

Jedną z nowych możliwości leczenia nowotworów jest wykorzystywanie przeciwciał monoklonalnych. Najważniejszym warunkiem ich wykorzystania jest znalezienie na komórkach nowotworowych cząsteczki docelowej, która może wzbudzić odporność, a więc umożliwić wytworzenie przeciwciała i która będzie z pewną wybiórczością występować na komórkach nowotworowych. Pierwszym przeciwciałem, które znalazło zastosowanie w leczeniu guzów litych jest trastuzumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-HER2, czyli przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi z rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu. Ten receptor stosunkowo często ulega nadekspresji na komórkach raków. Przeciwciała to, łącząc się z zewnątrzkomórkową domeną receptora, hamuje przekazywanie sygnału do jądra komórkowego. Ponadto przyspiesza internalizację i degradację receptora HER2, stymuluje cytotoksyczność zależną od przeciwciała i układu dopełniacza. Obecnie na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych wykazano, że nadekspresja receptora HER2 koreluje ze złośliwością procesu nowotworowego i złym rokowaniem u chorych na raka piersi. W badaniach porównujących skuteczność leczenia chorych na raka piersi chemioterapią w skojarzeniu z trastuzumabem z leczeniem chemioterapią stwierdzono statystycznie znamienne wydłużenie czasu do progresji choroby w grupie chorych leczonych chemioterapeutycznie w skojarzeniu z trastuzumabem. W związku z tym trastuzumab jest stosowany w leczeniu tej choroby. Obecnie prowadzone są badania, które oceniają nadekspresję, amplifikację receptora HER2 i możliwości stosowania trastuzumabu w innych nowotworach pochodzenia nabłonkowego, takich jak rak niedrobnokomórkowy płuc, rak jajnika, rak pęcherza moczowego, nowotwory przewodu pokarmowego, rak trzustki i innych. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na ten temat.

Słowa kluczowe: trastuzumab, przeciwciała monoklonalne, nadekspresja receptorów HER, leczenie celowane, nowotwory pochodzenia nabłonkowego.

Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu guzów litych

Use of trastuzumab in the treatment of solid tumors

Grzegorz Charliński, Piotr Boguradzki

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

WSTĘP

Wiedza na temat immunologii nowotworów i odpowiedzi układu odpornościowego na komórki nowotworowe prowadzi do opracowywania nowych strategii leczenia. W połowie lat 80. XX w. zainteresowanie klinicystów wzbudziła rodzina przezbłonowych receptorów czynników wzrostu z własną aktywnością kinazy tyrozynowej RTKs/HER/ErbB. Do nadekspresji receptorów HER/ErbB dochodzi w nowotworach pochodzenia nabłonkowego i wiąże się ona ze złym rokowaniem [1]. Pierwszym nowotworem, w którym zauważono zależność pomiędzy ekspresją HER a złośliwością procesu nowotworowego i złym rokowaniem był rak piersi [2].

W skład rodziny receptorów HER wchodzi: receptor naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (HER1), receptor HER2 (białko p185), receptor HER3 i receptor HER4. Każdy z tych receptorów składa się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand, lipofilnego segmentu przezbłonowego oraz wewnątrzkomórkowej domeny o aktywności kinazy tyrozynowej [3]. Receptory rodziny HER występują powszechnie na komórkach prawidłowego nabłonka. Ich nowotworowa aktywacja, polegająca na amplifikacji i/lub nadekspresji kodujących je genów (*locus* dla

HER2 znajduje się na chromosomie 17q) [4], prowadzi do transformacji nowotworowej i tworzenia przerzutów.

W progresji nowotworów pochodzenia nabłonkowego odgrywa rolę nie tyle sam receptor HER2, co grupa trzech onkoprotein, a mianowicie: heterodimer HER2/HER3, autokrynnie produkowane heregulin i cyklooksygenaza 2 [5]. Kluczową rolę odgrywa HER2 (białko p185), które po raz pierwszy zostało opisane przez Slamoną w 1987 r. [6]. Wytworzono przeciwko niemu najpierw mysie przeciwciała, a następnie humanizowane przeciwciała monoklonalne, z których jedno jest dostępne w postaci preparatu pod nazwą trastuzumab.

