

Podstawowe, tradycyjne metody leczenia przeciwnowotworowego, takie jak chemioterapia czy radioterapia, najczęściej są niewystarczające ze względu na osiągnięte wyniki, jak również objawy uboczne. Skutecznym lekiem przeciwnowotworowym powinien być lek, który rozpoznaje i wybiórczo atakuje komórki raka, nie wpływając znacząco na zdrowe tkanki. Leczenie takie, zwane celowanym, skierowane jest przeciwko receptorom naskórkowego czynnika wzrostu i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. Wyróżnia się przeciwciała monoklonalne, blokujące zewnątrzkomórkowe receptory lub ich ligandy, oraz inhibitory kinazy tyrozynowej, działające w obrębie wewnątrzkomórkowej domeny receptora. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem leczenia celowanego w raku jajnika.

Do najczęściej badanych leków zalicza się bewacizumab, trastuzumab, gefitinib, erlotinib i cetuksimab. Liczne badane leki wykazują pewną aktywność u chorych na raka jajnika, choć częściej obserwuje się przedłużone okresy stabilizacji choroby niż odpowiedzi na leczenie. Badania wczesnej fazy u chorych na raka jajnika wykazały, że zastosowanie kombinacji chemioterapii z preparatami terapii celowanej znajduje uzasadnienie, ale schematy leczenia zawierające nowe preparaty w połączeniu z najbardziej skutecznymi schematami chemioterapii powinny być sprawdzone w dużych badaniach z randomizacją.

**Słowa kluczowe:** leczenie celowane, rak jajnika, inhibitory EGFR i VEGF.

## Leczenie celowane w raku jajnika – na jakim etapie jesteśmy?

*Targeted therapy in ovarian cancer – at what point are we?*

Bożenna Karczmarek-Borowska<sup>1</sup>, Teresa Trelńska-Nowosad<sup>2</sup>, Kazimierz Karolewski<sup>3</sup>, Piotr Jóźwik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Poradnia Onkologiczna, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

<sup>2</sup>Oddział Ginekologii Onkologicznej, Podkarpackie Centrum Onkologii w Rzeszowie

<sup>3</sup>Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

### Wstęp

Rak jajnika cechuje największa śmiertelność wśród wszystkich nowotworów narządu rodnego u kobiet. Mimo wprowadzenia leków nowej generacji, odsetek 5-letnich przeżyć jedynie nieznacznie uległ poprawie, w 1974 r. 5-letnie przeżycie oceniono na 34%, a w 1994 r. do 50% we wszystkich stopniach zaawansowania [1]. Niski odsetek przeżyć spowodowany jest faktem wykrywania choroby w późnym stopniu zaawansowania [2].

Zarówno we wczesnych, jak i zaawansowanych postaciach raka jajnika pierwotnym leczeniem jest zabieg operacyjny, skojarzony z chemioterapią uzupełniającą. Obecnie standardem postępowania w pierwszym rzucie chemioterapii jest połączenie leków z grupy platyn i taksoidów. Odpowiedzi uzyskiwane przy zastosowaniu tego typu leczenia wynoszą ok. 75% u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Niestety, u 3/4 chorych dochodzi do wznowy, a 5 lat przeżywa 25% leczonych [3]. Wznowy raka jajnika są nieuleczalne i prowadzą najczęściej do zgonu w ciągu 5 lat od chwili rozpoznania. Nie istnieje *złoty standard* w leczeniu nawrotów choroby.

Chemioterapia jest obecnie głównym sposobem leczenia choroby nawrotowej. Wybór chemioterapii zależy od wielu czynników, z których najważniejszym jest czas, jaki minął od chemioterapii pierwszego rzutu [3]. Terapia wielolekowa okazała się bardziej skuteczna niż monoterapia. Chemioterapia w przypadku nawrotu lub progresji jest mniej skuteczna niż leczenie pierwotne (odsetek odpowiedzi ok. 20%, mediana czasu trwania odpowiedzi ok. 34 tyg.). Oznacza to, że zaledwie niewielki odsetek chorych odnosi korzyści z kolejnych prób chemioterapii [4]. W większości przypadków występuje nawrót choroby, głównie w wyniku rozwoju opornych na chemioterapię klonów.

