

Received: 27.09.2015  
Accepted: 20.09.2017  
Published: 06.04.2018

## Terapia celowana przeciwciałami monoklonalnymi – czy obserwujemy postęp w leczeniu nowotworów żeńskich narządów płciowych?

### Targeted therapy with monoclonal antibodies: Do we observe progress in the management of female genital tract cancers?

Jacek R. Wilczyński<sup>1</sup>, Marek Nowak<sup>2</sup>, Miłosz Wilczyński<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>3</sup>Klinika Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Onkologicznej Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

### Streszczenie

Terapia celowana przeciwciałami monoklonalnymi (moAb) staje się wartościowym uzupełnieniem klasycznej chemo- lub radioterapii. W pracy przedstawiono charakterystykę i mechanizm działania stosowanych i/lub ocenianych w terapii uzupełniającej nowotworów narządów płciowych kobiet przeciwciał monoklonalnych, w tym: bevacizumabu (moAb anty-VEGF-A), cetuximabu (moAb anty-EGFR), trastuzumabu (moAb anty-ErbB2/HER2), catumaxomabu (moAb anty-EpCAM/anty-CD3), oregovomabu (moAb anty-MUC16) oraz farletuzumabu (moAb anty-FR- $\alpha$ ). Przedstawiono wyniki najnowszych badań klinicznych nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w zwalczaniu nowotworów żeńskich narządów płciowych. Postęp w tej dziedzinie doprowadził do wprowadzenia bevacizumabu do leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, a także nawrotowego, przerzutowego raka szyjki macicy. Catumaxomab jest zarejestrowany do wewnątrzotrzewnowego złośliwego wodobrzusza u chorych z nowotworami jajnika wykazującymi ekspresję EpCAM, gdy standardowa terapia jest niedostępna lub dłużej niemożliwa do stosowania.

Słowa kluczowe:

rak szyjki macicy • rak endometrium • rak jajnika • przeciwciała monoklonalne • terapia celowana

### Summary

Targeted therapy with monoclonal antibodies (moAbs) has become a valuable supplementation for classic chemo- and radiotherapy. The first part of this review presents in a condensed way the characteristics and mechanism of action of moAbs most commonly used and/or tested for therapy of female genital tract malignancies, including: bevacizumab (anti-VEGF-A moAb), cetuximab (anti-EGFR moAb), trastuzumab (anti-ErbB2/HER2 moAb), catumaxomab (anti-EpCAM/anti-CD3 moAb), oregovomab (anti-MUC16 moAb) and farletuzumab (anti-FR- $\alpha$  moAb). The second part of the review discusses the results of the recent clinical trials devoted to the usefulness of moAbs in the management of cervical, endometrial and ovarian cancers. The unquestionable progress in this field has made possible the introduction of bevacizumab for the treatment of advanced ovarian, Fallopian tube or peritoneal cancer, as well as advanced, recurrent or metastatic cervical cancer.

<b>Keywords:</b>	Similarly, catumaxomab has been registered for the intraperitoneal treatment of malignant ascites in EpCAM positive ovarian cancer when standard therapy is no longer available. <b>cervical cancer • endometrial cancer • ovarian cancer • monoclonal antibodies • targeted therapy</b>
<b>GICID:</b>	01.3001.0011.7338
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0011.7338
<b>Word count:</b>	9291
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	–
<b>References:</b>	78

**Adres autora:** prof. dr hab. med. Jacek R. Wilczyński, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90-419 Łódź, Al. Kościuszki 4, e-mail: jrwil@post.pl

## WSTĘP

Przeciwciała monoklonalne (moAb – monoclonal antibodies) są immunoglobulinami, które zmodyfikowano i zaprojektowano tak, aby nabyły zdolności do wywoływania swoistych i kontrolowanych działań zarówno w stosunku do określonych komórek, jak i ich funkcji [12]. Pierwsze przeciwciała monoklonalne otrzymali w 1975 r. Georges Köhler i César Milstein [33] w wyniku immunizacji myszy antygenami ludzkimi. Przeciwciała pierwszej generacji wywoływały u chorych poważne reakcje nadwrażliwości, spowodowane obecnością mysich antygenów, a przy tym nie współpracowały z układem immunologicznym pacjentów wystarczająco skutecznie. Z tego względu w 1986 r. zastosowano techniki „humanizacji” przeciwciał moAb uzyskując przeciwciała chimeryczne mysio-ludzkie i wreszcie ludzkie. „Humanizacja” moAb wpłynęła na zmniejszenie antygenowości moAb, a także korzystnie na trwałość moAb w krążeniu i skuteczność inicjowanych przez nie reakcji cytotoksycznych. Obecnie moAb uzyskiwane w wyniku rekombinacji DNA i „inżynierii białek” z wykorzystaniem bibliotek mysich, ludzkich lub - alternatywnie - syntetycznych antygenów [9]. Wkrótce zaczęto się zastanawiać nad możliwością zastosowania moAb u chorych na nowotwory. Podstawą teoretyczną takiego zastosowania moAb jest obecność na komórkach nowotworu swoistych antygenów lub występowanie specyficznej dla komórek nowotworu konfiguracji szlaków sygnałowych, od których zależą aktywność proliferacyjna i zdolność przeżycia nowotworu. Przeciwciała monoklonalne wiążą się wybiórczo z jednym rodzajem antygeny na komórkach nowotworu i inicjują wielokierunkowe działania. Dlatego terapia z użyciem moAb należy do grupy tzw. terapii celowanych (targeted therapy) i stanowi wśród nich dominującą postać leczenia.

Aktywność terapeutyczna moAb opiera się na kilku mechanizmach, z których najważniejsze to:

- Zaburzenie szlaków sygnałowych w komórkach nowotworów – opiera się na zdolności moAb do wiązania

i dezaktywacji rozpuszczalnych ligandów dla receptorów obecnych na komórkach nowotworowych, w tym także dezaktywacji cytokin aktywujących komórki za pośrednictwem swoistych receptorów błonowych. Alternatywnie, moAb mogą się wiązać z receptorami cytokin lub czynników wzrostu funkcjonując jako ich agoniści lub antagoniści. Przeciwciała moAb o tym mechanizmie działania nie aktywują mechanizmów odporności nieswoistej i tym samym wykazują profil działania pozbawiony większości niekorzystnych objawów niepożądanych związanych z nadmiernym pobudzeniem układu immunologicznego.

- Aktywacja układu immunologicznego pacjenta w nieswoistych mechanizmach cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz od składowych dopełniacza (CDC) - polega na aktywacji nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, której zasadniczym mediatorem są komórki „naturalny zabójca” (NK). Przeciwciała moAb przez fragment stały Fc łączą się z receptorami FcγRIII obecnymi na powierzchni komórek NK (oraz w mniejszym stopniu z receptorami FcγR na powierzchni makrofagów i granulocytów), które „zabijają” komórki docelowe (nowotworowe) zawierające antygeny kompatybilne z określonymi moAb. Natomiast przyłączanie się składowych dopełniacza do fragmentów Fc moAb połączonych z komórką nowotworową aktywuje klasyczną drogę aktywacji układu dopełniacza i kaskadę zmian proteolitycznych prowadzących do lizy komórki docelowej (nowotworu).
- Indukowanie swoistej nowotworowo immunologicznej odpowiedzi adaptacyjnej - odbywa się kilka tygodni po podaniu moAb i polega na aktywacji swoistej odpowiedzi komórkowej (aktywacja limfocytów T efektorowych) i humoralnej (aktywacja limfocytów B i wytwarzanie przeciwciał). Głównym inicjatorem odpowiedzi adaptacyjnej są komórki prezentujące antygen (komórki dendrytyczne DC) aktywujące limfocyty T i B przez prezentację antygenów nowotworowych pojawiających się w większej ilości wskutek działania mechanizmów odporności nieswoistej (ADCC i CDC) [5,9,67].

Efektywność moAb jest ograniczana przez mechanizmy oporności rozwijanych przez komórki nowotworowe. Należą do nich m.in.:

- Rozwijanie alternatywnych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych w komórkach nowotworu. Opisano zmiany wrażliwości na leczenie moAb z powodu mutacji genów *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA/PTEN* i *IGF-IR*.
- Modulowanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza poprzez ekspresję błonowych i rozpuszczalnych cząstek sygnałowych o działaniu hamującym lub indukującym apoptozę nieswoistych i swoistych antynowotworowych komórek efektorowych. Należą do nich m.in. nieklasyczny antygen zgodności tkankowej HLA-G lub białka regulujące aktywację dopełniacza (CD46, CD55, CD59).
- Współpraca z mediatorami tolerancji nowotworu, takimi jak komórki regulatorowe (Tregs) i mieloidealne komórki supresorowe (MDSCs) hamujące efektywną odpowiedź immunologiczną wobec nowotworu [32,67,74,75].

