Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 8 (363–369)

Terapia celowana
Część II. Zastosowanie kliniczne leków hamujących aktywność kinazy tyrozynowej – przeciwciała monoklonalne

Targeted therapy
Part II. Clinical use of tyrosine kinase inhibitors – monoclonal antibodies

Marta Skoczek, Aleksandra Grela-Wojewoda, Janusz Rolski

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Receptory o aktywności kinazy tyrozynowej są białkami przezbłonowymi, zaangażowanymi w przekazywanie sygnału w komórce. Przekazują sygnały wywołane przez czynniki wzrostu z powierzchni komórki do jej wnętrza, kontrolując w ten sposób tak istotne funkcje komórki, jak wzrost, różnicowanie, angiogeneza oraz zahamowanie procesu apoptozy. W przypadku nowotworów szlaki te są często wykorzystywane do pobudzenia wzrostu guza oraz przerzutowania. Jednym z receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej jest receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR). Jego nadekspresję obserwuje się w wielu nowotworach pochodzenia nabłonkowego, gdzie ma ona wpływ na agresywność guza. Dlatego też leczenie skierowane przeciw kinazie tyrozynowej EGFR wzbudza duże zainteresowanie. Artykuł podsumowuje obecną przedkliniczną i kliniczną wiedzę na temat takich inhibitorów EGFR, jak przeciwciała monoklonalne (drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej zostaną omówione w następnym artykule). Przedstawiono właściwości farmakologiczne oraz przeciwnowotworowe leków z tej grupy. Cechuje je korzystny profil bezpieczeństwa, dzięki czemu mogą być kojarzone z innymi formami leczenia, takimi jak chemioterapia i napromienianie. Stosowanie tego typu terapii ograniczone jest przez rozwój lekooporności, jak również niski stopień odpowiedzi w leczonej populacji chorych. Dostępność nowych leków oraz lepszy dobór chorych do leczenia powinny w przyszłości pomóc pokonać te problemy.

Słowa kluczowe: kinazy tyrozynowe, naskórkowy czynnik wzrostu, przeciwciała monoklonalne.

Jesteśmy obecnie świadkami intensywnego rozwoju nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych – poszukiwania rozwiązań jak najbardziej precyzyjnych, *celowanych* na konkretne mechanizmy uczestniczące w onkogenezie, terapii, które mogłyby skutecznie i selektywnie eliminować komórki nowotworowe, nie niszcząc zdrowych tkanek organizmu. Wprowadzanie do kliniki leków celowanych molekularnie związane jest z coraz lepszą znajomością procesów warunkujących powstawanie i ekspansję zmian nowotworowych.

Prawidłowe funkcjonowanie każdej komórki zależy od precyzyjnie kontrolowanych mechanizmów przekazywania sygnałów ze środowiska zewnątrzkomórkowego przez błonę komórkową do cytoplazmy, a następnie jądra komórkowego. Przekazywanie informacji do jądra komórkowego jest sekwencją następujących po sobie reakcji chemicznych, aktywowanych przez substancje sygnałowe – ligandy (np. cytokiny, czynniki wzrostu, hormony peptydowe), które wiążąc się z określonymi receptorami o aktywności kinaz tyrozynowych, na drodze fosforylacji aktywują przekazywanie sygnału do jądra, gdzie dochodzi do transkrypcji odpowiednich genów [1].

Receptorowe i niereceptorowe kinazy tyrozynowe (ang. *protein tyrosine kinases* – PTK's) stanowią kluczowe enzymy uczestniczące w komórkowych procesach przekazywania sygnałów decydujących o wzroście, różnicowaniu, migracji i metabolizmie komórek. Aktywność enzymatyczna PTK's jest kontrolowana poprzez przestrzenne mechanizmy autoregulacyjne oraz działanie enzymów o aktywności fosfatazy [2]. Mechanizmy przesyłania sygnałów przy udziale receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej zostały szczegółowo omówione w pierwszej części pracy [1].