Nadekspresję lub amplifikację HER2 stwierdzono w: raku piersi, niedrobnokomórkowym raku płuc (NSCLC), raku jajnika, nowotworach przewodu pokarmowego, raku trzustki, raku pęcherza moczowego, gruczołu krokowego i nerek, nowotworach endometrium, nowotworach ślinianek.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Trastuzumab składa się z części cząsteczki mysiego przeciwciała, którą stanowi miejsce rozpoznające antygen oraz połączonej z nim cząsteczki ludzkiej immunoglobuliny stanowiącej pozostałość. Cząstecz-

The use of monoclonal antibodies is one of the new approaches of cancer treatment. The primary condition for their use is the identification of the target molecule on cancer cells that can induce immunity and in consequence allow for antibody production. Furthermore, this molecule has to be expressed on cancer cells with some selectivity. The first antibody utilized in the treatment of solid tumors is trastuzumab, which is a humanized monoclonal antibody antiHER2 i.e. antibody against the receptor belonging to a family of the epidermal growth factor receptors. This receptor is quite frequently overexpressed on tumors of epithelial origin. While binding to the HER2 receptor's extracellular domain trastuzumab inhibits signal transduction to the nucleus. Moreover, it accelerates HER2 receptor internalization and deterioration and it stimulates antibody dependent complement cytotoxicity. Recently, clinical studies have shown that HER2 receptor's overexpression correlates with poor prognosis in breast cancer patients. In comparative studies, combined treatment-chemotherapy with trastuzumab was found to induce statistically significantly longer survival in breast cancer patients compared with chemotherapy alone. Studies evaluating both HER2 receptor overexpression and the possibility of using trastuzumab in other endothelial tumors such as: non small cell lung cancer, ovarian cancer, bladder cancer, gastrointestinal tract tumors, pancreatic tumor and other are in progress. This article reviews the current status of the knowledge on this subject.

Key words: trastuzumab, monoclonal antibodies, overexpression HER receptors, targeted therapy, carcinomas.

ka mysia stanowi 5 proc., cząsteczka ludzka 95 proc. Mechanizm działania trastuzumabu polega na wybiórczym łączeniu się z zewnątrzkomórkową domeną receptora, a to hamuje przekazywanie sygnału do jądra komórkowego. Ponadto przyspiesza internalizację i degradację HER2, stymuluje cytotoksyczność zależną od przeciwciał i układu dopełniacza.

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

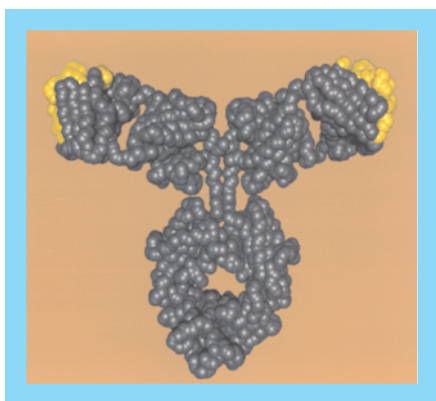
Rak piersi

Trastuzumab został zarejestrowany w leczeniu rozlanego raka piersi z nadekspresją HER2 w lutym 2001 r. Zastosowanie trastuzumabu stanowi nowy sposób leczenia, gdyż jest leczeniem celowanym, skierowanym wybiórczo przeciwko komórkom tych raków piersi, które cechują się nadekspresją HER2. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano skuteczność trastuzumabu zarówno stosowanego jako monoterapia, jak i w leczeniu skojarzonym. W badaniu Cobleigha i wsp. zastosowano trastuzumab (monoterapia) u chorych na rozlanego raka piersi z nadekspresją HER2 (+++/+++). Całkowitą remisję (CR) uzyskano u 4 proc. chorych, częściową remisję (PR) u 11 proc. chorych. Średni czas przeżycia wyniósł 13 mies. u chorych HER2 (+++/+++), a 16,4 mies. u chorych HER2 (+++) [7]. Norton i wsp. porównali skuteczność trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią (doksorubicyna, cyklofosfamid (AC) lub paklitaksel) do leczenia chemioterapeutycznego (doksorubicyna, cyklofosfamid (AC) lub paklitaksel). W grupie chorych leczonych chemioterapią i trastuzumabem stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia o 45 proc. Czas do progresji choroby wyniósł w grupie chorych leczonych paklitakselem i trastuzumabem – 7,1 mies. i w grupie leczonych paklitakselem – 3,0 mies. Czas przeży-