Jednym z nowych kierunków leczenia jest zastosowanie terapii celowanej, czyli modulatorów przekazywania sygnałów odpowiedzialnych za regulację proliferacji komórek i ich różnicowanie. Badania prowadzone w ostatnim dwudziestolecu umożliwiły zrozumienie różnic między komórkami nowotworowymi i prawidłowymi na poziomie molekularnym, co pozwoliło przyspieszyć rozwój wysoce selektywnych metod leczenia. Podstawowe, tradycyjne metody leczenia przeciwnowotworowego, jak chemioterapia czy radioterapia, najczęściej są niewystarczające, ze względu na osiągnięte wyniki, jak również objawy uboczne po takim leczeniu. Badacze poszukiwali wysoce selektywnych leków, które działałyby tylko na komórki nowotworowe, nie uszkadzając komórek prawidłowych. Obecnie rozpoczyna się era racjonalnej terapii celowanej. Jeden z pierwszych leków – imatinib, który został wprowadzony do leczenia w 2001 r., został uznany za *cudaowną broń* w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Znaczącą poprawę odsetka przeżyć w wyniku leczenia celowanego uzyskano w leczeniu raka piersi, jelita grubego i raka ptuc. Dotychczas przeprowadzono niewiele prób klinicznych z zastosowaniem leczenia celowanego w raku jajnika.

The basic, conventional methods of anticancer therapy, such as chemotherapy or radiotherapy, are not sufficient in many cases because of poor response and adverse effects observed afterwards. Effective anticancer drugs should recognize tumour cells and selectively eliminate them without damaging healthy tissue. Such therapy, described as targeted therapy, is directed against epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor.

Among drugs that act in such a way there are monoclonal antibodies that block extracellular receptors or their ligands, and tyrosine kinase inhibitors influencing the intracellular domain of receptors. To date few randomized clinical trials with targeted therapy in ovarian cancer have been performed.

The most common examined drugs include: bevacizumab, trastuzumab, gefitinib, erlotinib and cetuximab. Many drugs show some activity in ovarian cancer patients, but prolonged periods of disease stabilisation rather than response to the therapy is observed. Studies of ovarian cancer patients in early stages showed that combination of chemotherapy and targeted therapy drugs was justified, although therapy schedules including new drugs in combination with the most effective chemotherapy schedules should be tested in large randomized trials.

**Key words:** targeted therapy, ovarian cancer, EGFR and VEGF inhibitors.

## Przeciwciała monoklonalne

Przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody* – MAb) stanowią nową grupę leków, których mechanizm działania oraz toksyczność są inne niż dla pozostałych systemowych metod leczenia [5]. Przeciwciała monoklonalne prowadzą do śmierci komórek nowotworowych w kilku mechanizmach. Pierwsze przeciwciała pochodzące od myszy, po wprowadzeniu do organizmu ludzkiego, indukowały silną odpowiedź immunologiczną przeciwko obcogatunkowej mysiej immunoglobulinie, co znacznie ograniczyło jej zastosowanie. Inżynieria genetyczna umożliwiła zastosowanie tzw. przeciwciał humanizowanych o zwiększonej skuteczności terapeutycznej. Przeciwciała humanizowane, będące w 95% przeciwciałami ludzkimi, są utworzone poprzez wszczepienie mysich regionów wysokiej zmienności lub regionów określonej komplementarności, mających determinować swoistość przeciwciała. Przeciwciała chimeryczne w 65–90% będące również przeciwciałami ludzkimi są zbudowane z mysich regionów zmiennych, odpowiadających za rozpoznanie antygenu, które zostały przyłączone do części stałej lub efektorowej przeciwciała ludzkiego. Przeciwciała chimeryczne, humanizowane i w pełni ludzkie wykazują mniejszą immunogenność niż pierwsze przeciwciała. Umożliwia to ponowne zastosowanie przeciwciała, poprawia zdolność rekrutowania komórek cytotoksycznych oraz zwiększa stabilność w układzie krążenia, przez co wpływa na wzrost skuteczności terapeutycznej przeciwciał monoklonalnych [6]. Przeciwciała stosowane w schematach chemioterapii i radioterapii wykazują działania synergistyczne. Prowadzone są badania dotyczące użycia tych przeciwciał w połączeniu z innymi czynnikami biologicznymi.

Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych na komórki nowotworowe może mieć charakter bezpośredni lub pośredni poprzez aktywację układu immunologicznego gospodarza. Są one zdolne do uruchomienia odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał lub od dopełniacza. Do śmierci komórki nowotworowej może dochodzić w wyniku indukowania przez przeciwciała apoptozy lub blokowania ekspresji zewnątrzkomórkowych białek istotnych fenotypowo. Mogą one również wpływać na reakcję ligand-receptor. W tej sytuacji do zahamowania wzrostu guza dochodzi w wyniku blokowania receptorów komórkowych dla czynników wzrostu.