Wpływ na skuteczność moAb *in vivo* może być ograniczana przez niedobór liczby i aktywności komórek efektorowych spowodowany intensywną chemioterapią lub radioterapią u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami [20].

#### CHARAKTERYSTYKA NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH PRZECIWCIAŁ

##### Bevacizumab

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF jest uważany za najsilniejszy stymulator neoangiogenezy, odpowiedzialny za plejotropowe działanie obejmujące mitogenezę i pobudzenie migracji komórek śródbłonka, indukcję proteinaz modelujących macierz pozakomórkową, zwiększanie przepuszczalności naczyń oraz stabilizację nowo powstałych mikronaczyń. Skutki biologiczne VEGF są następstwem wiązania jego izoform z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 na powierzchni komórek śródbłonka (a także komórek nowotworowych i immunologicznych). Zwiększoną ekspresję VEGF zaobserwowano w wielu nowotworach, z rakiem jajnika, trzonu i szyjki macicy włącznie, która korelowała z potencjałem proliferacyjnym i przerzutowym guza. Udowodniono również związek między ekspresją VEGF a złym rokowaniem i krótszym przeżyciem u chorych. Badania przedkliniczne przeprowadzone na modelu zwierzęcym pozwoliły stwierdzić, że użycie przeciwciał anti-VEGF zmniejszało unaczynienie i wielkość guzów ludzkich przeszczepionych myszom szczepu „nude”. Dało to podstawę do opracowania bevacizumabu. Bevacizumab (Avastin™) jest humanizowanym moAb skierowanym przeciwko VEGF-A, jednej z izoform VEGF. Związanie bevacizumabu z VEGF-A uniemożliwia aktywację szlaku sygnałowego inicjującego angiogenezę, redukuje liczbę drobnych naczyń w guzie i normalizuje ich budowę, a także hamuje procesy neowaskularyzacji. Bevacizumab przez normalizację unaczynienia guza

poprawia utlenowanie tkanek guza i czyni go podatnym na działanie radioterapii. Ponadto jest prawdopodobne, że normalizacja budowy naczyń i spadek ich przepuszczalności wpływają korzystnie na perfuzję guza przez chemioterapeutyki [28]. Lek może również hamować na poziomie transkrypcyjnym ekspresję dwóch genów: *ARHGAP6* i *MMP15*. Pierwszy z nich wpływa na Rho AGTPazy z rodziny onkogenów Ras, mając tym samym związek z migracją komórek raka. Natomiast metaloproteinaza MMP15 bierze udział w rozkładzie macierzy pozakomórkowej, co zwiększa potencjał komórek raka do przerzutowania. Nieskuteczność bevacizumabu w badaniach klinicznych może być związana z wytwarzaniem oporności na lek. Davies i wsp. [15] sugerują, że jedną z przyczyn oporności może być wzrost fosforylacji protoonkogenu *c-Jun*, który jest związany ze wzrostem i progresją nowotworu. Ze względu na udowodnioną skuteczność w kontroli wzrostu guza bevacizumab został zaaprobowany do terapii celowanej w raku okrężnicy, jajnika, niepląskonabłonkowym raku płuc, przerzutowym raku piersi i nerki, raku gruczołu krokowego i gęzaka, a od niedawna w raku szyjki macicy. Bevacizumab podaje się w infuzjach dożylnych, drogi metabolizacji leku nie są dokładnie poznane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (37-74% pacjentów) są zmęczenie, bóle głowy i brzucha oraz obniżenie odporności. Opiswane poważne objawy, to nadciśnienie tętnicze (do 34%), leuko- i neutropenia (21-37%), łagodna lub nasilona encefalopatia (5-26%), krwawienia z przewodu pokarmowego (do 24%) i perforacje jelit (około 1%) [9,43].

##### Cetuximab i inne przeciwciała przeciwko receptorowi EGFR

Cetuximab jest inhibitorem szlaku sygnałowego inicjowanego przez receptor EGFR, który jest transbłonową glikoproteiną, dla której ligandami są nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF) oraz transformujący czynnik wzrostu- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ). Receptor EGFR należy do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej, której członkami są: ErbB1/HER1 (określany jako EGFR), ErbB2/HER2 (HER2), ErbB3/HER3 oraz ErbB4/HER4. Ulegają silnej ekspresji w wielu nowotworach litych stanowiąc obiecujący cel immunoterapii. Połączenie ligandów z receptorem EGFR aktywuje wiele wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w tym kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (PI3K), kinazy aktywowanej mitogenem MAPK/ERK oraz szlak kinazy proteinowej B (Akt/PKB), które są odpowiedzialne w komórkach za regulację proliferacji, różnicowania i oporności na apoptozę (charakterystyczna cecha komórek nowotworowych) [40]. Powyższe odkrycia stały się podstawą do opracowania i wprowadzenia do prób klinicznych cetuximabu, rekombinowanego przeciwciała chimerycznego łączącego komponenty ludzkiego i mysiego pochodzenia, skierowanego przeciwko pozakomórkowej domenie EGFR. Mechanizm działania cetuximabu polega na internalizacji i degradacji związanego z nim receptora EGFR, co zaburza przekazywanie dalszych sygnałów proliferacyjnych, a także na stymulowaniu odpowiedzi o typie ADCC przeciwko komórkom

guza. Innym mechanizmem brany pod uwagę jest zaburzenie przez cetuximab sygnałów przekazywanych przez dynamiczne domeny lipidowe błony komórkowej zwane tratwami lipidowymi (lipid rafts) [9,66]. Następuje zatrzymanie aktywności podziałowej guza, indukcja apoptozy w jego komórkach, a także zahamowanie neoangiogenezy i obniżenie potencjału przerzutowego [10]. Następnym klinicznym działaniem molekularnym cetuximabu jest uczulenie komórek nowotworu na działanie terapeutyczne radio- i chemioterapii [40]. Skuteczność cetuximabu zależy od obecności „dzikiej” postaci genu *KRAS*. Obecność mutacji genu *KRAS* opisano w 14% guzów o histologii raka gruczołowego i 1,4% guzów płaskonabłonkowych, co wpływa niekorzystnie na leczenie tym przeciwciałem [72]. Cetuximab (Erbix<sup>TM</sup>) zaaprobowano do terapii celowanej połączonej z radioterapią w zaawansowanym lokalnie raku płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz - razem z irinotekaniem - w przerzutowym raku okrężnicy. Cetuximab podaje się dożylnie; powikłania są przyczyną zaprzestania terapii u 3-10% chorych. Najczęstszymi z nich to zaburzenia przewodzenia pokarmowego (biegunki - 72%), zgagi, bóle żołądka i wzdęcia (45%), osłabienie (73%) gorączka (34%). Pojawiają się także: wysypka podobna do trądziku (90%), pieczenie skóry i oczu (10-14%), wypadanie włosów (21%), utrata apetytu, bezsenność i depresja (10-12%). Najpoważniejszym powikłaniem jest zatrzymanie krążenia i śmierć występujące u 2% leczonych pacjentów [10].

Matuzumab jest humanizowanym przeciwciałem wiążącym się, podobnie jak cetuximab, z pozakomórkową domeną receptora EGFR. Oceniano go w badaniach II fazy w nowotworach okrężnicy, płuc i żołądka, jednak stosowanie wiązało się z występowaniem niepożądanych objawów: toksyczności III i IV stopnia [18].

Innym przeciwciałem jest panitumumab, ludzkie rekombinowane przeciwciało klasy IgG2 o wysokim powinowactwie do EGFR. Dopuszczony do monoterapii zaawansowanego, opornego na leczenie chemioterapeutykami, EGFR-dodatniego raka okrężnicy zawierającego „dziki” wariant genu *KRAS* [72].