cia: odpowiednio 25 mies. i 19 mies. [8]. Kuzur i wsp. w badaniu II fazy oceniali efektywność leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z docetakselem. Całkowitą i częściową remisję uzyskano u 44 proc. chorych [9]. Burstein i wsp. oceniali skuteczność trastuzumabu w połączeniu z winorelbina (badanie II fazy) jako leczenie pierwszego rzutu [10]. Remisję częściową uzyskano u 84 proc. chorych. W badaniu III fazy Slamon i wsp. porównywali efekty leczenia antybiotykami antracyklinowymi, cyklofosfamidem z/bez trastuzumabu i paklitakselem z/bez trastuzumabu. Stwierdzono statystycznie znaczne wydłużenie czasu do progresji choroby w grupie chorych leczonych cytostatykami w skojarzeniu z trastuzumabem, który wyniósł 7,4 mies. vs 4,6 mies. w grupie chorych leczonych samą chemioterapią. W grupie chorych leczonych paklitakselem czas do progresji choroby wyniósł odpowiednio 6,9 mies. vs 3 mies. W grupie chorych leczonych cytostatykami i trastuzumabem CR uzyskano u 50 proc. chorych vs 32 proc. chorych leczonych cytostatykami. Trastuzumab wydłużył średni czas przeżycia z 20,3 mies. do 25 mies. [11]. O ile różnice te są znamienne statystycznie, to trzeba jeszcze wziąć pod uwagę, że leczenie trastuzumabem kosztuje ok. 100 tys. PLN, co daje przeciętny koszt wydłużenia życia o jeden miesiąc – ok. 30 tys. PLN.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U ok. 20 proc. chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc stwierdza się nadekspresję HER2 [1, 12]. Dotyczy to jedynie zmieniowanych nowotworowo komórek nabłonka oskrzeli [13]. Nadekspresja HER2 jest stwierdzana w raku wielkomórkowym, gruczolakorku i raku płaskonabłonkowym. Znaczenie prognostyczne nadekspresji receptora HER2 w NSCLC określili Kern i wsp., którzy w linii



Ryc. 1. Humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-HER2. Kolorem żółtym zaznaczono części mysie, szarym – ludzkie

ludzkich komórek NSCLC z nadekspresją HER2 po zastosowaniu anti-HER2 uzyskali redukcję masy guza w zależności od dawki leku [14]. Wynik tego badania wykazuje analogię do wcześniejszych wyników badań *in vitro* z zastosowaniem anti-HER2 w HER2(+) komórkach raka piersi [15, 16]. Obecnie prowadzone są 2 badania kliniczne z zastosowaniem trastuzumabu w leczeniu NSCLC. W jednym badaniu porównywana jest gemcytabina, cisplatyna + trastuzumab. W drugim badaniu: paklitaksel i karboplatyna + trastuzumab [17]. Na komórkach drobnokomórkowego raka płuc (SCLC) stwierdzano dużą gęstość HER2 korelującą z chemioopornością [18].