## Trastuzumab

Trastuzumab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym, zatwierdzonym przez FDA, skierowanym przeciwko guzom litym. Jest to humanizowane przeciwciało IgG1 skierowane przeciwko receptorowi HER2, pochodzące z rodziny receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu. Najwięcej korzyści z leczenia trastuzumabem uzyskuje się, stosując go w nowotworach mających wysoką ekspresję HER2 (w badaniu immunohistochemicznym – IMH jako 3+ lub amplifikacja genu oznaczana metodą FISH).

Zachęcające wyniki uzyskane w raku piersi skłoniły grupę GOG (*Gynecologic Oncology Group*) do podjęcia próby zastosowania trastuzumabu u chorych na raka jajnika.

W przypadku raka jajnika nadmierną ekspresję HER2 stwierdzono u 10–30% chorych [7]. Bookman i wsp. opublikowali wyniki badań z zastosowaniem trastuzumabu w monoterapii u chorych z rakiem jajnika, uprzednio leczonych chemioterapią (1–7 schematów) [8]. Oceniano HER2 metodą immunohistochemiczną i stwierdzono ekspresję HER2 (+2 i +3) u 11,4% chorych. Do leczenia włączono 41 z 95 chorych (27 z ekspresją HER2 +2 i 14 chorych z +3). Podawano trastuzumab w dawce 4 mg/kg wagi ciała (dawka inicjująca), następnie 2 mg/kg m.c. raz w tygodniu. U chorych, u których uzyskano stabilizację lub odpowiedź na leczenie w ciągu 8 tyg., zwiększono dawkę tygodniową (4 mg/kg m.c.) i stosowano terapię aż do progresji. Mediana czasu leczenia wynosiła 8 tyg. (zakres: 2–104 tyg.). Obiektywną odpowiedź kliniczną uzyskano u 3 chorych (7,3%) – całkowita regresja (CR)

u 1 i częściowa regresja (PR) u 2, stabilizację u 16 (39%) i progresję u 22 chorych. Mediana czasu leczenia wynosiła 4,4 mies. (zakres: 3–13,7), a mediana czasu wolnego od choroby 2 mies.

Badanie przeprowadzone przez grupę GINECO dotyczyło 321 chorych z rakiem jajnika po leczeniu uprzednio jednym lub dwoma schematami chemioterapii [9]. W tej grupie chorych, u 22 (6,7%) stwierdzono obecność HER2 metodą IMH i potwierdzono badaniem FISH. Do leczenia zakwalifikowano tylko 7 chorych, którzy spełniali kryteria włączenia. W leczeniu zastosowano chemioterapię: paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> p.c. we wlewie 3-godzinny, karboplatinę – AUC 5, trastuzumab 9 mg/kg m.c. w pierwszym kursie, następnie 6 mg/kg m.c. co 3 tyg. u 3 na 7 leczonych osiągnięto całkowitą odpowiedź (CR) po dodaniu do trastuzumabu chemioterapii.

Kliniczna wartość trastuzumabu w monoterapii zastosowanego we wznowie raka jajnika jest limitowana ze względu na małą ekspresję HER2 i niski współczynnik objektywnych odpowiedzi.

### Angiogeneza

Angiogeneza, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych, odgrywa kluczową rolę w rozwoju nowotworu. Indukcja angiogenezy może być wynikiem zmian genetycznych lub zmian miejscowych, takich jak hipoksja, niedostatek glukozy czy też stres oksydacyjny lub mechaniczny. Istnieje co najmniej kilka genów, w których zmiany są związane z regulacją procesu angiogenezy. Są to *RAS*, *MYC*, *RAF*, *HER2/neu*, *JUN*, *SRC*. Produkty kodowane przez te geny powodują stymulację czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) lub są odpowiedzialne za obniżenie ekspresji trombospodiny 1 (TPS-1), naturalnego inhibitora angiogenezy [10]. Utworzona sieć naczyniowa pozwala tkance nowotworowej na wzrost i rozrost. Zwiększona liczba naczyń krwionośnych jest powiązana z mniejszymi szansami na przeżycie [11, 12].