### Trastuzumab i inne przeciwciała przeciwko receptorom HER

Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IV domenie receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Jego działanie zależy od nadekspresji HER2 i homodimeryzacji receptora. Nadekspresja HER2 wywołuje niekontrolowaną proliferację komórek. Sugeruje się, iż wśród nowotworów o bardziej agresywnym przebiegu klinicznym spotyka się większy odsetek guzów HER2-dodatnich [17]. Lek przez swoiste blokowanie IV domeny pozakomórkowej części białka HER2 wpływa na szlaki wewnątrzkomórkowe, które decydują o wzroście i różnicowaniu komórek. Następnym połączeniem trastuzumabu z HER2 jest aktywacja reakcji cytotoksycznej zależnej od przeciwciała. Przyczyną braku odpo-

wiedzi klinicznej podczas stosowania trastuzumabu może być obecność wariantów receptora HER2, pozbawionych domeny, do której wiąże się przeciwciało [25]. Istnieją również inne potencjalne przyczyny oporności na działanie trastuzumabu: mutacje genu HER2, zaburzenia przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych (np. droga PI3K/AKT/mTOR, niedobór PTEN), wzmocnienie sygnałów przez inne typy receptorów HER lub przez receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 [45]. Trastuzumab zarejestrowany jest w leczeniu raka piersi. Powikłania stosowania trastuzumabu występujące u około 40% chorych to nudności, gorączka, dreszcze, zmęczenie, biegunka, leukopenia, anemia i bóle mięśniowe. U 5-30% chorych mogą się pojawić objawy uszkodzenia mięśnia sercowego pogorszające wydolność krążenia, zwłaszcza gdy trastuzumab łączony jest z chemioterapeutykami kardiotoksycznymi. Rzadko pojawiają się również objawy wysięku w opłucnej i obrzęku ścian oskrzeli wywołujące duszności.

Pertuzumab (Perjeta<sup>™</sup>) jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z HER2 (II domeną), jednak w przeciwieństwie do trastuzumabu do osiągnięcia cytotoksyczności nie wymaga nadmiernej ekspresji receptora i działa także przy jego heterodimeryzacji (np. HER2/HER3). Z tego powodu oraz ze względu na występowanie jedynie łagodnych działań niepożądanych jest używany razem z trastuzumabem w zwalczaniu HER-pozytywnego raka piersi. Niskie poziomy HER3 mRNA mogą być czynnikiem rokowniczym odpowiedzi na pertuzumab (podstawą hipotezy jest obserwacja, że niskie poziomy HER3 mRNA mogą być wyznacznikiem aktywacji szlaku sygnałowego - aktywności heterodimeryzacji HER2/HER3 - celu pertuzumabu). Dane przedkliniczne potwierdziły tę hipotezę, wskazując, że ekspresja HER3 mRNA i w mniejszym stopniu HER2 może być czynnikiem rokowniczym odpowiedzi chorych na pertuzumab [44].

### Catumaxomab

Catumaxomab (Removab<sup>®</sup>) jest hybrydowym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z dwoma antygenami (EpCAM oraz CD3) i trójfunkcyjnym. Potrójne działanie catumaxomabu wynika z jego budowy: jedno miejsce wiążące antygen (mysie IgG2a) wiąże się z powierzchniową cząsteczką przylegania komórek nabłonka EpCAM; drugie miejsce wiążące antygen (szczurze IgG2b) wiąże się z antygenem CD3 (część receptora TCR) limfocytów T; fragment Fc przeciwciała wiąże się z niektórymi receptorami aktywacji (typ I i III FcγR) komórek pomocniczych układu odpornościowego (makrofagów, komórek dendrytycznych i komórek NK). Zestawione, potrójne działanie catumaxomabu ma aktywować i rekrutować limfocyty T do nowotworu wykazującego ekspresję EpCAM z jednoczesnym pobudzeniem komórek pomocniczych układu odpornościowego. EpCAM jest glikoproteiną błonową odgrywającą rolę w migracji, proliferacji i różnicowaniu komórek. Jest dobrym celem immunoterapii przeciwciałami monoklonalnymi - jest łatwo

dostępna wykazując silną ekspresję na całej powierzchni komórek nowotworowych pochodzenia nabłonkowego (raki jajnika, żołądka, okrężnicy, trzustki, piersi, płuc), podczas gdy EpCAM w komórkach prawidłowego nabłonka jest obecna jedynie w ich podstawno-bocznych częściach [65]. Catumaxomab, blokując EpCAM spowalnia metabolizm i proliferację komórek nowotworowych oraz stymulując limfocyty T, makrofagi, komórki dendrytyczne i komórki NK, eliminuje komórki raka przez indukcję apoptozy, uwalnianie cytokin i perforyn oraz cytotoksyczność zależną od przeciwciał [53,61]. Prawie 90% leczonych zgłasza występowanie działań niepożądanych, jednak przeważnie nie są groźne. Najczęściej są to: leukopenia, bóle brzucha, nudności i wymioty, biegunka, gorączka, zmęczenie, dreszcze i bóle mięśniowe.

### Inne przeciwciała stosowane w leczeniu nowotworów narządów płciowych

Oregovomab (OvaRex®) jest przeciwciałem monoklinalnym wiążącym się z głównym antygenem związanym z rakiem jajnika - CA125 (MUC16) i tworzącym kompleksy antygen-przeciwciało immunogenne limfocytów T i B. W badaniach pacjentów, którym podawano oregovomab stwierdzono, że u połowy z nich dochodzi do proliferacji i aktywacji limfocytów T oraz indukcji wytwarzania przeciwciał anti-CA125 [23,47]. Leczenie było dobrze tolerowane z jedynie niewielkimi i przemijającymi nudnościami [23].

Abagovomab (ACA-125) jest antyidiotypowym przeciwciałem monoklinalnym, którego epitopy naśladują CA125 (jest przeciwciałem przeciwko przeciwciałom anti-CA125). Abagovomab indukuje swoiste przeciwciała (Ab3), a także odpowiedź komórkową u leczonych chorych i jest dobrze tolerowany [52,54].

Farletuzumab jest przeciwciałem monoklinalnym przeciwko ludzkiemu receptorowi folinowemu- $\alpha$  (FR- $\alpha$ ). Receptor FR- $\alpha$  jest powierzchniową glikoproteiną, która swoiście rozpoznaje kwas foliowy i transportuje foliany przez błonę komórkową za pośrednictwem endocytozy. Jest nieobecny w większości prawidłowych tkanek, natomiast 80-90% raków jajnika wykazuje wysoką ekspresję FR- $\alpha$  i nasilenie jego ekspresji jest dodatnio skorelowane z agresywnością raka. Wykazuje silne powinowactwo do FR- $\alpha$  i hamuje wzrost komórek nowotworowych przez bezpośrednie działanie antyproliferacyjne, jak i przez cytotoksyczność zależną od przeciwciał oraz zależną od dopełniacza [4,35].

Innym przeciwciałem jest ipilimumab, ludzkie rekombinowane przeciwciało przeciwko cząstce CTLA-4 obecnej na powierzchni komórek regulatorowych T, wykazującej działanie hamujące w stosunku do cytotoksycznych limfocytów T. Wiązanie ipilimumabu z CTLA-4 blokuje sygnały hamujące i nasila immunologiczną odpowiedź przeciw nowotworowi. Ipilimumab był testowany z dobrym rezultatem u chorych z zaawansowanym i przerzutowym czerniakiem, a także u chorych

z rakami gruczołu krokowego i płuc. Toksyczność leku stwierdzana u około 20% leczonych wiąże się przeważnie z występowaniem reakcji autoimmunologicznych pod postacią zapalenia jelita grubego i wątroby, a także niedoczynności przysadki [72].

### PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W TERAPII RAKA SZYJKI MACICY

Ocenia się, że spośród pacjentek z rakiem szyjki macicy u ponad 50% choroba jest zaawansowana lokalnie i regionalnie, co wymaga leczenia uzupełniającego radiochemioterapią. Jednak 5-letnie przeżycie wolne od wznowy dotyczy zaledwie 58% leczonych w ten sposób chorych, mimo że jest wyższe od przeżyć obserwowanych w grupie chorych poddanych wyłącznej radioterapii (50%), to nadal jest to wynik niezadowalający [4]. Stąd zainteresowanie terapią celowaną z użyciem moAb. Przewlekła infekcja onkogennymi subtypami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) przez wzmożoną ekspresję onkoproteiny E6 hamuje ekspresję białka p53 i stymuluje neoangiogenezę w raku szyjki macicy poprzez szlak przemian zależny od VEGF i czynnika indukowanego niedotlenieniem (HIF-1 $\alpha$ ) [72]. Białka E6 i E7 stymulują także ekspresję receptora EGFR na powierzchni keratynocytów, a białko E5 odpowiada za proces fosforylacji EGFR i następowej aktywacji szlaków MAPK/PI3K/Akt. Powoduje to rozwój i progresję raka szyjki macicy. Nadmierną ekspresję EGFR i pozostałych receptorów z rodziny HER stwierdzono już w zmianach o charakterze CIN2 i CIN3. Wzmożoną ekspresję EGFR stwierdzono w 85% płaskonabłonkowego raka szyjki macicy, związaną ze stopniem zaawansowania guza i złym rokowaniem. Wykazano, że ekspresja EGFR wpływa na chemo- i radiowrażliwość komórek raka szyjki macicy, bo u chorych z wysoką ekspresją EGFR leczonych radiochemioterapią częściej występują wznowy w mednicy, a czas wolny od choroby jest znamienne krótszy [72].

