatinibom objavljeni su pozitivni rezultati u ukupno pet kliničkih ispitivanja: tri manja faze II i dva velika randomizirana ispitivanja faze III (21, 25). Kliničko ispitivanje faze III (Z9001) na 773 bolesnika pokazalo je da je ukupno preživljenje bez recidiva bolesti nakon godine dana liječenja bilo značajno bolje za ispitanike na imatinibu (97,7%) u odnosu na placebo grupu (82,3%) čime je rizik od recidiva smanjen za oko 89%. Nadalje, pokazano je da korist od adjuvantnog liječenja imaju bolesnici visokog ili eventualno srednjeg rizika, dok je bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom nemaju (25). Druga velika randomizirana studija faze III SSG XVIII/AIO uspoređivala je učinak adjuvantnog imatiniba na bolesnicima visokog ili srednjeg rizika (promjer tumora >10 cm ili broj mitotičkih ćelija >10/50 VVP ili >5 cm i broj mitotičkih ćelija >5/50 VVP ili ruptura tumora) koji su uzimali imatinib 1 ili 3 godine. Nakon 5 godina praćenja 42% bolesnika koji su uzimali imatinib godinu dana imalo je povrat bolesti, dok je u grupi koja je uzimala imatinib 3 godine povrat bolesti bio u samo 25% bolesnika. Ukupno preživljenje nakon 5 godina praćenja bilo je u grupi s trogodišnjim uzimanjem adjuvantne terapije 92% prema 82% u jednogodišnjoj grupi (26). S obzirom na rizik od povrata bolesti, prema smjernicama ESMO i NCCN, za bolesnike s visokim ili srednjim rizikom savjetuje se adjuvantna primjena imatiniba u dozi od 400 mg na dan tijekom 3 godine. Za bolesnike niskog ili vrlo niskog rizika koji imaju vrlo dobru prognozu ova se terapija ne preporučuje (26).

## Erlotinib

Erlotinib je oralni inhibitor HER1/EGFR tirozin-kinaze. Odobri ga je američka Agencija za hranu i lijekove u kombinaciji s gemcitabinom u terapiji karcinoma gušterače na bazi kliničke studije faze III. U tu studiju faze III bilo je uključeno 569 bolesnika s uznapredovalim inoperabilnim ili metastatskim tumorom gušterače. Bolesnici su primali kemoterapiju gemcitabinom s erlotinibom ili bez njega. Kombinacija je pokazala malenu, ali statistički značajnu prednost u bolesnika s kombiniranom terapijom: ukupno preživljenje (6,24 prema 5,91 mjesec;  $p=.038$ ), jednogodišnje pre-



življenje (23% prema 17%) i preživljenje bez progresije bolesti (27).

## Regorafenib

Regorafenib je oralni multikinazni inhibitor koji koči djelovanje više proteinskih kinaza, uključujući kinaze koje sudjeluju u procesu tumorske angiogeneze (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE2), onkogeneze (KIT, RET, RAF1, BRAF i BRAF<sup>V600E</sup>) i tumorskog mikrookoliša (PDGFR i FGFR). U nedavno objavljenoj studiji faze III (studija CORRECT) koja je uključivala 760 bolesnika s prethodno liječenim metastatskim kolorektalnim tumorima ispitan je učinak regorafeniba u dozi od 160 mg na dan (28). Kontrolnu skupinu činili su bolesnici koji su primali placebo s najboljom potporom skrbi. Rezultati studije pokazali su statistički značajno ukupno preživljenje (6,4 prema 5,0 mjeseci), statistički značajno dulje vrijeme do progresije, dok razlike u ukupnom odgovoru nije bilo. Najvažnije opisane nuspojave bile su astenija, smanjenje apetita i unosa hrane, sindrom "šaka-stopalo", dijareja, mukozitis, gubitak težine, hipertenzija i disfonija. Najteže nuspojave bile su hepatotoksičnost, krvarenja i gastrointestinalna perforacija. Na temelju rezultata navedene studije američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je prije 3 mjeseca regorafenib za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim tumorima prethodno liječenih kemoterapijom na bazi fluoropirimidina, oksaliplatine i irinotekana s biološkom terapijom (anti-VEGF i anti-EGFR-terapijom).