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego jest proangiogenną cząsteczką stymulującą powstawanie nowych naczyń i zwiększającą przepuszczalność naczyń krwionośnych [13]. Ekspresja VEGF jest czynnikiem prognostycznym u chorych z nabłonkowym rakiem jajnika i jest silnie związana z zaawansowaniem procesu nowotworowego, stopniem złośliwości histologicznej guza oraz przeżyciem [14, 15]. Spośród 68 kobiet z inwazyjnym rakiem jajnika, mediana czasu przeżycia bez choroby w grupie z pozytywnym VEGF wynosiła 18 mies., a w grupie z negatywnym VEGF >120 mies. [16]. Daje to racjonalną podstawę do tego, aby leczenie raka jajnika było ukierunkowane na angiogenezę i VEGF. VEGF może odgrywać unikalną rolę w rozwoju raka jajnika w porównaniu z innymi litymi nowotworami, ponieważ VEGF jest odpowiedzialny za tworzenie się wodobrzusza poprzez zwiększenie przepuszczalności naczyniowej, a komórki nowotworowe raka jajnika mają receptory VEGF na ich powierzchni [17]. Tak więc neutralizacja aktywności VEGF wydaje się mieć kliniczne zastosowanie w redukowaniu złośliwego wodobrzusza i hamowaniu rozwoju nowotworu.

### Bewacizumab

Bewacizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem ludzkim VEGF, które wiąże i neutralizuje wszystkie izoformy VEGF [13]. Hamuje on angiogenezę poprzez wiązanie się z VEGF, doprowadza do zahamowania powstawania nowych naczyń, regresję naczyń już wytworzonych, jak również zmniejsza ciśnienie wewnątrz guza, co powoduje, że leki cytostatyczne skuteczniej docierają do tkanek nowotworowych [18].

Prospektywne badania w leczeniu raka jajnika wykazują aktywność bewacizumabu w nawracającym raku jajnika. Skuteczność bewacizumabu wydaje się być niezależna od wrażliwości na platynę [19]. Wstępne wyniki badań wykorzystujących bewacizumab w walce z nawrotowym rakiem jajnika zostały już opublikowane.

Badanie II fazy GOG 170-D przeprowadzone przez *Gynecologic Oncology Group* obejmowało 63 chore z nawracającym rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które zostały poddane leczeniu bewacizumabem 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. [20]. Zakwalifikowane chore otrzymały wcześniej dwa schematy chemioterapii, a u 42% z nich stwierdzono chorobę wrażliwą na związki platyny. Mediana liczby otrzymanych cykli bewacizumabu wynosiła 7 (zakres: 1–29). Odsetek odpowiedzi wynosił 17,7% (90% CI: 10,3–27,7%); CR 4,8% i PR 12,9%. U 54,8% chorych uzyskano stabilizację choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10,25 mies. i u 38,7% chorych nie wykazano progresji choroby po 6 mies. i później. Nie odnotowano żadnych perforacji żołądkowo-jelitowych [20].

W drugim badaniu II fazy AVF 2949 (ORBIT), u kobiet z chorobą oporną na platynę, u których nastąpiła progresja po topotekanie lub liposomalnej doksorubicynie, zastosowano bewacizumab [21]. Badaniu poddano 44 chore, którym podawano bewacizumab w dawkach 15 mg/kg m.c. co 21 dni. Do badania włączono osoby, które otrzymały wcześniej maksymalnie 3 schematy leczenia. U 83,7% pacjentek zdiagnozowano oporne na platynę raka jajnika, w tym u 16,3% chorych stwierdzono brak odpowiedzi po zastosowaniu II linii chemioterapii zawierającej platynę. Uzyskano 16% częściowych odpowiedzi, a u 25% stabilizacja choroby utrzymywała się po 12 tyg. Mediana PFS (ang. *progression free survival*) wyniosła 4,3 mies. W badanej grupie wystąpiły objawy uboczne w postaci perforacji żołądkowo-jelitowych u 5 chorych (11%). Ze względu na wysoki odsetek działań niepożądanych badanie zakończono, mimo że zaplanowano włączyć do niego 53 chore.