W prawidłowych warunkach protoonkogeny kodujące kinazy są ściśle kontrolowane, co umożliwia prawidłowy wzrost i proliferację komórek. W wyniku mutacji onkogennej w przekazywaniu sygnałów następują zmiany doprowadzające do transformacji nowotworowej [3]. Dzięki poznaniu podstawowych szlaków sygnałowych istnieją teoretyczne podstawy poszukiwań substancji, które poprzez zablokowanie na pewnym etapie drogi przewodzenia sygnałów doprowadziłyby do zahamowania kancerogenezy. Hamowanie przekazywania sygnałów poprzez modyfikację aktywności PTK's może nastąpić na kilku poziomach – poprzez zablokowanie ligandu przed połączeniem się z receptorem, poprzez zahamowanie receptora oraz blokowanie przekazy-

Receptor tyrosine kinases are transmembrane proteins involved in signal transduction. They propagate growth factor signals from the cell surface to the cell interior and control such critical processes as growth of the cell, differentiation, angiogenesis and inhibition of apoptosis. In malignancies these signaling pathways are often exploited to optimize tumour growth and metastasis. One such family of receptor tyrosine kinases is epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase. These receptors are overexpressed in a wide variety of epithelial cancers and have been implicated in tumour aggressiveness. Thus, targeting the EGFR tyrosine kinase has attracted considerable attention. This review will summarize current preclinical and clinical knowledge of such EGFR inhibitors as monoclonal antibodies (small molecule inhibitors will be presented in the next article). The pharmacological properties and anticancer activities of these inhibitors are discussed in this article. They have a favorable safety profile and can be easily combined with other forms of anticancer therapy like chemotherapy and radiation therapy. The use of these targeted therapies is not without limitations such as the development of resistance and the lack of tumour response in the general population. The availability of the newer inhibitors and improved patient selection will help to overcome these problems in the future.

Key words: tyrosine kinases, epidermal growth factor, monoclonal antibodies.

wania sygnałów przez przekaźniki cytoplazmatyczne drugiego rzędu. Substancje będące od kilku lat przedmiotem zainteresowania onkologii to przeciwciała monoklonalne blokujące zewnątrzkomórkowe domeny receptorów lub ich ligandy oraz drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors* – TKI's) działające w obrębie wewnątrzkomórkowej domeny receptora. W artykule przedstawiono charakterystykę wybranych przeciwciał blokujących receptory z rodziny naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR), ze szczególnym uwzględnieniem ich przydatności klinicznej. Kilka z tych substancji ma już ugruntowaną pozycję w praktyce onkologicznej, nadal jednak pozostają przedmiotem intensywnych badań klinicznych.

Przeciwciała anty-EGFR

Rodzina receptorów EGFR składa się z czterech białek przezbłonowych, o wewnętrznej aktywności kinazy – ErbB-1 (EGFR), ErbB-2 (HER2/neu), ErbB-3 (HER3) i ErbB-4 (HER4) [4]. W modelach eksperymentalnych dysregulacja szlaków sygnałowych związanych z EGFR prowadzi do transformacji nowotworowej [5]. Ekspresję EGFR w różnym stopniu stwierdza się w wielu ludzkich nowotworach litych (rak piersi, rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy rak płuca, raki głowy i szyi, glejaki, rak nerki, rak jajnika) i z reguły koreluje ona z bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Na podstawie nowszych badań patologicznych nie można jednak ustalić jednoznacznego związku między nadekspresją EGFR a całkowitym przeżyciem chorych [6].

Cetuksymab

Cetuksymab jest chimerowym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, blokującym wiązanie ligandu – naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF) i czynnika wzrostu guza α (ang. *tumour growth factor* α – TGF-α) z receptorem EGFR (ErbB-1), sprzyjając internalizacji i degradacji receptora. Przeciwciało to działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. *antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC) [7].

Badania przedkliniczne oraz wczesne badania kliniczne wykazały, że cetuksymab w monoterapii charakteryzuje się działaniem cytostatycznym, skojarzenie go z chemioterapeutykami, takimi jak irinotekan i cisplatyna, powoduje natomiast wystąpienie synergistycznego działania przeciwnowotworowego [8]. Preparat Erbitux jest od 2004 r. zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* – EMEA) do leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (wykazującego ekspresję EGFR) w skojarzeniu z chemioterapią i w monoterapii po niepowodzeniu leczenia oksaliplatyną i irinotekanem oraz u chorych, u których występuje nietolerancja irinotekanu. W 2008 r. uaktualniono wskazania do stosowania cetuksymabu o dane dotyczące statusu genu *KRAS* jako ważnego czynnika predykcyjnego w terapii przeciwciałem. Cetuksymab wskazany jest tylko w leczeniu nowotworów wykazujących ekspresję genu *KRAS* bez mutacji – typ dziki genu (ang. *wild type* – WT) [7]. Cetuksymab zarejestrowano również do leczenia osób z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym rejonu głowy i szyi, w skojarzeniu z radioterapią [7].