Druga indikacija u gastrointestinalnoj onkologiji u kojoj se očekuje primjena regorafeniba je metastatski gastrointestinalni tumor u trećoj liniji liječenja (nakon progresije na imatinib i sunitinib). Naime, prema nedavno objavljenim rezultatima kliničke studije faze III (studija GRID) koja je uključivala 199 bolesnika s metastatskim ili inoperabilnim GIST-om, a koji su prethodno liječeni imatinibom i sunitinibom, uzimanje regorafeniba dovelo je do statistički značajnog produženja vremena bez progresije bolesti u usporedbi s placebo (4,8 prema 0,9 mjeseci;  $p < 0,0001$ , HR 0,27). Kako je 85% bolesnika iz placebo grupe prebačeno u grupu s regorafenibom, nije opisana značajna razlika u preživljenju (29).

## Sorafenib

Sorafenib-tosilat oralni je serin/treonin-multikinazni inhibitor koji koči tumorski rast i proliferaciju interferirajući s nekoliko receptorskih tirozin-kinaza na tumorskim stanicama i stanicama tumorske vaskulature, uključujući VEGF (vaskularni endotelni čimbenik rasta) – receptore 1, 2 i 3, PDGF (čimbenik rasta podrijetla trombocita) – receptore  $\alpha$  i  $\beta$ , RET, Flt3 i c-KIT. Dodatno, sorafenib je inhibitor RAF-kinaze i inhibitor MAPK-puta. Pretklinička istraživanja *in vivo* pokazala su da postoji aktivnost sorafeniba prema RAF-kinazi, VEGFR -2 i VEGFR-3 (receptor za vaskularni endotelni čimbenik rasta), KIT, PDGFR i FLT-3. Ispitan je u više solidnih tumora, u različitim indikacijama i linijama liječenja.

Ipak, njegova glavna indikacija u gastroenterološkoj onkologiji ostaje monoterapija u neresektabilnoga hepatocelularnog karcinoma gdje je postao standardna terapija. Naime, sorafenib je trenutačno jedini lijek odobren za liječenje karcinoma jetre. Odobrenje je dobio na temelju nalaza kliničkog ispitivanja faze III iz 2007. godine, "Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP)" (30). Navedena studija s uključena 602 bolesnika pokazala je da sorafenib, u usporedbi s placebnom skupinom, produljuje ukupno preživljenje (10,7 mjeseci u usporedbi sa 7,9 mjeseci; HR 0,69,  $p < 0,001$ ). U studiju su uključeni pretežno bolesnici s dobro očuvanom jetrenom funkcijom (Child-Pugh A) te se pokazao sigurnim u primjeni. S obzirom na to da je hepatocelularni karcinom vrlo heterogena bolest, analize su učinjene i prema etiologiji bolesti, tumorskoj masi, općem stanju ("performance status"), stadiju bolesti i prijašnjoj primljenoj terapiji te su rezultati bili vrlo slični ukupnim rezultatima. Ipak, određene razlike na subpopulacijskoj razini postoje pa je tako primjerice smanjenje rizika od progresije bolesti bilo 50% za bolesnike pozitivne na anti-hepatitis C-protutijela, a 15% za one s ekstrahepatičnom bolesti. 8 od 15 usporedbi postiglo je statističku značajnost. Sorafenib je također produljio vrijeme do progresije bolesti (HR 0,40 prema 0,64), osim za bolesnike pozitivne na hepatitis B (HBV) (HR 1,03). Kontrola bolesti je također konzistentno bila poboljšana. Neželjeni učinci gradusa 3 i 4 uključivali su proljev i umor, ali se nisu značajno razlikovali između podgrupa. U zaključku se može reći da na učinkovitost i sigurnost sorafeniba u bolesnika s uznapredovalim HCC-om i dobro očuvanom jetrenom funkcijom ne utječe osnovni zdravstveni status, etiologija bolesti, tumorska masa, stadij bolesti i ranije primljena terapija.