Badanie NCI 5789 dotyczyło zastosowania bewacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią metronomiczną (podawanie niskich dawek klasycznych chemioterapeutyków w ciągłym lub częstym schemacie leczenia, tzn. codziennie lub kilka razy w tygodniu) [22]. Chemioterapia metronomiczna hamująco wpływa na angiogenezę, oddziałując na związane z nowotworem komórki śródbłonna przez wzrost ekspresji tromboplastyny 1 [23]. U 29 chorych po uprzednim leczeniu 2 schematami chemioterapii (platyną i paklitaksellem) zastosowano bewacizumab 10 mg/kg m.c. co 2 tyg., w skojarzeniu z cyklofosfamidem podawanym doustnie w dawce 50 mg dziennie. Spośród chorych biorących udział w badaniu, u 58% nowotwór wykazywał oporność na pla-

tynę. Współczynnik odpowiedzi (PR) wynosił 28 i 57% chorych pozostawało bez progresji po 6 i więcej miesiącach, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 4,9 mies. U 2 chorych (3%) odnotowano objawy niepożądane w postaci perforacji żołądkowo-jelitowych.

Uzyskane wyniki skłoniły badaczy do zastosowania bewacizumabu w połączeniu z chemioterapią. Pierwszy raport Cohna opisuje 10 chorych poddanych leczeniu bewacizumabem 10 mg/kg m.c. co 2 tyg. w połączeniu z cotygodniowym podawaniem taksanów (paklitakselu lub docetaksele) [24]. Wszystkie pacjentki otrzymały wcześniej kilka schematów chemioterapii. Jedna chora została wyłączone z leczenia w pierwszym cyklu z powodu powikłań. U pozostałych 9 pacjentek nastąpił spadek CA 125 w ciągu jednego cyklu leczenia. Niemniej jednak po 3 kursach nastąpił nawrót choroby. U 5 chorych zanotowano wzrost CA 125 po 3 cyklach, u 3 nastąpiła normalizacja, a tylko u 1 zmniejszenie poziomu CA 125. Informacja dotycząca odpowiedzi na leczenie wg RECIST nie jest przedstawiona. Wiadomo jedynie, że u 2 pacjentek, u których podawano cotygodniowo sam paklitaksel, wykazano spadek poziomu markeru CA 125 po podaniu bewacizumabu. Leczenie było dobrze tolerowane bez zauważalnych perforacji żołądkowo-jelitowych ani przetok [24]. Przedstawione wyniki wykazały szybki spadek poziomu CA 125 i znaczne złagodzenie objawów. Badania nad bewacizumabem połączonym z cotygodniową chemioterapią powinny być kontynuowane.

Drugi raport Monka ocenia 32 chore poddane leczeniu bewacizumabem 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. [25]. Zastosowano kryteria RECIST oraz poziom CA 125 do oceny odpowiedzi na leczenie. U chorych uprzednio zastosowano średnio 5 schematów chemioterapii. Większość była leczona samym bewacizumabem (23 chore), 2 chore otrzymały bewacizumab wraz z chemioterapią, u 7 chorych dodano chemioterapię podczas leczenia bewacizumabem. Odnotowano 16,1% odpowiedzi (CR 1 i PR 4 chorych) i u 62,5% stabilizację choroby. Mediana czasu do progresji wynosiła 5,5 mies., natomiast mediana całkowitego przeżycia 6,9 mies. Zaobserwowano 1 przetokę jelitowo-skórną w grupie chorych leczonych tylko bewacizumabem.

Oba raporty cechuje niedoskonałość badań retrospektywnych [19, 24, 25], jak mały zasięg próby, brak spójności w opisie leczenia, brak spójnego oszacowania reakcji oraz niereprezentatywność grupy.

Wright przedstawił w 2006 r. dane dotyczące 32 chorych uprzednio leczonych związkami platyny, u których stwierdzono lekooporność [26]. Stosowano bewacizumab 5 mg/kg m.c. w skojarzeniu z cyklofosfamidem (65,2%), fluorouracylem (26,1%), gemcytabiną/liposomalną doksorubicyną (4,3%), docetakselem (4,3%). Mediana otrzymanych dawek bewacizumabu wynosiła 7 (zakres: 2–23). Ogólny odsetek odpowiedzi (PR) wyniósł 34,8%. Nie odnotowano całkowitych odpowiedzi, SD zaobserwowano u 10 (44%), a progresję u 22% chorych. Analizie poddano również odpowiedź radiologiczną i biochemiczną. W grupie 8 chorych z PR mediana czasu do progresji wynosiła 5,6 mies., w przypadku stabilizacji choroby – 2, 3 mies., a mediana obserwacji – 6,1 mies. Podczas leczenia odnotowano 2 przypadki perforacji żołądkowo-jelitowych – 1 chora zmarła w wyniku

komplikacji leczenia, u drugiej wykonano laparotonię zwiadowczą, ale 10 tyg. później chora zmarła w wyniku progresji choroby. Autorzy wnioskuje, że skojarzone leczenie z bewacizumabem wykazuje obiecującą aktywność przeciwnowotworową u wcześniej leczonych chorych z niewrażliwym na platynę rakiem jajnika.