Zaawansowany rak jelita grubego

Ekspresję EGFR u chorych na raka jelita grubego odnotowano w 25–77% przypadków [9]. Spano i wsp. [10] wykazali ścisły związek między nadekspresją EGFR a stopniem T3 raka jelita grubego oraz brak korelacji tego czynnika z czasem przeżycia całkowitego (OS). Włoscy badacze zaobserwowali różnorodność w ekspresji EGFR (ocenianej metodą immunohistochemiczną) w guzie pierwotnym oraz w przerzutach odległych, z możliwością współistnienia ekspresji receptora EGFR w komórkach guza pierwotnego, przy braku jego

ekspresji w zmianach przerzutowych lub zestawienia odwrotnego [11]. Powyższe obserwacje mogą być podstawą wątpliwości przy kwalifikacji pacjentów do leczenia przeciwciałami anty-EGFR na podstawie tylko stwierdzenia ekspresji receptora w tkance ocenionej metodą immunohistochemiczną. Dokładniejsze badania z wykorzystaniem FISH (fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*) wskazują jednak na korelację między nadekspresją (zwiększeniem liczby kopii genu kodującego EGFR) a skutecznością leczenia cetuksymabem [12]. *KRAS* jest jednym z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. W rozsianym raku jelita grubego częstość występowania mutacji genu *KRAS* wynosi 30–50%. Mutacje *KRAS* w określonych miejscach, tzw. *hot-spot* (głównie kodonach 12 i 13), prowadzą do konstytutywnej aktywacji białka *KRAS*, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR. Ostatnie dane wskazują, że osoby z rozsianym rakiem jelita grubego z genem *KRAS typu dzikiego* mają znamiennie większą szansę odniesienia korzyści klinicznej z leczenia cetuksymabem lub skojarzonego cetuksymabem i chemioterapią [7]. Cetuksymab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią analizowano w 5 badaniach klinicznych z randomizacją, w których łącznie wzięło udział 3734 chorych na rozsianego raka jelita grubego. *KRAS* uznano za czynnik predykcyjny do leczenia cetuksymabem w 4 spośród tych badań [7].

W badaniu II fazy z randomizacją (BOND) [13] stosowano cetuksymab w monoterapii lub łącznie z irinotekanem u chorych z progresją po wcześniejszej terapii z udziałem irinotekanu. W 2 badaniach stanowiących podstawę rejestracji leku w tym wskazaniu (badanie EMR 62 202-007 i IMCL CP02-9923) uczestniczyło łącznie 356 pacjentów. Znamiennie korzystniejszy efekt leczenia skojarzonego (irinotekan + cetuksymab) obserwowano w odniesieniu do odsetka obiektywnych odpowiedzi (RR) (22,9 *vs* 10,8%, p=0,007) oraz czasu przeżycia do progresji choroby (PFS) (4,1 *vs* 1,5 mies., p<0,001). Różnica w zakresie OS nie była znamienna statystycznie (8,6 *vs* 6,9 mies., p=0,48) [13]. W badaniu III fazy z randomizacją (CRYSTAL) skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią pierwszego rzutu wg schematu FOLFIRI (5-fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan) u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego pozwoliło na znamienne statystycznie wydłużenie PFS (8,9 *vs* 8 mies., p=0,0479) [14]. Odnotowano również wyższy RR w ramieniu z cetuksymabem (47 *vs* 39%) oraz zwiększenie odsetka resekcyjności wyjściowo nieoperacyjnych zmian przerzutowych [14]. Wyniki badania III fazy EPIC [15], porównującego leczenie skojarzone (irinotekan + cetuksymab) z monoterapią irinotekanem u 1300 pacjentów ze stwierdzoną progresją po leczeniu chemioterapią opartą na oksaliplatynie, wskazują na istotne wydłużenie PFS (4 *vs* 2,6 mies.) oraz 4-krotne zwiększenie RR (16,4 *vs* 14,2%) na leczenie skojarzone. Nie wykazano znamiennego wydłużenia OS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania), głównie z powodu dużej liczby pacjentów rozpoczynających immunoterapię cetuksymabem po progresji na irinotekanie. Obecnie toczy się badanie PETACC-8 oceniające przydatność cetuksymabu w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego (schemat FOLFOX-4 z cetuksymabem) [16, 17].