Sorafenib je ispitan, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima, u brojnim solidnim tumorima, uključujući karcinom dojke, štitnjače, kolorektalni, karcinom želuca, jajnika, melanom, sarkom pluća, tumore glave i vrata te karcinome gušterače. Najčešće neželjene pojave bile su "sindrom šaka-stopalo", osip, umor, neutropenija i trombocitopenija (2, 3).

Sorafenib pokazuje i određenu aktivnost u GIST-u rezistentnom na imatinib i sunitinib, a odobren je i u 2. liniji liječenja uznapredovalog karcinoma bubrega.

## Sunitinib

Sunitinib-malat je oralni inhibitor više tirozin-kinaza, s aktivnošću prema KIT, PDGFR, VEGFR, RET i FLT-3. Slično imatinibu, sunitinib se veže za inaktivnu konformaciju ATP-veznog mjesta i blokira autoaktivaciju receptorske tirozin-kinaze (33). Ipak, u usporedbi s imatinibom, njegova struktura i manja veličina molekule utječu na selektivnost njegova vezanja, čime pridonose širem spektru aktivnosti i profilu toksičnosti. Sunitinib ima *in vitro* i klinički aktivnost u imatinib-rezistentnih KIT ekson 13 i 14 mutacija utječući na ATP-vezno mjesto, kao i veću aktivnost prema tzv. "divljem tipu" KIT-a i ekson 9-mutacijama. Sekundarne KIT ekson 17 i analogne PDGFRA ekson 18 mutacije zahvaćaju

aktivacijsku petlju i uzrokuju promjene u strukturi ATP-veznog mjesta u aktivnu konformaciju i obje su rezistentne na imatinib i sunitinib.

Korist sunitiniba u bolesnika koji imaju GIST refraktoran na imatinib ili ne toleriraju imatinib, etablirana je u seriji kliničkih ispitivanja, počevši od faze I/II koja je etablirala doziranje od 50 mg/dan tijekom 4 tjedna, potom 2 tjedna pauze kao odgovarajuću maksimalno podnošljivu dozu, sve do faze III kliničkoga randomiziranog ispitivanja gdje su ispitanici bili u omjeru 2:1 podijeljeni u grupu koja je primala sunitinib i drugu koja je primala placebo, s opcijom "crossvera" kod progresije (Demetri, 2006). Bolesnici koji su primali sunitinib imali su četverostruko povećanje vremena do progresije bolesti (27,3 vs 6,4 tjedna,  $p < 0,0001$ ), što se prenijelo i u poboljšanje ukupnog preživljenja (smanjenje rizika za 51%). Na temelju ovih nalaza sunitinib je odobrila FDA u 2006. godini za bolesnike s uznapredovalim GIST-om koji ne toleriraju ili su rezistentni na imatinib (22, 23).