Dalsze badania (GOG 218 oraz ICON 7) oceniające skuteczność bewacizumabu w połączeniu z chemioterapią u chorych na raka jajnika są w toku [19]. Taksany wykazują aktywność antyangiogenną, przewiduje się zatem, że połączenie bewacizumabu i paklitakselu wywoła efekt synergistyczny. Tak jak w leczeniu innych nowotworów, tak i w przypadku raka jajnika bewacizumab wydaje się być bardzo dobrze tolerowany z dopuszczalnymi odsetkami słabego gojenia się ran, związanych z leczeniem zakrzepicy, proteinurii i nadciśnienia [27]. Niemniej jednak nadal nie ma pewności, czy w porównaniu z innymi nowotworami, a szczególnie rakiem okrężnicy, odsetek perforacji jelit jest zwiększony u pacjentów z rakiem jajnika leczonych tym przeciwciałem monoklonalnym. Niezbędne są dalsze badania, szczególnie w grupie chorych, które nie przeszły tak wielu wcześniejszych kuracji chemioterapii.

### Oregowomab

Oregowomab jest mysim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym z wysokim powinowactwem antygen nowotworowy – CA 125. Ehlen i wsp. opublikowali wstępne wyniki badania z randomizacją, do którego zakwalifikowano 345 chorych na raka jajnika w 3.–4. stopniu zaawansowania, po zabiegu operacyjnym i chemioterapii. Chore losowo otrzymywały *placebo* lub przypisane były do programu z dożylnie podawanym przeciwciałem. Leczenie podawano w 20-minutowym wlewie 3 razy co 4 tyg., a następnie co 12 tyg. aż do progresji. Chore, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, uzyskały istotnie dłuższą medianę czasu do nawrotu choroby [28]. Obecnie w Stanach Zjednoczonych jest prowadzone badanie III fazy, dotyczące zastosowania oregowomabu w leczeniu konsolidującym u chorych na zaawansowanego raka jajnika.

### Inhibitory dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu

Wiele prac prowadzi się obecnie nad związkami wykazującymi aktywność blokerów receptorów kinazy tyrozynowej. Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) jest białkiem przezbłonowym o masie 170 kDa z wewnątrzkomórkową domeną kinazy tyrozyny, który wpływa na proliferację komórek, apoptozę, różnicowanie, angiogenezę, ruchliwość i naciekanie [29].

Nadekspresję EGFR wykazuje wiele nowotworów nabłonkowych, takich jak nowotwory głowy i szyi, piersi, płuca, okrężnicy, nerki, prostaty, pęcherza moczowego, jak również raka jajnika [30]. U chorych na raka jajnika w 35–70% przypadków stwierdza się nadekspresję EGFR/HER1, która jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [31]. Ekspresja EGFR w raku jajnika oznacza złe rokowanie, ponieważ wiele procesów komórkowych kojarzonych ze złośliwym fenotypem jest zainicjowanych przez aktywację EGFR. Sygnał transdukcji może być zahamowany poprzez

blokadę wiązania ligandu przez drobnocząsteczkowe inhibitory enzymatycznej aktywności kinazy tyrozynowej receptora, takie jak gefinitib lub erlotinib. Zahamowanie aktywności kinazy tyrozynowej EGFR prowadzi do zahamowania wzrostu guza i powstawania przerzutów, zahamowania angiogenezy i nasilenia apoptozy komórek nowotworowych.

### Erlotinib

Celem badania Gordona i wsp. była ocena współczynnika odpowiedzi i bezpieczeństwa stosowania erlotinibu u chorych z opornym, nawracającym EGFR dodatnim rakiem jajnika. U 34 uprzednio leczonych taksoidami i związkami platyny, zastosowanie erlotinibu w dawce 150 mg dziennie przez 48 tyg. lub do progresji dało wskaźnik częściowych odpowiedzi 6%, stabilizację 44% i progresję choroby u 50% chorych [32]. Oceniono medianę czasu przeżycia, która wynosiła 8 mies. (zakres: 5,7–12,7) z rocznym współczynnikiem przeżycia 35,3%. W grupie chorych, u których wystąpiła wysypka jako objaw niepożądany, przeżycie było dłuższe niż bez objawów skórnych ( $p=0,009$ ).