Nabłonkowe nowotwory regionu głowy i szyi

W większości raków regionu głowy i szyi stwierdza się nadekspresję receptora EGFR. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano aktywność cetuksymabu w skojarzeniu z napromienianiem i chemioterapią. W badaniu III fazy z randomizacją (EMR 62 202-006), w którym uczestniczyli chorzy z lokoregionalnym zaawansowaniem choroby, porównano leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z radioterapią (211 pacjentów) i leczenie samą radioterapią (213 pacjentów). W badaniu Bonner i wsp. wykazano, że dodanie cetuksymabu do leczenia znacząco zwiększa miejscową skuteczność oraz wydłuża OS [18]. Obserwowano zwiększenie wskaźnika 2-letnich wyleczeń lokoregionalnych z 48 do 56% (p=0,02), a wskaźnik 3-letnich przeżyć wyniósł 56,1 *vs* 45% (p=0,02). Średnia OS wyniosła 49 mies. dla pacjentów leczonych w sposób skojarzony i tylko 29,3 mies. dla pacjentów napromienianych (p=0,03). Objawy uboczne odpowiadały w większości reakcjom popromiennym obserwowanym przy radykalnej radioterapii raków głowy i szyi. Nie były one częstsze w grupie leczonej cetuksymabem. Badanie to jest podstawą rejestracji preparatu Erbitux w tym wskazaniu.

W europejskim badaniu III fazy EXTREME (*Erbitux in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head & Neck Cancer*) [19] z udziałem 442 osób z chorobą w III lub IV stopniu zaawansowania, nieleczonych dotychczas chemicznie, wykazano wpływ dodania cetuksymabu do standardowej chemioterapii na OS chorych. Pacjenci otrzymywali samą chemioterapię w oparciu o 5-fluorouracyl i cis- lub karboplatynę w schemacie co 21 dni lub chemioterapię z cetuksymabem. Na podstawie wstępnych wyników badania, przedstawionych na ASCO 2007, wykazano znamienne statystycznie wydłużenie OS chorych poprzez dodanie do terapii omawianego przeciwciała (10,1 *vs* 7,4 mies., p=0,0362) [19]. Profil toksyczności w obu ramionach był podobny, zauważalną różnicę stanowił większy odsetek chorych ze zmianami skórnymi o typie wysypki trądzikowej w grupie leczonej cetuksymabem. Nie zbadano dostatecznie monoterapii cetuksymabem u chorych z nawrotem lub z rozsiewem raka po niepowodzeniu chemioterapii pierwszego rzutu, nie ustalono więc skuteczności cetuksymabu w tym wskazaniu. Znane są jedynie wyniki jednego badania klinicznego z udziałem 103 pacjentów. Całkowity odsetek RR wynosił 12,6% [20].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Trwają badania II i III fazy nad przydatnością cetuksymabu w leczeniu chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma* – NSCLC) w skojarzeniu z takimi cytostatykami, jak cisplatyna i winorelbina w pierwszym rzucie chemioterapii (badanie FLEX – *First-Line Treatment for Patients with EGFR-EXpressing Advanced NSCLC*), oraz karboplatyna, gemcytabina, docetaksel i pemetreksed w kolejnym rzucie leczenia [21]. Wstępne wyniki wskazują, że cetuksymab może być bezpiecznie kojarzony z cytostatykami. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie są wyższe w grupie chorych otrzymujących przeciwciało. Wydłużeniu ulega także OS [22]. Przeprowadzono badanie II fazy, w którym chorzy z zaawan-

sowanym NSCLC, leczeni co najmniej jednym schematem chemioterapii, otrzymywali cetuksymab w monoterapii. Na leczenie odpowiedziało 4,5% włączonych do badania pacjentów, średni PFS wynosił 2,3 mies., średni OS 9,6 mies. [23].

Zaawansowany rak trzustki

Zaprezentowane na ASCO 2007 wyniki badania SWOG S0205, porównującego monoterapię gemcytabiną u chorych na zaawansowanego lub rozsianego raka trzustki z leczeniem skojarzonym, tj. gemcytabina z cetuksymabem, nie spełniły wcześniejszych oczekiwań. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między dwoma ramionami w zakresie RR oraz OS (6 *vs* 6,5 mies. w ramieniu badanym, p=0,14) i PFS (odpowiednio 3 i 3,5 mies., p=0,058) [24].

Rak jajnika

Obecnie w Memorial Sloan Kettering Cancer Center w Nowym Jorku toczy się badanie II fazy, w którym u chorych leczonych z powodu raka jajnika w pierwszym rzucie leczenia podano chemioterapię paklitakselem z karboplatyną skojarzoną z cetuksymabem [25].

Podawanie leku

Preparat Erbitux jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu. Pierwsza dawka wynosi 400 mg/m^2 kolejne – 250 mg/m^2. Czas pierwszego wlewu powinien wynosić 120 min, kolejnych 60 min. Wymagana jest premedykacja lekami przeciwhistaminowymi.