Rak jajnika

Nadekspresja HER2 jest stwierdzana u 18–43 proc. chorych na raka jajnika [19–22]. W badaniu przeprowadzonym przez Medena i wsp. stwierdzono dłuższy czas przeżycia chorych z prawidłową ekspresją HER2 w porównaniu do

chorych z jego nadekspresją [21]. Wydaje się, że nadekspresja HER2 może predestynować do wytwarzania oporności na konwencjonalne leczenie cytostatyczne. Obecnie prowadzone są badania przedkliniczne, określające skuteczność trastuzumabu w leczeniu raka jajnika. W badaniach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* stwierdzono, że stosowanie cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z trastuzumabem może nasilać ich działanie cytotoksyczne [23]. Działanie trastuzumabu było badane u małp, którym wcześniej przeszczepiono komórki ludzkiego raka jajnika [24]. Stwierdzono także synergistyczne działanie antiHER2 i cisplatyny na komórki nowotworowe, które były odporne na dotychczasowe leczenie samą cisplatyną [25]. Od kwietnia 2000 r. prowadzone jest badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność leczenia paklitakselem i cisplatyną/karboplatyną±trastuzumab u chorych na raka jajnika z nadekspresją receptora HER2 [17].

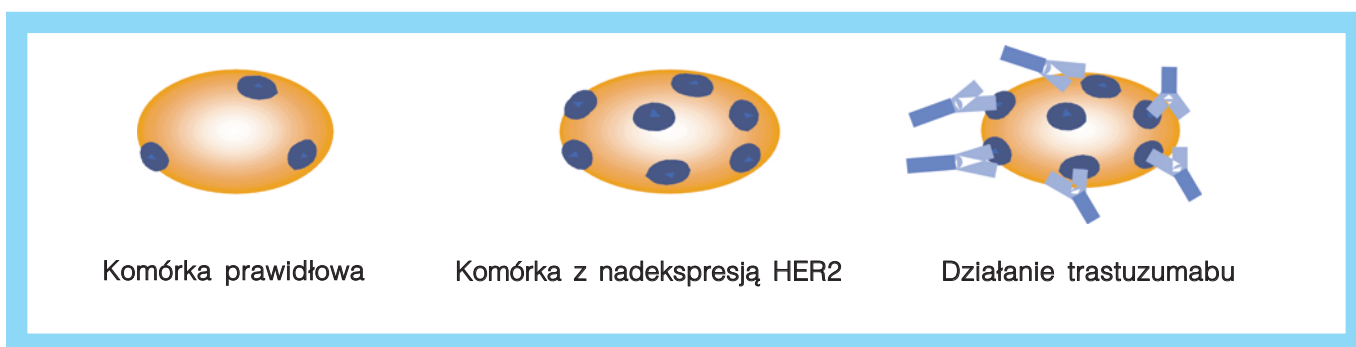
Nowotwory przewodu pokarmowego

Nadekspresję HER2 i tworzenie kompleksów HER2/HER3 pod wpływem autokrynych heregulin w raku jelita grubego po raz pierwszy opisał Vadlamudi w 1999 r. [26]. Nadekspresja HER2 w rakach przewodu pokarmowego stwierdzana jest nawet u 83 proc. chorych. W badaniach nadekspresji HER2 w gruczolakoraku przełyku i żołądka wykazano dodatnią

korelację z zaawansowaniem procesu nowotworowego i z niekorzystnym rokowaniem. Dotychczas brak jednoznacznych danych o takiej zależności u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku i gruczolakoraka rozwijającego się na podłożu przełyku Baretta. Nadekspresja HER2 jest stwierdzana u ok. 20 proc. chorych na raka żołądka. Wiąże się ze złym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia [27–29]. W badaniach *in vitro* na zwierzętach, którym przeszczepiono komórki ludzkiego raka żołądka stwierdzono antyproliferacyjne działanie trastuzumabu [30]. W badaniach na myszach z przeszczepionymi komórkami raka żołądka stwierdzono zmniejszenie masy guza o ok. 50 proc. po zastosowaniu trastuzumabu [31]. W badaniu Lei i wsp. nadekspresję HER2 stwierdzono u 48 proc. chorych na gruczolakoraka trzustki. Wykazano odwrotną korelację nadekspresji HER2 z czasem przeżycia, który wyniósł u chorych z nadekspresją HER2 – 19,1 mies. i u chorych z prawidłową ekspresją HER2 – 7,3 mies. [32]. Obecnie prowadzone jest badanie II fazy, oceniające skuteczność trastuzumabu w leczeniu raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną i innymi cytostatykami, takimi jak cisplatyna, fluorouracyl, docetaksel, irinotekan, oksaliplatyna i kapecytabina [33].