### Gefitinib

W badaniu II fazy grupy GOG u 27 chorych uprzednio leczonych z powodu raka jajnika zastosowano gefinitib 500 mg/dobę i uzyskano jedną obiektywną odpowiedź (4%), natomiast współczynnik odpowiedzi u chorych z ekspresją EGFR wynosił 9% [33]. Gefitinib był dobrze tolerowany, ale ma minimalną aktywność u chorych ze wznową raka jajnika. Najczęstszymi objawami ubocznymi była wysypka trądzikowa (u 15%) oraz biegunka (u 30% chorych).

Wanger i wsp. zastosowali gefitinib 500 mg/dobę w połączeniu z tamoksyfenem 40 mg/dobę u 56 chorych uprzednio leczonych związkami platyny (1–8 schematów leczenia). U 10 chorych z powodu działań niepożądanych w postaci biegunki zmniejszono dawkę gefitinibu na 250 mg/dobę. Nie uzyskano żadnej odpowiedzi na leczenie, stabilizację choroby zaś u 16 chorych. Mediana czasu do progresji wynosiła 58 dni, a mediana przeżycia 253 dni. Zastosowanie gefitinibu z tamoksyfenem w nawrotowym raku jajnika nie wykazało skuteczności leczenia, a dodanie tamoksyfenu nie miało wpływu na aktywność leczenia celowanego [34].

### Cetuximab

Prowadzone są także badania nad zastosowaniem cetuximabu w leczeniu raka jajnika. Cetuximab w monoterapii wykazał minimalną aktywność u kobiet uprzednio leczonych z powodu raka jajnika [35]. Badanie pilotażowe wykazało, że cetuximab może być łączony z paklitaksemem i karboplatiną. Uzyskano 87% całkowitych odpowiedzi, co zachęca do rozważenia przeprowadzenia dużego badania klinicznego [36].

Pozostaje do ustalenia optymalny sposób łączenia tych leków z chemioterapią na wcześniejszych etapach leczenia. Obecnie wiele dowodów wskazuje na fakt, iż kojarzenie inhibitorów EGFR z chemioterapią lub radioterapią zwiększa odsetek odpowiedzi. Wydaje się, że zastosowanie substancji blokujących jedną lub wiele ścieżek metabolicznych poprawi skuteczność terapii przeciwnowotworowej.

### Podsumowanie

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem leczenia celowanego w raku jajnika. W trwających badaniach oceniana jest przydatność wielu nowych czynników w leczeniu chorych na nowotwory, w tym również raka jajnika. Liczne badane czynniki wykazują pewną aktywność u chorych na raka jajnika, choć częściej obserwuje się przedłużone okresy stabilizacji choroby niż odpowiedzi na leczenie. Leki celowane działają raczej cytostatycznie niż cytotoksycznie. Niektóre z nich są badane u chorych na raka jajnika pod kątem skuteczności w skojarzeniu z chemioterapią. Techniki badania fenotypu molekularnego, takie jak mikromacierze genomowe, powinny ułatwić dobór chorych na raka jajnika do leczenia lekami nowej generacji [37]. Mogą one zwiększać cytotoksyczne działanie chemioterapeutyków poprzez nowe mechanizmy, takie jak obniżenie ciśnienia plynów tkankowych w guzie, co skutkuje lepszą penetracją cytostatyków. Badania wczesnej fazy u chorych na raka jajnika wykazały, że zastosowanie kombinacji chemioterapii z preparatami terapii celowanej znajduje uzasadnienie, ale schematy leczenia zawierające nowe preparaty w połączeniu z najbardziej skutecznymi schematami chemioterapii muszą być sprawdzone w dużych badaniach z randomizacją.

### Piśmiennictwo

1. Roche M, Seiden MV. Platinum-based therapies in ovarian cancer. *Hospital Pharmacy Europe* 2004; 17: 55-7.
2. Markowska J, Markowska A. Epidemiologia i etiopatogeneza raka jajnika. W: *Ginekologia Onkologiczna*. Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006; 805-12.
3. Mądry R. Chemioterapia raka jajnika. W: *Ginekologia onkologiczna*. Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006; 894-909.
4. Zieliński J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M. (red.). Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2006; 943-99.
5. Sosińska-Mielcarek K, Jassem J. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu nowotworów litych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005; 1: 225-32.
6. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 292-302.
7. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: Evaluation of its prevalence and prognostic significance. *Clinical study. Oncology* 2005; 68: 154-61.
8. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 283-90.
9. Guastalla JP, Allouache D, Combe M, et al. Her2 overexpression and amplification in advanced ovarian cancer (AOC): treatment with trastuzumab – A GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 288s (abstr. 5559). *Journal of Clinical Oncology* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5559.
10. Gasparini G, Longo R, Fanelli M, Beverly A. Skojarzenie terapii antyangiogennej z innymi strategiami leczenia nowotworów: wyniki, wyzwania i pytania, na które oczekujemy odpowiedzi. *J Clin Oncol (wyd. polskie)* 2005; 3: 428-47.
11. Weidner N, Semple JP, Welch WR., Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8.
12. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G. Tumor angiogenesis: a new significant and

- independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-87.
13. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin) a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328-35.
  14. Shen GH, Ghazizadeh M, Kawanami O, Shimizu H, Jin E, Araki T, Sugisaki Y. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 83: 196-203.
  15. Hartenbach EM, Olson TA, Goswitz JJ, Mohanraj D, Twigg LB, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and survival in human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Lett* 1997; 121: 169-75.
  16. Paley PJ, Staskus KA, Gebhard K, Mohanraj D, Twigg LB, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 98-106.
  17. Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries. *Cancer Res* 1994; 54: 276-80.
  18. Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, Winkler F, Hicklin DJ, Jain RK. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 3731-6.
  19. Aghajanian C. The role of bevacizumab in ovarian cancer – an evolving story. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 131-3.
  20. Burger RA, Sill M, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 16s (abstr. 5009).
  21. Cannistra SA, Matulonis U, Penson R, et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 18s (abstr. 5006).
  22. Garcia AA, Oza AM, Hirte H, et al. Interim report of a phase II clinical trial of bevacizumab (Bev) and low dose metronomic oral cyclophosphamide (mCTX) in recurrent ovarian (OC) and primary peritoneal carcinoma: A California Cancer Consortium Trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005; 23: 5000.
  23. Hamano Y, Sugimoto H, Soubasakos MA, Kieran M, Olsen BR, Lawler J, Sudhakar A, Kalluri R. Trombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression. *Cancer Res* 2004; 64: 1570-4.
  24. Cohn DE, Valmadre S, Resnick KE, Eaton LA, Copeland LJ, Fowler JM. Bevacizumab and weekly taxane chemotherapy demonstrates activity in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 134-9.
  25. Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, Pugmire G, Burger RA. Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 140-4.
  26. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, Viviano D, Gibb RK, Norris L, Mutch DG, Powell MA. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006; 107: 83-9.
  27. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005; 69: 25-33.
  28. Ehlen T, Gordon A, Fingert H, et al. Adjuvant treatment with monoclonal antibody ovarex MAb-B43.13 (OV) targeting CA 125 induces robust immune responses associated with prolonged time to relapse (TTR) in a randomised, placebo-controlled study in patients (pts) with advanced epithelial ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21; 9a (abstr. 31).
  29. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor in human tumors; more than just expression? *Oncologist* 2002; 7: 31-9.
  30. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 506-13.
  31. Pautier P, Joly F, Kerbrat P, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for ovarian, tubal or peritoneal adenocarcinoma: Final results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 290s (abstr. 5566).
  32. Gordon AN, Finkler N, Edwards RP, Garcia AA, Crozier M, Irwin DH, Barrett E. Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 785-92.
  33. Schilder RJ, Sill MW, Chen X, et al. Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5539-48.
  34. Wanger U, Du Bois A, Pfisterer J, et al; AGO Ovarian Cancer Study Group. Gefitinib in combination with tamoxifen in patients with ovarian cancer refractory or resistant to platinum-taxane based therapy—a phase II trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR 2.6). *Gynecol Oncol* 2007; 105: 132-7.
  35. Schilder RJ, Lokshin AE, Holloway RW, et al. Phase II trial of single-agent cetuximab in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 293s (abstr. 5577).
  36. Aghajanian C, Sabbatini P, Derosa F, et al. A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced stage ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 466 (abstr).
  37. Sawiris GP, Sherman-Baust CA, Becker KG, Cheadle C, Teichberg D, Morin PJ. Development of a highly specialized cDNA array for the study and diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 2923-8.

#### Adres do korespondencji

dr hab. med. **Bożenna Karczmarek-Borowska**  
 Poradnia Onkologiczna  
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej  
 ul. Jaczewskiego 7  
 20-090 Lublin  
 e-mail: bkb@gazeta.pl