Działania niepożądane

U ok. 10% pacjentów istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcji nadwrażliwości. Około połowa obserwowanych reakcji uczuleniowych ma charakter ciężki. Reakcje nadwrażliwości 1. i 2. stopnia obejmują gorączkę, dreszcze, wysypkę lub duszność. Ciężkie objawy występują zwykle podczas pierwszego wlewu lub do godziny po jego zakończeniu. Mogą przedstawiać się jako szybko narastająca duszność z niedrożnością dróg oddechowych, towarzyszącą pokrzywką i spadkiem ciśnienia tętniczego. U 5% leczonych występuje ponadto zapalenie spojówek. Reakcje skórne, dotyczące ok. 80% pacjentów, mają najczęściej charakter wysypki trądzikowej i zapalenia łożyska paznokcia (paronychia). W przypadku wystąpienia objawów skórnych 3. stopnia należy odroczyć podanie leku i rozważyć zastosowanie leczenia przeciwzapalnego i antybakteryjnego.

Panitumumab

Panitumumab to ludzkie przeciwciało klasy IgG2 łączące się silnie i swoiście z EGFR. Lek został zarejestrowany w grudniu 2007 r. przez EMEA w monoterapii rozsianego raka okrężnicy lub odbytnicy wykazującego ekspresję genu *KRAS* bez mutacji (*typ dziki*), po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem fluoropirymidyny, oksaliplatyny i irinotekanu. W badaniu, które stało się podstawą rejestracji leku, 463 osoby z rozpoznaniem przerzutowego raka jelita grubego (mCRC), z progresją choroby w czasie lub po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii zrandomizowano do 2 grup – otrzymujących panitumumab i najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care* – BSC) lub leczonych wyłącznie objawowo. Znamienną statystycznie różnicę wykazano w odniesieniu do średniego PFS (96 *vs* 60 dni) [26]. Na podstawie późniejszej analizy tkanki nowotworowej pacjentów biorących udział w badaniu wykazano, że kliniczną korzyść z leczenia panitumumabem odnieśli wyłącznie chorzy z obecnością *dzikiej postaci* genu *KRAS*. Odsetek odpowiedzi na leczenie w tej grupie wynosił 17%, przy 0% odpowiedzi klinicznej u chorych ze zmutowaną formą genu. Istotna różnica dotyczyła również wpływu panitumumabu na PFS w obu grupach [27]. Połączenie panitumumabu z bewacizumabem i chemioterapią FOLFOX u chorych z mCRC w badaniu PACCE prowadziło do skrócenia PFS, przy zwiększonej toksyczności leczenia [28].

Panitumumab jest również przedmiotem badań u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka nerki oraz w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [29]. U prawie wszystkich leczonych występuje toksyczność skórna zależna od dawki, najczęściej w postaci łagodnej do umiarkowanej, obserwowano jednak ciężkie reakcje powikłane zakażeniem bakteryjnym, do posocznicy włącznie.

Matuzumab

Matuzumab to humanizowane przeciwciało IgG1 wiążące się z receptorem dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR bardzo swoiście i z dużym powinowactwem. Farmakokinetyka leku pozwala na jego podawanie w odstępach 3-tygodniowych. Trwają badania II fazy nad jego wykorzystaniem w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz nowotworach przewodu pokarmowego – raku jelita grubego i raku żołądka. Zaprezentowane w sierpniu 2007 r. wstępne dane z badań II fazy nad matuzumabem w nowotworach kolorektalnych okazały się mało obiecujące. Wyniki pozostałych badań poznamy w 2008 r.

Trastuzumab

Trastuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi HER2/neu (c-erb-2) z rodziny EGFR, które poprzez połączenie z zewnątrzkomórkową domeną receptora hamuje przekazywanie sygnału do jądra komórkowego, przyspieszając jednocześnie internalizację i degradację receptora HER2.

Substancja ta jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i układu dopełniacza (ADCC – ang. *antibody dependent cellular cytotoxicity*) [30].