W 2009 r. Gynecologic Oncology Group (GOG) podsumowało badanie kliniczne II fazy (badanie GOG 227-C) nad zastosowaniem bevacizumabu w terapii podtrzymującej II i III rzutu w przetrwałego lub nawrotowego płaskonabłonkowego raka szyjki macicy u chorych poddanych 1-2 kursom chemioterapii i/lub radioterapii w schematach oddzielnych (u chorych nie przeprowadzono wcześniej radiochemioterapii), pozostających w dobrym stanie codziennej aktywności (skala GOG 0-1, co odpowiada skali Karnofsky'ego 70-100). Bevacizumab podawano do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia znaczącej toksyczności. Wyniki leczenia oceniano według kryteriów RECIST, odpowiedź kliniczną porównano z dawnymi próbami GOG bez bevacizumabu (badania GOG 127-B, -C, -D, -F, -H, -K). Do badania zakwalifikowano 46 kobiet; u 24% z nich zanotowano przeżycie wolne od progresji przez co najmniej 6 miesięcy, a u 11% częściową remisję. Mediana okresu wolnego od wznowy (PFS) wyniosła 3,4 miesiąca, a całkowitego przeżycia (OS) 7,3 miesiąca. Wyniki były znacząco lepsze niż te, uzyskane w badaniach dawnych bez zastosowania bevacizumabu. Ocena toksyczności leczenia wykazała wystą-

pienie niepożądanych działań, w większości III stopnia (powikłania hematologiczne, nadciśnienie, krwawienia z przewodu pokarmowego i głęboka zakrzepica żylna). Nie zanotowano przypadków śmierci wywołanej toksycznością leczenia; w opinii autorów bevacizumab jest efektywnym i stosunkowo bezpiecznym lekiem, który powinien zostać oceniony w badaniach klinicznych III fazy [41].

W 2013 r. poddano ocenie aktywność terapeutyczną i bezpieczeństwo leczenia łączonego cisplatyna-topotecan z dodatkiem bevacizumabu. Kryteriami włączenia do badania była obecność płaskonabłonkowego lub gruczołowego nawrotowego/przetrwałego raka szyjki u chorych uprzednio nieleczonych cisplatyną. Do badania zakwalifikowano 27 pacjentek, terapia trwała średnio 3 cykle. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 35% pacjentek. Przeżycie PFS wynosiło 7 miesięcy, a OS 13 miesięcy. Niestety, leczenie było związane ze znaczną toksycznością, 78% chorych wymagało hospitalizacji z powodu nagłych powikłań, jedna z pacjentek zmarła. Zdaniem autorów schemat leczenia jest skuteczny, jednak znaczna toksyczność ogranicza jego powszechne użycie i wymaga badań nad odpowiednim doбором chorych i modyfikacją dawki [78].

W badaniu Radiation Therapy Oncology Group 0417 (próba kliniczna II fazy) oceniono skuteczność bevacizumabu w terapii łączonej z radio-chemioterapią pierwszorazową. Kryteriami włączenia do grupy badanej było rozpoznanie raka szyjki macicy w stopniu IB-III B FIGO, leczenie cisplatyną w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> jeden raz w tygodniu oraz standardowa brachy- i teleradioterapia. Bevacizumab podawano dożylnie co 2 tygodnie przez 3 cykle, jednocześnie z radio-chemioterapią. Nie stosowano bevacizumabu w terapii podtrzymującej powyżej wspomnianych 3 cykli. Punktami końcowymi badania było całkowite przeżycie, wystąpienie wznowy lokalnej/regionalnej, wznowy w węzłach okołoaortalnych, wznowy odległej i długość przeżycia wolnego od choroby. Do badania zakwalifikowano 49 chorych, z których u 63% rozpoznano raka szyjki w stopniu IIB FIGO. Osiemdziesiąt procent raków miało histologię płaskonabłonkową. W czasie 3-letniej obserwacji OS uzyskano u 81% leczonych kobiet, a PFS prawie u 69% chorych. Wznowę lokalną stwierdzono po 3 latach u 23% kobiet, a wznowę odległą i węzłową odpowiednio u około 8 i 15% chorych. Toksyczność była akceptowalna, większość zaburzeń stanowiły zaburzenia hematologiczne III stopnia (26,5%) bądź IV (10%). Nie stwierdzono poważnych powikłań gastroenterologicznych i związanej z terapią śmierci. Autorzy wnioskują, że łączenie bevacizumabu i standardowej radio-chemioterapii wykazuje obiecującą skuteczność, jednak należy zauważyć, że wyników nie porównywano z chorymi leczonymi bez bevacizumabu [58].

W 2014 r. przedstawiono wyniki pierwszego badania randomizowanego GOG240 (NCT00803062) III fazy poświęconemu ocenie skuteczności bevacizumabu w terapii

kombinowanej z chemioterapią, u chorych z zaawansowanym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki. 452 pacjentek przydzielano losowo do grupy leczonej chemioterapią w połączeniu z bevacizumabem lub do grupy leczonej wyłącznie chemioterapią. Chemioterapia składała się z 2 schematów lekowych:

- cisplatyny z paklitakselem,
- topotecanu z paklitakselem.

Wyniki leczenia oceniano według kryteriów RECIST, ponad 70% chorych miało nawrotowego raka szyjki i przeszło uprzednią chemioterapię opartą na preparatach platyny. Długość leczenia wyniosła średnio 6 cykli w grupie chemioterapii i 7 cykli w grupie chemioterapii z bevacizumabem. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii był postęp choroby (51% - grupa chemioterapii, 38% - grupa chemioterapii z bevacizumabem) lub nasilone działanie niepożądane (25% - grupa chemioterapii, 16% - grupa chemioterapii z bevacizumabem). Terapia bevacizumabem była związana ze znacznie częstszym występowaniem objawów toksyczności, zwłaszcza w postaci nadciśnienia, powikłań zakrzepowo-zatorowych i przetok przewodu pokarmowego. Wyniki wskazują, że leczenie schematem topotecan-paklitaksel nie jest skuteczniejsze od leczenia cisplatyną-paklitakselem. Dodanie bevacizumabu do chemioterapii w obu przypadkach poprawia wyniki terapeutyczne w postaci wydłużenia OS (17 vs. 13,3 miesiąca), PFS (8,2 vs. 5,9 miesiąca) i poprawy wskaźników odpowiedzi na leczenie (48 vs. 36%) [70]. Badanie stało się podstawą do zatwierdzenia w 2015 r. przez Komisję Europejską terapii bevacizumabem w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, w połączeniu z cisplatyną i paklitakselem bądź topotecanem i paklitakselem.

Badanie wieloośrodkowe nad skutecznością cetuximabu przeprowadzone w 13 francuskich ośrodkach onkologicznych objęło 19 chorych spośród wstępnie zaplanowanych 44 pacjentek, które spełniały kryteria kwalifikacji: zaawansowany (74% chorych z IIB-IV stopniem FIGO) rak płaskonabłonkowy lub gruczołowy szyjki macicy, brak możliwości leczenia radykalnego operacyjnego bądź z zastosowaniem radio-chemioterapii, czas co najmniej 6 miesięcy od pierwotnej radio-chemioterapii i obecność ogniska nowotworu poza uprzednim polem objętym naświetlaniem. Protokół terapii zawierał cetuximab, topotecan i cisplatynę w standardowych dawkach. U 12 kobiet stwierdzono stabilizację choroby lub częściową remisję, jednak stwierdzono poważne powikłania pod postacią ciężkich (III-IV stopień) objawów toksyczności i z tego powodu śmierci 3 chorych, co spowodowało przerwanie badania po pierwszych 19 pacjentkach. Wcześniejsze wyniki badania przedklinicznego potwierdzały założenie, że testowane leczenie jest bezpieczne, tym niemniej zły stan ogólny chorych z zaawansowanym rakiem szyjki w tym badaniu mógł być, zdaniem autorów, przyczyną wystąpienia tak nasi-

lonych objawów toksyczności, zwłaszcza mielosupresji. Być może zmniejszenie standardowych dawek chemioterapeutyków lub wycofanie topotecanu ze schematu leczniczego może być alternatywą wartą oceny w dalszych badaniach klinicznych [36].