Rak pęcherza moczowego

Chorzy z nadekspresją HER2 żyją krócej w porównaniu z chorymi z prawidłową ekspresją tego



Ryc. 2. Mechanizm działania trastuzumabu

receptora. Wysokie wartości HER2 korelują z progresją nowotworu i zaawansowaniem procesu nowotworowego [34, 35]. Od roku 2000 trwa badanie II fazy porównujące skuteczność leczenia gemcytabiną, cisplatyną±trastuzumabem w raku pęcherza moczowego [17].

Inne nowotwory

Nadekspresja HER2 i jego rola w rozwoju nowotworów została stwierdzona także w rakach endometrium [36], mięsakach kości [37] i gruczolakorakach stercza [38]. Obecnie prowadzone są badania z zastosowaniem trastuzumabu w mięsakach kości. W komórkach gruczolakoraka błony śluzowej macicy stwierdzono amplifikację genu HER2, która koreluje z progresją nowotworu, stadium zaawansowania klinicznego i całkowitym czasem przeżycia [39].

PODSUMOWANIE

Zastosowanie trastuzumabu wytycza nową drogę w leczeniu guzów litych. Wyniki badań nad nadekspresją HER2 i nad stosowaniem trastuzumabu w leczeniu raka piersi są zachęcające. Natomiast zastosowanie trastuzumabu w leczeniu innych nowotworów jak dotychczas ma charakter postępowania eksperymentalnego i wymaga dalszych badań. Innym problemem ograniczającym w istotny sposób stosowanie trastuzumabu jest ciągle jego wysoka cena.