Działanie przeciwnowotworowe trastuzumabu obejmuje również wpływ proapoptotyczny oraz antyangiogenny obserwowany w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*. W eksperymentalnym modelu ludzkiego raka piersi z nadekspresją HER2 u myszy podanie trastuzumabu wiązało się z normalizacją sieci naczyniowej, zmniejszeniem ekspresji czynników proangiogennych (VEGF, PAI-1, angiopoetyna 1) oraz wzrostem ekspresji takich czynników antyangiogennych, jak trombospondyna 1. Nie zaobserwowano natomiast zmniejszenia ekspresji VEGF pod wpływem działania trastuzumabu w warunkach *in vivo* [31]. Nadekspresję HER2 lub amplifikację genu *HER2* stwierdza się w 25–30% przy-

padków inwazyjnego raka piersi i w 60% przypadków raka przewodowego *in situ* (przedinwazyjny rak przewodowy sutka; ang. *ductal carcinoma in situ* – DCIS). Cecha ta związana jest z bardziej agresywnym przebiegiem choroby – większym ryzykiem nawrotu i krótszym OS chorych [32]. Teoretyczną podstawą do prowadzenia badań, które ostatecznie potwierdziły wartość skojarzenia trastuzumabu z cytostatykami w leczeniu raka piersi z nadekspresją HER2, były wyniki doświadczeń przedklinicznych, w których zaobserwowano synergistyczny lub addytywny efekt dodania trastuzumabu do cytostatyków w stężeniach możliwych do osiągnięcia w warunkach *in vivo*. Synergizm wykazano przy połączeniu przeciwciała z karboplatyną, cyklofosfamidem, docetakselem, winorelbiną oraz gemcytabiną w małym stężeniu, efekt addytywny w skojarzeniu z doksorubicyną, epirubicyną i paklitakselem [33, 34]. Działanie antagonistyczne w stosunku do fluorouracylu w warunkach *in vitro* nie potwierdziło się w klinice, a skojarzenie trastuzumabu z kapecytabiną prowadziło do zwiększenia odsetka RR w porównaniu z monoterapią trastuzumabem [34].

Trastuzumab jest zarejestrowany przez EMEA w leczeniu pierwszego rzutu chorych na rozsianego raka piersi w skojarzeniu z chemioterapią (docetaksel, paklitaksel), w leczeniu paliatywnym pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz w monoterapii u pacjentek, które otrzymały dotychczas co najmniej dwa schematy leczenia z powodu rozsiewu choroby, z udziałem antracyklin i taksanów. Skuteczność monoterapii trastuzumabem w ramach kolejnego rzutu leczenia rozsianego raka piersi została potwierdzona w badaniu II fazy, w którym trastuzumab podawno 222 pacjentkom w rytmie tygodniowym, z dawką nasycającą 4 mg/kg *i.v.* oraz kolejnymi 2 mg/kg *i.v.* [35]. Osiągnięto 15% RR na leczenie, mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 9,1 mies., a średni OS 13 mies. [35]. W innym badaniu II fazy zastosowano schemat 3-tygodniowy z dawką nasycającą 8 mg/kg jako efektywną i skuteczną alternatywę dawkowania [36]. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii pierwszego rzutu w zaawansowanym raku piersi pozwoliło znacząco zwiększyć odsetek częściowych i całkowitych odpowiedzi, a także wydłużyć PFS oraz OS. W badaniu III fazy, którego wyniki stały się podstawą rejestracji leku, 469 pacjentek przydzielono losowo do leczenia paklitakselem lub chemioterapią wg schematu AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) z dodatkiem lub bez trastuzumabu. W grupie leczonej w sposób skojarzony uzyskano istotnie wyższy odsetek RR (odpowiednio 50 *vs* 32%, p<0,0010), dłuższy czas trwania odpowiedzi (mediana 9,1 *vs* 6,1 mies., p<0,001), dłuższy OS (25,1 *vs* 20,3 mies., p=0,046) oraz redukcję ryzyka zgonu o 20%. Skojarzenie przeciwciała ze schematem AC związane było jednak z wysokim odsetkiem powikłań kardiologicznych, głównie spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Kardiotoksyczność obserwowano u 27% pacjentów [37]. W innym badaniu III fazy skojarzenie trastuzumabu z docetakselem prowadziło do zwiększenia odsetka RR w porównaniu z leczeniem samym taksanem (61 *vs* 34%, p=0,0002) i wydłużenia PFS (mediana 11,7 *vs* 6,1 mies., p=0,0001). W grupie chorych otrzymujących trastuzumab dłuższy był także OS (mediana 31,2 *vs* 22,7 mies., p=0,0325) [38]. W badaniu II fazy, w którym trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem podawano również kobietom z rozsianym rakiem piersi bez nadekspresji *HER2*, potwierdzono obserwacje, że korzyść z immunoterapii odnoszą wyłącznie pacjentki z nadekspresją *HER2* lub amplifikacją genu *HER2* [39, 40].