W 2011 r. opisano wyniki badania GOG II fazy poświęconego ocenie efektywności i bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego cetuximabem u chorych z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Założenia badania były podobne do badania GOG 227-C opisanego wyżej do oceny bevacizumabu. Badaniem objęto 35 chorych z płaskonabłonkowym (69%) i gruczolowym/mieszanym rakiem szyjki poddanych 1-2 kursom chemioterapii i/lub radioterapii w schematach oddzielnych (u chorych nie przeprowadzono w przeszłości radio-chemioterapii), pozostających w dobrym stanie codziennej aktywności (skala GOG 0-1). Wyniki leczenia oceniano według kryteriów RECIST. Pacjentki otrzymywały cetuximab do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia znaczącej toksyczności. Spośród chorych 71% otrzymało w przeszłości 1 kurs, a 29% - 2 kursy chemioterapii. Odpowiednio 89 i 46% chorych leczono w przeszłości radioterapią i operacyjnie. U 14% chorych zaobserwowano co najmniej 6-miesięczne przeżycie bez progresji, a mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 2 i 7 miesięcy. Niestety, nie porównywano wyników terapii z badaniami opartymi na samej chemioterapii II i III rzutu. Toksyczność cetuximabu pozostawała na umiarkowanym poziomie z niepożądanymi zdarzeniami maksymalnie III stopnia, w tym zwłaszcza objawami dermatologicznymi, hematologicznymi, bólami i powikłaniami infekcyjnymi. Żadna pacjentka nie zmarła z powodu powikłań terapii. Autorzy uważają, że skuteczność cetuximabu jest ograniczona do grupy chorych z rakiem płaskonabłonkowym [57].

Wyniki innego badania GOG II fazy z 2011 r. również nie wskazują na znaczącą skuteczność cetuximabu. Badaniem objęto 69 kobiet z zaawansowanym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy, z których 64% otrzymało wcześniej chemioterapię. Chore otrzymywały cisplatynę oraz cetuximab. Wyniki leczenia oceniano stosując kryteria RECIST. Średnia długość terapii wynosiła 3 cykle, a osiągnięty wskaźnik powodzenia terapii wyniósł 16% w grupie chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią oraz 9% w grupie chorych otrzymujących uprzednio takie leczenie. Przeżycie PFS wyniosło 4 miesiące, a OS 9 miesięcy. Nie zanotowano śmierci związanych z powikłaniami terapii, jednak występowały objawy toksyczności IV stopnia, w tym anemia, neutropenia, infekcje, objawy alergiczne i zaburzenia gastroenterologiczne. W ocenie autorów wyniki terapii cetuximabem i cisplatyną nie różnią się skutecznością od monoterapii cisplatyną [19].

Wyniki jedyne badania opisującego zastosowanie cetuximabu u chorych na raka szyjki leczonych równolegle radio-chemioterapią pierwszorazową zostały opublikowane w 2012 r. Badanie poświęcono ocenie profilu

bezpieczeństwa i toksyczności terapii kombinowanej. Do badania zakwalifikowano 64 chore w stopniu IB-IVA FIGO, w większości z rakiem płaskonabłonkowym, zarówno z przerzutami jak i bez przerzutów w węzłach chłonnych. Pacjentki z pozytywnymi węzłami otrzymywały zewnętrzną radioterapię wielkopolewą (EFRT), pozostałe brachyterapię, w obu grupach połączoną z chemioterapią cisplatyną. Cetuximab podawano w obu grupach chorych. Obserwowana toksyczność cetuximabu była znacząco większa w grupie z jednoczesną radioterapią EFRT leczonych cisplatyną i zmusiła redukcję dawki lub opóźnienie w kontynuacji radioterapii. Nie zaobserwowano powikłań śmiertelnych w grupach chorych [42].

Oprócz bevacizumabu i cetuximabu w terapii celowanej zaawansowanego lub nawrotowego raka szyjki macicy są testowane inne moAb. Matuzumab oceniano w grupie 38 chorych z progresją raka szyjki macicy po chemioterapii opartej na preparatach platyny. Użytko dwie częściowe odpowiedzi i stabilizację choroby u 9 chorych, jednak stosowanie matuzumabu wiązało się z występowaniem niepożądanych objawów toksyczności II i IV stopnia [18]. Innym przeciwciałem jest panitumumab oceniany u chorych z KRAS-dodatnim rakiem szyjki macicy w stopniu IB-III FIGO, w terapii połączonej z cisplatyną i radioterapią (próba kliniczna NCT01158248) [72]. Następnym przeciwciałem jest ipilimumab, którego zastosowanie w lokalnie zaawansowanym raku szyjki macicy jest sprawdzane w próbie klinicznej NCT01711515 [72].

#### **PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE – ZASTOSOWANIE W RAKU ENDOMETRIUM**

Rak trzonu macicy jest wykrywany najczęściej na wczesnych etapach rozwoju (I i II stopień wg FIGO). W tych stadiach choroby nowotworowej możliwe jest skuteczne leczenie, a 5-letnie przeżycia pacjentek sięgają 80% [69]. Niestety, szanse przeżycia znacznie maleją w przypadku znacznego zaawansowania (III i IV stopień wg FIGO) lub nawrotu choroby. Wyniki leczenia nawracającego lub zaawansowanego raka endometrium nie są zadowalające, a szanse przeżycia pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych, wznową miejscową lub odległą drastycznie maleją. Alternatywą mogą być biologiczne terapie celowane, zwłaszcza w połączeniu z klasycznymi metodami leczenia, takimi jak chirurgia, radioterapia czy chemioterapia, chociaż ich zastosowanie w raku endometrium badano dotychczas w ograniczonym zakresie [46].

W tkance raka endometrium stwierdzono zwiększoną ekspresję VEGF, dowiedziono, iż zwiększone poziomy ekspresji VEGF-A mogą się wiązać z niekorzystnym rokowaniem u tych pacjentek [39]. Dotychczasowe wyniki badań nie wskazują na jednoznaczne korzyści ze stosowania bevacizumabu w nawracającym raku endometrium. Praca Wrighta i wsp. z 2007 r. była jednym z pierwszych doniesień klinicznych poświęconych temu zagadnieniu [76]. Autorzy zastosowali bevacizumab tylko

u 11 pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu adiuwantowym. Ponadto, grupa badana nie była jednorodna pod względem zastosowanych wraz z bevacizumabem chemioterapeutyków oraz typów histologicznych raka endometrium. Mediana PFS w tej grupie pacjentek wyniosła 5,4 miesiąca, a częścią odpowiedzi na leczenie uzyskano u 3 pacjentek.

Innym badaniem było badanie GOG 229E [2], w którym oceniano 52 pacjentki, u których wystąpiła wznowa raka endometrium, mimo wcześniejszej terapii adiuwantowej (zarówno chemio- jak i radioterapia). Grupa badana nie była jednorodna pod względem rozpoznania histopatologicznego. U pacjentek stosowano wlewy dożylnie bevacizumabu co 21 dni, w dawce 15 mg/kg m.c. Zaobserwowano odpowiedź na leczenie u 7 pacjentek (13,5%), w tym: częściową odpowiedź u 6, całkowitą u 1. Do dalszych badań poświęconych skuteczności bevacizumabu zachęca to, iż u 21 pacjentek (40,4%) PFS wyniósł ponad 6 miesięcy. Mediana OS w grupie badanej wyniosła 10,5 miesiąca. Badanie GOG 229E przyczyniło się również do oceny bezpieczeństwa i toksyczności bevacizumabu. W czasie badania nie było zgonu związanego z terapią, oprócz incydentu krwawienia z przewodu pokarmowego i zatowarości płucnej, nie stwierdzono innych zagrażających życiu powikłań.

Bevacizumab stosowano również z inhibitorem mTOR – temsirolimusem (CCI-779). Alvarez i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne w grupie 49 pacjentek z nawracającym rakiem endometrium, które wcześniej przeszły chemioterapię (1 lub 2 kursy) lub radioterapię [3]. Podobnie jak we wcześniej opisanych próbach klinicznych, rozpoznania histopatologiczne były dość zróżnicowane (zarówno typ 1 jak i 2 raka endometrium). Mediana OS wyniosła 16,9 miesiąca, natomiast PFS – 5,6 miesiąca. Zaobserwowano odpowiedź na leczenie u 12 pacjentek (24,5%): u 11 częściową a u 1 całkowitą. W przeciwieństwie do badania GOG 229E, stwierdzono większą liczbę poważnych powikłań, które mogą być związane ze znacznym obciążeniem fizycznym pacjentek poddawanych wcześniejszym terapiom adiuwantowym pierwszego rzutu. W czasie stosowania bevacizumabu z temsirolimusem wystąpiły poważne działania niepożądane: 3 zgony, 2 incydenty perforacji przewodu pokarmowego oraz wytworzenie przetok jelitowo-pochwowych u 2 pacjentek. Badania poświęcone bevacizumabowi nadal są prowadzone, pod kątem jego bezpieczeństwa oraz skuteczności działania. W najbliższym czasie ukaże się publikacja wyników badania GOG-086P, która może odpowiedzieć na część nurtujących pytań. W powyższej próbie klinicznej postawiono sobie za cel porównanie wyników leczenia nawracającego raka endometrium za pomocą karboplatyny/paklitakselu/bevacizumabu, karboplatyny/temsirolimusu/paklitakselu oraz karboplatyny/paklitakselu/ixabepilonu. Dotychczas opublikowano jedynie pracę opartą na wynikach stosowania paklitakselu/bevacizumabu/karboplatyny u 15 pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem endometrium. W porównaniu do badania GOG 177 (oceniającego skuteczność

doxorubicyny/cisplatyny vs. doxorubicyny/cisplatyny/paklitakselu ze wsparciem filgrastrimu), po dodaniu bevacizumabu odsetek pacjentek, u których stwierdzono 6-miesięczny okres przeżycia bez progresji wzrósł z 59 do 72% [21,68]. Wyniki tego badania, z większą liczbą pacjentek, rzuca nowe światło na problem skuteczności leków antyangiogennych w raku endometrium.