Prvi rezultati koji su pokazali učinak u neuroendokrinih tumora uključujući karcinoide jesu oni dobiveni u studiji faze II, koja je uključivala miješane GEP-NET-ove. Ukupno je tada uključeno 107 bolesnika. Sunitinib je ispitivan i u kliničkoj studiji faze III, na 171 bolesniku s neuroendokrinim karcinomom gušterače, pri čemu su ispitanici primali placebo s potpornom terapijom ili sunitinib u dozi od 37,5 mg/dan, uz potpurnu terapiju. Primarni cilj ispitivanja bio je preživljenje do napredovanja bolesti (PFS, od engl. *progression-free survival*). Sekundarni ciljevi bili su objektivna stopa odgovora, ukupno preživljenje i sigurnost. Svi su ispitanici morali imati patohistološki nalaz dobro diferenciranoga pankreatičkog endokrinog tumora, uznapredovalog, metastatskog ili oboje, koji nije mogao biti kirurški resektiran. Ispitanici u placeboj grupi koji su doživjeli progresiju bolesti imali su opciju prelaska u "sunitinibnu grupu". Srednje vrijeme do progresije bolesti (engl. *median progression-free survival*) iznosilo je 11,4 mjeseca za grupu koja je primala sunitinib, u usporedbi s 5,5 mjeseci u placeboj grupi (smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti iznosi uvjerljivih 58%,  $p < 0,001$ ). Objektivni odgovor bio je 9,3% u sunitinibnoj grupi i 0% u placeboj grupi. Vjerojatnost da nakon 6 mjeseci nema progresije bolesti iznosila je 71,3% u sunitinibnoj grupi, odnosno 43,2% u skupini koja je primala placebo (31, 32). Najčešći neželjeni učinci vezani uz uzimanje sunitiniba bili su proljev, mučnina, astenija, povraćanje i umor; svi navedeni bili su primijećeni u 30% ili više svih bolesnika. Najčešći neželjeni učinci gradusa 3 ili 4 bili su neutropenija (12%) i arterijska hipertenzija (10%). Studija je prekinuta radno nakon uključivanja 171 bolesnika zbog vrlo dobrih preliminarnih rezultata (22, 23, 31, 33).

## Everolimus (mTOR inhibitori)

Everolimus ili RAD001, kako mu je još raniji naziv, djeluje na mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) koji je konzervirana serin/reonin-kinaza koja regulira stanični ciklus i metabolizam u odgovoru na okolišne čimbenike. mTOR posreduje signalni prijenos "nizvodno" od recep-

torske tirozin-kinaze i povezan je s putovima uključenim u patogenezu GEP-NET-a (gastroenteropankreatički neuroendokrini tumori) u nekoliko modela. Tako je otkriveno da mTOR-inhibicija suprimira rast NET-a (31).

Everolimus je ispitivan u neuroendokrinim tumorima, prvo u kliničkim ispitivanjima faze 2, potom i faze 3. Provedeno je nekoliko tzv. RADIANT-studija; prvo RADIANT-1 koji je ispitivao učinak everolimusa s oktreotidom ili bez nje, kod progresije GEP-NET-a za vrijeme ili nakon primljene kemoterapije (35). Potom su slijedila dva velika ispitivanja faze III – RADIANT-2 gdje se kod dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora, funkcionalnih i različitih lokalizacija, davao everolimus uz oktreotidnu terapiju u usporedbi s oktreotidom kao monoterapijom (31). Tu se postiglo značajno produljenje PFS-a (16,4 vs 11,3 mjeseca za everolimusnu grupu, odnosno placebo/oktreotidnu grupu). U drugom pak ispitivanju, ispitivanju everolimusa u prvoj liniji liječenja uznapredovaloga neuroendokrinog tumora gušterače (RADIANT-3), cilj istraživanja bio je ispitati da li everolimus produljuje PFS. U ovu multicentričnu studiju faze III, uključeno je 410 ispitanika s uznapredovalim pankreatičkim neuroendokrinim tumorom, pretežito niskoga gradusa, manji dio njih umjerenoga gradusa, koji su u prethodnih 12 mjeseci imali progresiju bolesti. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine – onu koja je primala 10 mg everolimusa ( $n=207$ ) ili placebo ( $n=203$ ). Dobiveno je srednje vrijeme do progresije bolesti od 11 mjeseci, u usporedbi s 4,6 mjeseci u placeboj grupi (smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za everolimus iznosilo je 65%;  $p < 0,001$ ). Stabilna bolest postigla se u 73% bolesnika u everolimusnoj grupi i 51% u placeboj grupi. Smanjenje tumora primijećeno je u 64% ispitanika u everolimusnoj grupi, a 21% u placeboj grupi (31, 34-36).