Na podstawie wyników ostatnio opublikowanych badań III fazy, którymi objęto łącznie ponad 12 tys. chorych, trastuzumab został zarejestrowany przez EMEA w leczeniu uzupełniającym raka piersi z nadekspresją receptora HER2 (badania NSABP B-31, NCCTG N9831; BCIRG 006; HERA) [40–42]. W łącznej analizie badań amerykańskich (NSABP B31 i NCCTG N9831) wykazano, że skojarzenie trastuzumabu z paklitakselem (schemat AC → T) wpłynęło istotnie na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (różnica między grupami wyniosła 12% w skali 3 lat, p<0,0001), zwłaszcza ryzyka przerzutów odległych (odsetek chorych bez rozsiewu 90,4 *vs* 81,5%, p<0,0001), w grupie chorych leczonych przeciwciałem ryzyko zgonu było mniejsze o 1/3 (p=0,015) [43]. W badaniu HERA, do którego włączono 5090 chorych w 478 ośrodkach, pacjentki po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej otrzymywały trastuzumab w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg co 3 tyg., przez 12 lub 24 mies., w grupie kontrolnej nie stosowano leku. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił czas przeżycia wolny od choroby. Na podstawie pierwszej analizy wyników, obejmującej skuteczność rocznego podawania trastuzumabu, stwierdzono 46-procentową redukcję ryzyka nawrotu raka w grupie leczonej przeciwciałem [HR=0,54 (95% CI 0,43–0,67) p<0,0001]. Udział OS był w obu grupach podobny [odpowiednio 96 i 95% (HR=0,76, 95% CI 0,47–1,23) p<0,23], co najprawdopodobniej wiązało się z krótkim czasem obserwacji.

Dane przedstawione na konferencji w San Antonio w 2007 r. dotyczące średniego czasu obserwacji równego 23,5 mies. wskazują, że przeżycia 3-letnie wolne od nawrotu choroby wynoszą 80,4% dla grupy z trastuzumabem (n=1703) i 74,4% dla grupy kontrolnej (n=1698) [44]. Poprawa w 3-letnim przeżyciu wolnym od nawrotu wahała się między 11,3 a 0,6% w poszczególnych podgrupach chorych, definiowanych stopniem zajęcia węzłów chłonnych i statusem receptorowym. Pacjentki z grupy o najniższym ryzyku (niezajęte węzły chłonne, guz o rozmiarach 1,1–2 cm) odniosły korzyść porównywalną z ogółem kohorty [poprawa 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu o 4,6% (95% CI 4–13,2%)] [45].

Obiecujące wyniki uzyskano również w badaniu BCIRG 006 oraz w badaniach grupy fińskiej. Wyniki cytowanych badań pozwalają stwierdzić, że stosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym u chorych z nadekspresją receptora HER2 obniża względne ryzyko nawrotu choroby o ok. 50%. Jak dotychczas czas obserwacji jest zbyt krótki, aby ocenić wpływ na całkowite przeżycie. Stosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym jest postępowaniem optymalnym u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych i nadekspresją receptora HER2.

Działania niepożądane

Objawy niepożądane, tj. gorączka, zaczerwienienie skóry oraz dreszcze, podczas pierwszego wlewu leku występują u ok. 30–40% chorych. W pojedynczych przypadkach opisy-

wano reakcje anafilaktyczne. Inne objawy uboczne związane z podawaniem preparatu trastuzumabu, występujące z częstością ≥10%, to bóle brzucha, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, bóle głowy, biegunka, nudności, wymioty, bóle stawów i mięśni oraz wysypka skórna. U 3–7% leczonych trastuzumabem występuje kardiotoksyczność, manifestująca się zastoinową niewydolnością krążenia. Patomechanizm prowadzący do wystąpienia objawów zastoinowej niewydolności krążenia jak dotychczas nie został bliżej poznany. Po odstawieniu leku i zastosowaniu leków kardiologicznych objawy niewydolności krążenia, w tym obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, ustępują.