Przeprowadzono również badania oceniające skuteczność leczenia bevacizumabem poprzedzonego radioterapią. Visvanathan i wsp. [73] opisali próbę kliniczną, w której wzięło udział 15 pacjentek z nawracającym rakiem endometrium pod postacią wznowy w kikucie pochwy, zajęciem węzłów miednicznych i/lub okołoaortalnych. Lek okazał się skuteczny w hamowaniu progresji choroby, szczególnie u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi. Wprawdzie dane są oparte na wynikach badania nielicznej grupy chorych, to wydają się bardzo zachęcające w perspektywie dalszych badań nad rolą bevacizumabu jako leku potencjalizującego działanie radioterapii. Wśród pacjentek ze wznową raka endometrium zaobserwowano 5 przypadków nawrotu choroby. Odsetek pacjentek z PFS oceniany w 3 roku obserwacji wyniósł 67%, natomiast odsetek chorych z 3-letnim OS aż 80%. Warto podkreślić, iż u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi miednicznymi nie zaobserwowano żadnej kolejnej wznowy, a tylko 1 z 5 pacjentek z zajęciem węzłów okołoaortalnych zmarła w czasie 3-letniej obserwacji. Dla porównania, w badaniu PORTEC 1, oceniającym skuteczność samej radioterapii, tylko 8% pacjentek z zajęciem miednicznych węzłów chłonnych przeżyło 3 lata (niezależnie od stosowania danej terapii) [73].

Innym rodzajem terapii biologicznej, którą zastosowano w leczeniu pacjentek z rakiem endometrium jest dożylnie podawanie trastuzumabu. Jego skuteczność w nawracającym raku endometrium opisywano głównie w pracach kazuistycznych [30,56,71]. Próba kliniczna Fleminga i wsp. (GOG181B) wykazała, iż trastuzumab nie jest skuteczny w raku endometrium, nawet jeśli komórki wykazują amplifikację HER2 (badaną metodą FISH) lub nadekspresję HER2 (określaną metodami immunohistochemii) [22]. Badanie obejmowało niewielką grupę pacjentek i zostało przedwcześnie zakończone. Obecnie przeprowadzane jest badanie kliniczne II fazy, które ocenia skuteczność leczenia nawracającego/zaawansowanego HER2-dodatniego raka endometrium za pomocą karboplatyny i paklitakselu z dodatkiem trastuzumabu.

#### **PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W TERAPII RAKA JAJNIKA**

Obiecujące wyniki badań klinicznych II fazy zastosowania bevacizumabu w monoterapii, jak i w połączeniu ze standardowymi chemioterapeutykami w raku jajnika skłoniły do przeprowadzenia randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą badań III fazy. Dotąd opublikowano wyniki dwóch badań zastosowania bevacizumabu w leczeniu I rzutu zaawansowanego raka jajnika (GOG-0218, ICON-7) oraz dwóch badań przydatności bevacizumabu w nawrotach choroby (OCEANS, AURELIA).



Ogólnie, wyniki badań GOG-0218 oraz ICON-7 sugerują, że włączenie dożylnych wlewów bevacizumabu do standardowej chemioterapii I rzutu (paklitaksel + karboplatyna) wydłuża PFS, zwłaszcza w grupie zwiększonego ryzyka - z chorobą resztkową >1 cm (w badaniu ICON-7 odnotowano u tych chorych także wydłużenie OS) [11,49]. Podobnie, dodanie bevacizumabu do karboplatyny + gemcytabiny u chorych z nawrotem platinowrażliwego raka jajnika znamienne wydłużyło PFS (badanie OCEANS: 12,4 vs. 8,4 miesiące) [1]. U chorych z nawrotem platinoopornego raka jajnika (badanie AURELIA) dodanie bevacizumabu do liposomalnej doksorubicyny, topotekanu lub paklitakselu również znamienne wydłużyło PFS (6,7 vs. 3,4 miesiąca) oraz znacząco zwiększyło częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RECIST ORR 27,3 vs. 11,8 miesiąca) [51]. Ponadto, w 2015 r. opublikowano doniesienie o zastosowaniu małej dawki bevacizumabu w połączeniu z irinotekaniem w nawrotowym platinoopornym raku jajnika: uzyskano PFS rzędu 8 miesięcy (mediana) oraz OS 13,8 miesiące [37]. Podobnie, w lutym 2015 r. opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy nad zastosowaniem wlewów dootrzewnowych bevacizumabu + cisplatyny lub samej cisplatyny (co 2 tygodnie przez 6 tyg.) w złośliwym wodobrzuszu u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika leczonych standardowo paklitaksellem i karboplatyną. W grupie zakwalifikowanej do terapii dootrzewnowej bevacizumabem + cisplatyną odnotowano istotnie niższe poziomy VEGF w wodobrzuszu. W tej grupie chorych uzyskano lepszą całkowitą odpowiedź na leczenie (ORR 90,3 vs. 59,3%,  $p < 0,05$ ) oraz znaczną poprawę jakości życia (QoL 93,5 vs. 48,1%,  $p < 0,05$ ). Leczenie było dobrze tolerowane i nie odnotowano poważnych działań niepożądanych [77].

Bevacizumab jest dobrze tolerowany, w najnowszej metaanalizie 34 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 13656 pacjentów leczonych m.in. bevacizumabem (oraz 11768 z grup kontrolnych) z powodu raka jelita grubego, piersi, płuc, jajników, nerek, żołądka, trzustki i stercza obliczono średnią częstość poważnych działań niepożądanych (FAEs) wynoszącą 1,48% [27]. Całkowity współczynnik ryzyka (RR) poważnych powikłań po dodaniu bevacizumabu do terapii wyniósł 1,29 w stosunku do grupy kontrolnej ze standardowym leczeniem. Zwiększone ryzyko poważnych powikłań odnotowano po dodaniu bevacizumabu do leczenia chorych na raka stercza (RR 3,34), jajnika (RR 2,35) oraz płuc (RR 1,88), a obniżone w raku piersi (RR 0,61). Istotnie wyższe ryzyko poważnych działań niepożądanych występowało po dodaniu bevacizumabu do leczenia opartego na preparatach platyny (RR 1,54 vs. 1,15 bez platyny) oraz niestety, rosło dalej po włączeniu bevacizumabu do leczenia opartego na preparatach platyny i taksanach (RR 3,57) [27].

Użyteczność kliniczna, objawy niepożądane oraz oddziaływanie immunologiczne catumaxomabu oceniano w badaniu klinicznym II/III fazy u chorych z objawowym nawrotowym złośliwym wodobrzuszem opornym na

standardową chemioterapię wymagających terapeutycznych paracentez [7,26,29,48]. Do badania włączono 258 chorych i wyodrębniono dwie grupy: 170 chorym wykonywano paracentezy oraz cztery podania dootrzewnowe catumaxomabu; u 88 chorych wykonywano jedynie paracentezy. W całej badanej grupie było 129 chorych na raka jajnika i 129 z innymi nowotworami - głównie z rakiem żołądka. Wyniki badań immunologicznych wykazały, że catumaxomab wyeliminował EpCAM-dodatnie komórki raka, aktywował otrzewnowe limfocyty T oraz obniżył poziomy VEGF [29]. Analizując parametry kliniczne odnotowano istotne wydłużenie czasu między kolejnymi odbarczeniami wodobrzusza w grupie otrzymującej catumaxomab (52 vs. 11 dni w rakach jajnika oraz 37 vs. 14 dni w innych rakach) oraz poprawę przeżywalności tych chorych (OS 1 rok: 12 vs. 3,4%) [26,60]. Dodanie catumaxomabu spowodowało zmniejszenie objawów i następstw wodobrzusza, takich jak: anoreksja nudności, bóle brzucha, odbijanie. Objawy niepożądane catumaxomabu były w większości związane z wyrzutem cytokin (gorączka - 60%, nudności, wymioty, dreszcze, tachykardia, hipotensja), powikłaniami hematologicznymi (anemia, leukocytoza) i pozostałymi, jak znużenie, biegunka, niedrożność jelit (6,4%) [7,26].