PIŚMIENNICTWO

- Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, et al. *p185neu* expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990; 50: 5184-7.
- Kozłowski W, Szacikowska E. *Wielokierunkowe działanie Herceptyny w komórkach raka z nadekspresją receptora HER2 (białka p185)*. *Współczesna Onkologia* 2001; 6: 254-9.
- Carraway KI, Cantley LC. *Neu acquisition for erb B3 and erb B4: A role for receptor heterodimerization in growth signaling*. *Cell* 1994; 78: 5-8.
- Ross JS, McKenna BJ. *The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract*. *Cancer Invest* 2001; 19: 554-68.
- Vadlamudi R, Mandal M, Adam L, et al. *Regulation of cyclooxygenase-2 pathway by HER2 receptor*. *Oncogene* 1999; 18: 305-14.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. *Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene*. *Science* 1987; 235: 177-82.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. *Multinational study of the efficacy 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.
- Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, et al. *Multinational Herceptin Investigator Group Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin (H) in HER-2-overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer (MBC)*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18, 127a.
- Kuzur ME, Albain KS, Huntington SF, et al. *A phase II trial of docetaxel and Herceptin in metastatic breast cancer patients overexpression HER-2*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 131a.
- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. *Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shark S, et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. *N Eng J Med* 2001; 344: 783-91.
- Kim YC, Park KO, Kern JA, et al. *The interactive effect of Ras, HER2, P53 and bcl-2 expression in predicting the survival of non-small-cell-lung cancer patients*. *Lung Cancer* 1998; 22: 181-90.
- Weiner DB, Nordberg J, Robinson R, et al. *Expression of the neu gene-encoded protein (P185neu) in human non-small-cell carcinomas of the lung*. *Cancer Res* 1990; 50: 421-5.
- Kern JA, Torney L, Weiner D, et al. *Inhibition of human lung cancer cell line growth by an anti-p185HER2 antibody*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 448-54.
- Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, et al. *p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor*. *Moll Cell Biol* 1989; 9: 1165-72.
- Scott GK, Dodson JM, Montgomery PA, et al. *p185HER2 signal transduction in breast cancer cells*. *J Biol Chem* 1991; 266: 14300-5.
- Scholl S, Beuzebec P, Pouillart P. *Targeting HER2 in other tumor types*. *Ann Oncol* 2001; 12: 81-7.
- Tsai CM, Chang KT, Perng RP, et al. *Correlation of intrinsic chemoresistance of non-small-cell lung cancer lines with HER-2/neu gene expression but not with ras gene mutations*. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 897-901.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. *Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. *Science* 1989; 244: 707-12.
- Hynes NE, Stern DF. *The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer*. *Biochem Biophys Acta Rev Cancer* 1994; 1198: 165-84.
- Meden H, Kuhn W. *Overexpression of the oncogene c-erbB-2 (HER2/neu) in ovarian cancer: A new prognostic factor*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 173-9.
- Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. *Expression of the HER2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissue*. *Oncogene* 1990; 5: 953-62.
- Arteaga CL, Winnier AR, Poirier MC, et al. *p185-erbB-2 signaling enhances cisplatin-induced cytotoxicity in human breast carcinoma cells: Association between an oncogenic receptor tyrosine kinase and drug-induced DNA repair*. *Cancer Res* 1994; 54: 3758-65.
- Pietras RJ, Pegarm MD, Finn RS, et al. *Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs*. *Oncogene* 1998; 17: 2235-49.
- Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, et al. *Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells*. *Oncogene* 1994; 9: 1829-38.
- Vadladuni R, Mandal M, Adam L, et al. *Regulation of cyclooxygenase-2 pathway by HER2 receptor*. *Oncogene* 1999; 18: 305-14.
- Falck VG, Gullick WJ. *c-erbB-2 oncogene product staining in gastric adenocarcinoma. An immunohistochemical study*. *J Pathol* 1989; 159: 107-11.
- D'Emilia J, Bulovas K, D'Ercole K, et al. *Expression of the c-erbB-2 gene product (p185) at different stages of neoplastic progression in the colon*. *Oncogene* 1989; 4: 1233-9.
- Herrera GA. *C-erb B-2 amplification in cystic renal disease*. *Kidney Int* 1991; 40: 509-19.
- Beckhardt RN, Kiyokawa N, Xi L, et al. *HER-2/neu oncogene characterization in head and neck squamous cell carcinoma*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1265-70.

31. Falck VG, Gullick WJ. *c-erbB-2 oncogene product staining in gastric adenocarcinoma. An immunohistochemical study.* J Pathol 1989; 159: 107-11.
32. Lei S, Appert HE, Nakata B, et al. *Overexpression of HER2/neu oncogene in pancreatic cancer correlates with shortened survival.* Int J Pancreatol 1995; 17: 15-21.
33. Heinemann V. *Present and future treatment of pancreatic cancer.* Seminars in Oncology 2002; 29 (3): 23-32.
34. Sato K, Moriyama M, Mori S, et al. *An immunohistologic evaluation of c-erbB-2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma.* Cancer 1992; 70: 2493-9.
35. Tetu B, Fradet Y, Allard P, et al. *Prevalence and clinical significance of HER2/neu, p53 and Rb expression in primary superficial bladder cancer.* J Urol 1996; 155: 1784-8.
36. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. *Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease.* Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 15-21.
37. Gorlick R, Huvos AG, Heller G, et al. *Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma.* J Clin Oncol 1999; 17: 2781-8.
38. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. *c-erbB-c oncoprotein: A potential biomarker of advanced prostate cancer.* Prostate 1997; 30: 195-201.
39. Seki A, Nakamura K, Kodama J, et al. *A close correlation between c-erbB-2 gene amplification and local progression in endometrial adenocarcinoma.* Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19: 90-2.

ADRES DO KORESPONDENCJI**lek. Grzegorz Charliński**

Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
tel. 0 (prefiks) 22 659 75 77