Piśmiennictwo

1. Wiczyńska B, Rolski J. Terapia celowana. Część I. Mechanizmy przesyłania sygnałów przy udziale receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Współcz Onkol 2007; 11: 331-6.
2. Hubbard SR. Protein tyrosine kinases: autoregulation and small-molecule inhibition. Curr Opin Struct Biol 2002; 12: 735-41.
3. Czyż M, Jakubowska J. STI571: a summary of targeted therapy. Postepy Hig Med Dosw (online) 2006; 60: 677-96.
4. Ranson M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. Br J Cancer 2004; 90: 2250-5.
5. Wikstrand CJ, Bigner DD. Prognostic applications of the epidermal growth factor receptor and its ligand, transforming growth factor-alfa. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 799-801.
6. Szczylik C, Wcisło G. Cetuksimab w skojarzonym leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego – druga linia terapii. Współcz Onkol 2006; 10: 128-32.
7. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-pl.
8. Mahtani RL, Macdonald JS. Synergy between cetuximab and chemotherapy in tumours of the gastrointestinal tract. Oncologist 2008; 13: 39-50.
9. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor – positive tumors. A new paradigm for cancer therapy. Cancer 2002; 94: 1593-611.
10. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. Ann Oncol 2005; 16: 102-8.
11. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, et al. EGFR status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. Ann Oncol 2004; 15 (Suppl 3): iii75 (281P).
12. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Gambacorta M, Siena S, Bardelli A. Gene copy number for epidermal growth factor (EGFR) and clinical response to anti-EGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. Lancet Oncol 2005; 6: 279-86.
13. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337-45.
14. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. J Clin Oncol 2007; 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4000.
15. Sobrero AF, Fehrenbacher L, Rivera F, et al. Randomized phase III trial of cetuximab plus irinotecan versus irinotecan alone for metastatic colorectal cancer in 1298 patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. Presented at Proc Am Assoc Cancer Res Annual Meeting, April 14-18, 2007, Los Angeles, CA.
16. Ciardiello F, De Vita F, Orditura M, Comunale D, Galizia G. Cetuximab in the treatment of colorectal cancer. Future Oncol 2005; 1: 173-81.
17. Taieb J, Puig PL, Bedenne L. Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. Expert Review Anticancer Ther 2008; 8: 183-9.
18. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 22, No. 14S (July 15 Supplement), 2004; 5507.
19. Vermorken JB, et al. Erbitux extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy – results of a randomized phase III (Extreme) study. ASCO 2007.
20. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol 2007; 25: 2171-7.
21. Bogart JA, Govindan R. A randomized phase II study of radiation therapy, pemetrexed, and carboplatin with or without cetuximab in stage III non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2006; 7: 285-7.
22. Merck. Erbitux Phase III Study – FLEX Increases Overall Survival in First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Press Release. 2007, 9, 11; dostępne na: http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1007020/index.html. Accessed August 3, 2007.
23. Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Jänne PA, Bonomi P. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 5253-8.
24. Świeboda-Sadlej A, Piyush V, Heleniak H. Leczenie rozsianego raka trzustki – stan obecny i perspektywy. Współcz Onkol 2007; 11: 481-6.
25. Aghajanian C, Sabbatini P, Derosa F. A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced stage ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2005; ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S (June 1 Supplement), 2005; 5047.
26. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-64.
27. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1626-34.
28. Hecht J, Chidiac T, Mitchell, E. et al. An interim analysis of efficacy and safety from a randomized controlled trial of panitumumab with chemotherapy plus bevacizumab (BEV) in metastatic colorectal cancer (MCRC). Ann Oncol 2007; 18 (S7): vii21 (abstract 0-0033).
29. Crawford J, Swanson P, Prager D, et al. Panitumumab, a fully human antibody, combined with paclitaxel and carboplatin alone for first line advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a primary analysis. Eur J Cancer Suppl 2005; 3: 324 (abstract 1123).
30. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol 2007; 18: 977-84.
31. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an antiangiogenic cocktail. Nature 2002; 416: 279-80.
32. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-82.
33. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, Beryt M, Pietras R, Slamon DJ. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 739-49.
34. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Tanaka Y. Antitumor activity of combinations of anti-HER-2 antibody trastuzumab and oral fluoropyrimidines capecitabine/5'-dFUrd in human breast cancer models. Cancer Chemother Pharmacol 2002; 49: 211-6.
35. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficiency and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999; 17: 2639-48.
36. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. J Clin Oncol 2005; 23: 2162-71.

37. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783-92.
38. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005; 23: 4265-74.
39. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. J Clin Oncol 2001; 19: 2587-95.
40. Sosińska-Mielcarek K, Jassem J. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu nowotworów litych. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2005; 1: 225-32.
41. Smith I. Adjuvant treatment for early breast cancer. Ann Oncol 2005; 16 Suppl 2: ii182-7.
42. Leyland-Jones B., Smith I. Role of Herceptin in primary breast cancer: views from North America and Europe. Oncology 2001; 61 Suppl 2: 83-91.
43. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673-84.
44. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstract 71. Presented December 16, 2007.
45. Untch M, Gelber RD, Jackisch C. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol 2008; 19: 1090-6.

Adres do korespondencji

lek. Marta Skoczek
Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych,
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
e-mail: cht-krak@wp.pl