W 2014 r. opublikowano wyniki dwóch badań III fazy nad zastosowaniem catumaxomabu u chorych na raka jajnika. W badaniu CASIMAS oceniono bezpieczeństwo i skuteczność terapii catumaxomabem oraz dodatkowo skuteczność dożylnej premedykacji prednisolonem przed każdą z czterech dootrzewnowych infuzji w zmniejszaniu objawów niepożądanych. Potwierdzono bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczną catumaxomabu, jednak podawanie prednisolonu nie zmniejszyło działań niepożądanych terapii [63]. Badanie SECIMAS miało natomiast ocenić możliwość i celowość powtórnego cyklu leczenia catumaxomabem. Pacjentkom, które miały 4 infuzje w badaniu CASIMAS podano drugi cykl 4 iniekcji dootrzewnowych catumaxomabu. Profil tolerancji leku w drugim cyklu był podobny do badania CASIMAS. Czas wolny od punkcji (48 dni) oraz całkowita przeżywalność (407 dni) była dłuższa niż w badaniu CASIMAS (kolejno: 35 i 103 dni) i większość chorych skorzystała z drugiego cyklu catumaxomabu. Autorzy uważają, że u wybranych chorych na raka jajnika z nawrotowym wodobrzuszem drugi cykl leczenia catumaxomabem jest uzasadniony i bezpieczny [50].

Niedawno opublikowano wyniki badania II fazy bezpieczeństwa i użyteczności śródtrzewnowego podania catumaxomabu pod koniec operacji oraz następowych 4 podań w ciągu pierwszych 16 dni pooperacyjnych, przed standardową chemioterapią. Niestety, u 51% chorych odnotowano powikłania pooperacyjne (rozejścia zespołń, infekcje ran, gorączka, wymioty, bóle brzucha), a 39% leczonych zrezygnowało z kolejnych podań catumaxomabu [64].

W badaniach wstępnych pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, którym podawano oregovomab stwier-

dzono, że u połowy z nich dochodzi do proliferacji i aktywacji limfocytów T oraz indukcji wytwarzania przeciwciał anty-CA125 [23,47]. Leczenie było dobrze tolerowane z jedynie niewielkimi i przemijającymi, takimi jak np. nudności [23]. Wyniki badania klinicznego II fazy chorych z nawrotowym rakiem jajnika wykazały, że 58% pacjentek odpowiedziało na oregovomab (przeciwciała anty-CA125, swoiste limfocyty T), ale jedynie w 23% przypadków odnotowano stabilizację choroby [16]. Jedyne dotychczas opublikowane badanie kliniczne III fazy objęło 371 pacjentek z ponad 60 ośrodków z zaawansowanym rakiem jajnika po standardowej chemioterapii: 251 chorym podawano oregovomab w terapii podtrzymującej, a 120 otrzymało placebo [6]. Nie stwierdzono różnic w wynikach leczenia obu grup. Autorzy stwierdzili, że chociaż oregovomab wykazał bioaktywność, monoimmunoterapia tylko oregovomabem jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu nie przyniosła klinicznych korzyści pacjentkom z zaawansowanym rakiem jajnika [6]. Było to podstawą do prób zwiększenia immunogenności terapii przez użycie przeciwciał antyidiotypowych pod nazwą abagovomab (ACA-125). W badaniach I/II fazy oraz wstępnym raporcie z badania III fazy MIMOSA stwierdzono, że abagovomab indukował swoiste przeciwciała (Ab3) u 63-100% leczonych chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, a także odpowiedź komórkową oraz był dobrze tolerowany [52,54]. Jednak, ostateczne wyniki badania III fazy MIMOSA obejmującego 888 chorych z zaawansowanym rakiem jajnika w całkowitej remisji po leczeniu operacyjnym i chemioterapii opartej na platynie i taksanach wykazały, że abagovomab w terapii podtrzymującej (iniekcje jeden raz w miesiącu) jest co prawda bezpieczny i wywołuje odpowiedź immunologiczną, ale nie wydłuża PFS ani nie zwiększa OS [55].

Przeprowadzono kilka badań klinicznych nad zastosowaniem cetuximabu w monoterapii oraz w połączeniu z innymi chemioterapeutykami w raku jajnika zarówno I rzutu jak i nawrotowego platynowrażliwego i platynoopornego. Cetuximab wykazał jedynie minimalną aktywność w monoterapii [59], także z karboplatiną/paklitaksemem nie spowodował wydłużenia PFS [34,62].

Obserwując dobre wyniki leczenia chorych z rakiem piersi, przeprowadzono wiele badań przedklinicznych oraz jedno kliniczne nad zastosowaniem trastuzumabu u chorych z rakiem jajnika. W badaniu klinicznym II fazy GOG jedynie 11% przypadków nawrotowego raka jajnika wykazywało nadekspresję HER2 i odpowiedź na terapię trastuzumabem była bardzo niska (7% chorych) z medianą PFS równą 2 miesiące [8].

Pertuzumab był oceniany w badaniach klinicznych II fazy z innymi chemioterapeutykami u chorych z nawrotowym rakiem jajnika platynowrażliwym i platynoopornym. Nie odnotowano korzyści z dodania pertuzumabu do terapii chorych z platynowrażliwym rakiem jajnika, natomiast pertuzumab poprawił odpowiedź na gemcytabinę u chorych z platynoopornym nawrotowym

rakiem jajnika [24,31,38]. Analizując ekspresję HER3 mRNA w tkance nowotworowej zauważono, że w grupie chorych z niską ekspresją HER3 mRNA nastąpiło istotnie większe wydłużenie PFS po dodaniu pertuzumabu do terapii niż u chorych z wysoką ekspresją HER3 mRNA [31,38]. Aby zweryfikować użyteczność prognostyczną niskich poziomów HER3 mRNA w terapii raka jajnika pertuzumabem (wraz z paklitaksemem lub topotekaniem) rozpoczęto prospektywne badanie kliniczne III fazy (clinicaltrials.gov NCT01684878).

Badania I fazy wykazały, że farletuzumab jest bezpieczny i dobrze tolerowany oraz może być skuteczny w raku jajnika [34]. Podobne były wyniki badania II fazy zastosowania farletuzumabu w monoterapii i w skojarzeniu z karboplatiną/paklitaksemem u chorych z pierwszą wznową platynowrażliwego raka jajnika. Farletuzumab był dobrze tolerowany zarówno jako pojedynczy lek jak i ze standardową chemioterapią, a podawany razem z karboplatiną/paklitaksemem zwiększył odpowiedź na leczenie i wydłużył czas remisji choroby [4]. Dlatego też podjęto badania III fazy u chorych z nawrotowym rakiem jajnika, które niestety nie potwierdziły obiecujących wyników. Pierwsze z nich, przeprowadzone wśród chorych ze wznową platynowrażliwego raka jajnika zostało przerwane, gdyż nie stwierdzono istotnego wydłużenia PFS po dodaniu farletuzumabu do karboplatyny/paklitakselu [14]. Drugie, przeprowadzone u chorych z platynoopornym nawrotowym rakiem jajnika przerwano, ponieważ stwierdzono brak skuteczności farletuzumabu w pierwszej analizie wyników [13].

## PODSUMOWANIE

W XXI w. wzrosło zainteresowanie immunoterapią nowotworów, wiele przeciwciał monoklonalnych po obiecujących wynikach badań *in vitro* oraz przedklinicznych weszło w fazę badań klinicznych. Jednak ostatnie lata nakazują ostrożność w ocenianiu testowanych terapii celowanych. Przeciwciała monoklonalne, które wypadają szczególnie obiecująco w badaniach klinicznych I i II fazy, często zawodzą oczekiwania w badaniach III fazy.