Što se tiče neželjenih učinaka, sigurnosni profil bio je sukladan prije opisanom kod everolimusa. Većina neželjenih učinaka bila je gradusa 1 ili 2, najčešće stomatitis (64% ispitanika), zatim kožni osip (49%), proljev (34%), umor (31%) i infekcije (23%) (31, 34).

Liječenje everolimusom vrlo je vrijedna terapijska opcija, to više što je donedavno streptozocin bio jedina odobrena terapija za pankreatički neuroendokrini tumor, a ne rabi se naširoko zbog svoje dobro poznate toksičnosti. Stoga su gore opisani rezultati važan korak naprijed u smislu koristi liječenja neuroendokrinih tumora (34).

## Zaključak

Posljednjih godina naše se znanje o molekularnim promjenama i zbivanjima koje imaju ulogu u patogenezi nastanka i širenja tumora znatno povećalo. To je rezultiralo razvojem nove skupine lijekova/molekula usmjerenih na specifične molekularne čimbenike koji su uključeni u tumorski rast. Osim lijekova opisanih u radu, niz molekula ovog je trenutka u različitim fazama kliničkog ispitivanja, ali to dakako prelazi okvire ovoga rada. To su molekule koje djeluju i na različite procese tumorogeneze i signalne putove i na tumorski mikrookoliš (1). Međutim iako se ciljana terapija provodi već niz godina i ulažu se golemi naponi u istra-

živanja, mnoga ključna pitanja još nisu riješena. Jedan od najvažnijih problema je pitanje odgovarajućega prediktivnog biomarkera (za veliki dio tih molekula još ne postoje prikladni biomarkeri kojima bismo mogli selekcionirati skupinu bolesnika koji bi imali najveću korist te time povećali učinkovitost i smanjili troškove) (3, 13). Sljedeći je pro-

blem optimalne kombinacije lijekova (da li kombinacija samo s kemoterapijom, da li monoterapija, da li kombinacija samo bioloških lijekova), zatim pitanje nastanka i prevladavanja rezistencije, a ne smiju se zaboraviti ni visoki troškovi liječenja.

Tablica 1. Pregled ciljane terapije i indikacijska područja u gastrointestinalnoj onkologiji

Naziv lijeka	Zaštićeno ime	Mehanizam djelovanja	Terapijska indikacija	Relevantna klinička studija
Bevacizumab	Avastin®	Humanizirano monoklonsko protutijelo na VEGF <sup>1</sup>	1. i 2. linija liječenja metastatskoga kolorektalnog karcinoma u kombinaciji s kemoterapijom	Hurwitz i sur., 2004. NO16966 ML18147 BRITE ARIES
Cetuximab	Erbix®	Kimeričko monoklonsko protutijelo na EGFR <sup>2</sup>	1. linija liječenja metastatskoga kolorektalnog karcinoma u kombinaciji s irinotekanom (bez KRAS-mutacije); 2. linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma nakon oksaliplatine u 1. liniji	CRYSTAL, f. III <sup>3</sup> OPUS, f. III
Panitumumab	Vectibix®	Humano monoklonsko protutijelo na EGFR <sup>2</sup>	Kemoterapija metastatskoga kolorektalnog karcinoma refrakternog na prethodne kemoterapije (bez KRAS-mutacije)	PRIME, f. III
Aflibercept	Zaltrap®	Humani rekombinantni protein, solubilni "mamac" za VEGF <sup>1</sup>	2. linija kolorektalnoga metastatskog karcinoma refrakternog na oksaliplatinu	VELOUR, f. III
Trastuzumab	Herceptin®	Humanizirano monoklonsko protutijelo na HER2	1. linija adenokarcinoma želuca kod HER2-poz. tumora u kombinaciji s kemoterapijom (cisplatina i kapecitabin)	ToGA, f. III
Imatinib	Glivec®	Inhibitor tirozin-kinaza (c-KIT <sup>4</sup> , PDGFR <sup>5</sup> )	1. linija liječenja inoperabilnog ili metastatskog GIST <sup>6</sup> -a; adjuvantno liječenje srednje i visokorizičnog GIST-a	EORTC, f. III SWOG S0033, f. III; SSG XVIII/AIO, f. III Z9001, f. III
Erlotinib	Tarceva®	Oralni inhibitor HER1/EGFR-tirozin-kinaze	1. linija inoperabilnog ili metastatskog karcinoma gušterače u kombinaciji s gemcitabinom	Moore i sur., f. III
Regorafenib	Stivarga®	Oralni multikinazni inhibitor	3. linija metastatskoga kolorektalnog karcinoma, nakon kemoterapije i biološke terapije; 3. linija metastatskog GIST-a	CORRECT, f. III (2012) GRID, f. III
Sorafenib	Nexavar®	Oralni serin/treonin-multikinazni inhibitor	1. linija neresektabilnog ili metastatskoga hepatocelularnog karcinoma	SHARP, f. III
Sunitinib	Sutent®	Oralni multikinazni inhibitor	2. linija metastatskoga GIST-a; 1. linija pNET <sup>7</sup> -a	Demetri, f. III, 2006. Raymond, f. III, 2011.
Everolimus	Torisel®	Oralni inhibitor mTOR <sup>8</sup> -a	1. linija metastatskog pNET-a	RADIANT-2 i -3, f. III

Tumačenja: 1. VEGF = vaskularni endotelni čimbenik rasta, 2. EGFR = receptor za epidermalni čimbenik rasta, 3. f. III = faza III kliničkog ispitivanja, 4. c-KIT = CD117-molekula, 5. PDGFR = receptor za čimbenik rasta podrijetla trombocita, 6. GIST = gastrointestinalni stromalni tumor, 7. pNET = pankreatički neuroendokrini tumor, 8. mTOR = engl. mammalian target of rapamycin

## Literatura

1. SORIA JC, BLAY JY, SPANO JP, PIVOT X, COSCAS Y, KHAYAT D. Added value of molecular targeted therapy in oncology. *Ann Oncol* 2011; 22:1703-16.
2. HERSEY P, BASTHOLT L, CHIARION-SILENI V, CINAT G, DUMMER R i sur. Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Ann Oncol* 2009;20(6):vi35-vi40.
3. CHRISTOFFERSEN T, GUREN TK, GARM SPINDLER KL, DAHL O, LONNING PE, GJERTSEN BT. Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: Strategies, clinical results, and unresolved issues. *Eur J Pharmacol* 2009;625:6-22.
4. APARO S, GOEL S. Evolvement of the treatment paradigm for metastatic colon cancer. From chemotherapy to targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(1):47-58.
5. CARTWRIGHT TH. Treatment Decision After Diagnosis of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(2):155-66.
6. CHU E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(1):1-13.
7. HURWITZ H, FEHREHBACHER L, NOVOTNY W i sur. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
8. SALZ LB, CLARKE S, DIAZ-RUBIO E i sur. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9.
9. GIANTONIO BJ, CATALANO PJ, MEROPOL NJ i sur. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: result from the eastern cooperative oncology group study e3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
10. BOUCHE O, BERETTA GD, ALFONSO PG, GEISSLER M. The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36S1:S1-S10.
11. PEETERS M, PRICE T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum—Applying current evidence to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2012;38:397-406.
12. BOSS JL, FEARON ER, HAMILTON SR i sur. Prevalence of ras gene mutation in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327:293-7.
13. CLARKE JS, KARAPETIS CS, GIBBS P, PAVLAKIS N, DESAI J i sur. Overview of biomarkers in metastatic colorectal cancer: Tumor, blood and patients-related factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.06.001>.
14. DE ROOCK W, JONKER DJ, DI NICOLANTONIO F i sur. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-20.
15. MODEST DP, REINACHE-SCHICK A, STINTZING S i sur. Cetuximab-based or bevacizumab-based first-line treatment in patients with KRAS p.G13D-mutated metastatic colorectal cancer: a pooled analysis. 2012 *Anticancer Drugs* 23(6):666-73.
16. PEETERS M, PRICE TJ, CERVANTES A, SOBRERO A, DUCREUX M i sur. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared with FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13.
17. PEETERS M, COHN A, KOHNE CH, DOUILLARD JY. Panitumumab in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(1):14-23.
18. MITCHELL E. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer: Role of aflibercept. *Clin Colorectal Cancer* 2012 Oct 24. pii: S1533-0028(12)00106-5 Doi:10.1016/j.clcc.2012.08.001.
19. PAZO CID RA, ANTON A. Advanced HER2-positive gastric cancer: Current and future targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012,doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.08.008.
20. DUENSING S, DUENSING A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST) - The next frontiers. *Biochemical Pharmacology* 2010;80:575-83.
21. DEMETRI GD, Von MEHREN M, BLANKE CD i sur. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
22. DEMETRI GD, Van OESTERROM AT, GARRETT CR i sur. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38.
23. BLAY JY. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev* 2010, doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.003.
24. JOENSUU H, TRENT CJ, REICHARDT P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev* 2011;37:75-8.
25. DEMATTEO RP, BALLMAN KV, ANTONESCU CR i sur. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumours: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009;373/9669:1097-104.
26. JOENSUU H, ERIKSSON M, SUNDBY HALI K i sur. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(12):1265-72.
27. MOORE M, GOLDSTEIN D, HAMM D i sur. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of Canada trials group. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1960-6.
28. GROTHEY A, Van CUTSEN E, SOBRERPA, SIENA S, FALCONE A i sur. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet, Early Online Publications*, doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
29. DEMETRI GD, REICHARDT P, YOON-KOO K, BLAY JY i sur. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet, Early Online Publications*, doi:10.1016/S0140-6736(12)61857-1.



30. LIOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, HILGARD P, GANE E i sur. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
31. PHAN AT. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Placing current findings into perspective. *Cancer Treat Rev* 2013;39:3-9.
32. RAYMOND E, DAHAN L, RAOUL JL i sur. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
33. GAJIWALA KS, WU JC, CHRISTENSEN J, DESHMUKH GD, DIEL W i sur. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(5):1542-7.
34. HOUGHTON PJ. Everolimus. *Clin Cancer Rev* 2010;16:1368-72.
35. YAO JC, PHAN AT, CHANG DT i sur. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low - to intermediate - grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311-8.
36. YAO JC, SHAH MH, ITO T i sur. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.

**Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:**

*Prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.*  
 Zavod za internističku onkologiju  
 Klinika za onkologiju  
 KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
 e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

**Primljeno/Received:**

29. 12. 2012.  
 December 29, 2012

**Prihvaćeno/Accepted:**

7. 1. 2013.  
 January 7, 2013

**Sumamed**<sup>®</sup>  
azitromicin

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

**Djelotvoran i siguran nakon 20 godina kliničke upotrebe**



Iskustvo kojem vjerujete

**Napomena:** Upućujemo zdravstvene radnike na zadnji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.almp.hr](http://www.almp.hr))  
**Klasa i datum rješenja:** UP/I-530-09/09-02/567, UP/I-530-09/09-02/566, UP/I-530-09/10-02/48, UP/I-530-09/10-02/24, UP/I-530-09/09-02/561, UP/I-530-09/09-02/516, UP/I-530-09/09-02/560 te UP/I-530-09/09-02/564 od 17.05.2010. **Način i mjesto izdavanja:** na recept, u ljekarni. **SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.** **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:** PLIVA HRVATSKA d.o.o. Zagreb, Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska Tel: + 385 1 37 20 000, Fax: + 385 1 37 24 962; [www.pliva.hr](http://www.pliva.hr), [www.plivamed.net](http://www.plivamed.net) 03-13-SUM-06-NO/38-13/03-14

**PLIVA**  antibiotici