Przeciwciała monoklonalne (bevacizumab) zostały zaaprobowane w 2015 r. do standardowego leczenia w nawrotowym, przerzutowym lub przetrwałym raku szyjki macicy w połączeniu z chemioterapeutykami. Bevacizumab jest zarejestrowany od 2011 r. w Unii Europejskiej do leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajo-wodu i otrzewnej. Catumaxomab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej od 2009 r. do wewnątrzotrzewnowego złośliwego wodobrzusza u chorych z nowotworami wykazującymi ekspresję EpCAM, gdy standardowa terapia jest niedostępna lub dłużej niemożliwa do stosowania. W przeciwieństwie do nowotworów złośliwych jajnika i szyjki macicy, badania kliniczne poświęcone nowym strategiom leczniczym opartym na moAb w raku endometrium miały do tej pory dość ograniczony zakres i nie przyniosły jednoznacznych wyników potwierdzających ich skuteczność.

**PISMIENICTWO**

[1] Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A., Judson P.L., Teneriello M.G., Husain A., Sovak M.A., Yi J., Nycum L.R.: OCEANS. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 30: 2039-2045

[2] Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G., Rotmensch J., Barnes M.N., Hanjani P., Leslie K.K.: Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 2011; 29: 2259-2265

[3] Alvarez E.A., Brady W.E., Walker J.L., Rotmensch J., Zhou X.C., Kendrick J.E., Yamada S.D., Schilder J.M., Cohn D.E., Harrison C.R., Moore K.N., Aghajanian C.: Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2013; 129: 22-27

[4] Armstrong D.K., White A.J., Weil S.C., Phillips M., Coleman R.L.: Farletuzumab (a monoclonal antibody against folate receptor alpha) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2013; 129: 452-458

[5] Bellati F., Napoletano C., Gasparri M.L., Visconti V., Zizzari I.G., Ruscito I., Caccetta J., Rughetti A., Benedetti-Panici P., Nuti M.: Monoclonal antibodies in gynecological cancer. A critical point of view. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011; 2011: 890758

[6] Berek J., Taylor P., McGuire W., Smith L.M., Schultes B., Nicodemus C.F.: Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 418-425

[7] Bokemeyer C., Heiss M., Gamperl H., Linke R. i wsp.: Safety of catumaxomab. Cytokine-release-related symptoms as a possible predictive factor for efficacy in a pivotal phase II/III trial in malignant ascites. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27 (Suppl. 15): abstr. no. 3036

[8] Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D., Boothby R.A., Horowitz I.R.: 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: 283-290

[9] Borghaei H., Smitha M.R., Campbell K.S.: Immunotherapy of cancer. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009; 625: 41-54

[10] Bou-Assaly W., Mukherji S.: Cetuximab (Erbix). *Am. J. Neuro-radiol.*, 2010; 31: 626-627

[11] Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F., Monk B.J., Huang H., Mannel R.S., Homesley H.D., Fowler J., Greer B.E., Boente M., Birrer M.J., Liang S.X., Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 2473-2483

[12] Casanova Estruch B.: Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurología*, 2013; 28: 169-178

[13] ClinicalTrials. An Efficacy and Safety of Study of MORAb-003 in Subjects with Platinum-Resistant or Refractory Relapsed Ovarian Cancer (FAR-122). Morphotek Inc., Exton PA, USA. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (10.11.2015)

[14] ClinicalTrials. Efficacy and Safety of Study of MORAb-003 in Subjects with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in First Relapse. Morphotek Inc., Exton PA, USA. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (25.06.2015)

[15] Davies S., Dai D., Pickett G., Thiel K.W., Korovkina V.P., Leslie K.K.: Effects of bevacizumab in mouse model of endometrial cancer: Defining the molecular basis for resistance. *Oncol. Rep.*, 2011; 25: 855-862

[16] Ehlen T.G., Hoskins P.J., Miller D., Whiteside T.L., Nicodemus C.F., Schultes B.C., Swenerton K.D.: A pilot phase 2 study of oregovomab murine monoclonal antibody to CA125 as an immunotherapeutic agent for recurrent ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2005; 15: 1023-1034

[17] English D.P., Roque D.M., Santin A.D.: HER2 expression beyond breast cancer. Therapeutic implications for gynecologic malignancies. *Mol. Diagn. Ther.*, 2013; 17: 85-99

[18] Eskander R.N., Tewari K.S.: Beyond angiogenesis blockade: targeted therapy for advanced cervical cancer. *J. Gynecol. Oncol.*, 2014; 25: 249-259

[19] Farley J., Sill M.W., Birrer M., Walker J., Schilder R.J., Thigpen J.T., Coleman R.L., Miller B.E., Rose P.G., Lankes H.A.: Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2011; 121: 303-308

[20] Fiander A.N., Adams M., Evans A.S., Bennett A.J., Borysiewicz L.K.: Immunocompetent for immunotherapy? A study of the immunocompetence of cervical cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 1995; 5: 438-442

[21] Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D., Look K.Y., Reid G.C., Munkarah A.R., Kline R., Burger R.A., Goodman A., Burks R.T.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 2159-2166

[22] Fleming G.F., Sill M.W., Darcy K.M., McMeekin D.S., Thigpen J.T., Adler L.M., Berek J.S., Chapman J.A., DiSilvestro P.A., Horowitz I.R., Fiorica J.V.: Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2010; 116: 15-20

[23] Gordon A.N., Schultes B.C., Gallion H., Edwards R., Whiteside T.L., Cermak J.M., Nicodemus C.F.: CA125- and tumor-specific T-cell responses correlate with prolonged survival in oregovomab-treated recurrent ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.*, 2004; 94: 340-351

[24] Gordon M.S., Matei D., Aghajanian C., Matulonis U.A., Brewer M., Fleming G.F., Hainsworth J.D., Garcia A.A., Pegram M.D., Schilder R.J., Cohn D.E., Roman L., Derynck M.K., Ng K., Lyons B. i wsp.: Clinical activity of pertuzumab (rhuMab 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer. Potential predictive relationship with tumor HER2 activation status. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 4324-4332

[25] Growdon W.B., Groeneweg J., Byron V., DiGloria C., Borger D.R., Tambouret R., Chenna A., Sperinde J., Winslow J., Rueda B.R.: HER2 over-expressing high grade endometrial cancer expresses high levels of p95HER2 variant. *Gynecol. Oncol.*, 2015; 137: 160-166

[26] Heiss M.M., Murawa P., Koralewski P., Kutarska E., Kolesnik O.O., Ivanchenko V.V., Dudnichenko A.S., Aleknaviciene B., Razbadauskas A., Gore M., Ganea-Motan E., Ciuleanu T., Wimberger P., Schmittl A., Schmalfeldt B. i wsp.: The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer. Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int. J. Cancer*, 2010; 127: 2209-2221

[27] Huang H., Zheng Y., Zhu J., Zhang J., Chen H., Chen X.: An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. *PLoS One*, 2014; 9: e89960

[28] Jackson M.W., Rusthoven C.G., Fisher C.M., Schefter T.E.: Clinical potential of bevacizumab in the treatment of metastatic and locally advanced cervical cancer: current evidence. *Onco Targets Ther.*, 2014; 7: 751-759

[29] Jäger M., Schoberth A., Ruf P., Hess J., Hennig M., Schmalfeldt B., Wimberger P., Ströhlein M., Theissen B., Heiss M.M., Lindhofer H.: Immunomonitoring results of a phase II/III study of malignant ascites patients treated with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3). *Cancer Res.*, 2012; 72: 24-32

- [30] Jewell E., Secord A.A., Brotherton T., Berchuck A.: Use of trastuzumab in the treatment of metastatic endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2006; 16: 1370-1373
- [31] Kaye S.B., Poole C.J., Dańska-Bidzińska A., Gianni L., Del Conte G., Gorbunova V., Novikova E., Strauss A., Moczko M., McNally V.A., Ross G., Vergote I.: A randomized phase II study evaluating the combination of carboplatin-based chemotherapy with pertuzumab versus carboplatin-based therapy alone in patients with relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann. Oncol.*, 2013; 24: 145-152
- [32] Kirkwood J.M., Butterfield L.H., Tarhini A.A., Zarour H., Kalinski P., Ferrone S.: Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 2012; 62: 309-335
- [33] Köhler G., Milstein C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975; 256: 495-497
- [34] Konner J., Schilder R.J., DeRosa F.A., Gerst S.R., Tew W.P., Sabbatini P.J., Hensley M.L., Spriggs D.R., Aghajanian C.A.: A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced-stage ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008; 110: 140-145
- [35] Konner J.A., Bell-McGuinn K.M., Sabbatini P., Hensley M.L., Tew W.P., Pandit-Taskar N., Vander Els N., Phillips M.D., Schweizer C., Weil S.C., Larson S.M., Old L.J.: Farletuzumab, a humanized monoclonal antibody against folate receptor  $\alpha$ , in epithelial ovarian cancer. A phase I study. *Clin. Cancer Res.*, 2010; 16: 5288-5295
- [36] Kurtz J.E., Hardy-Bessard A.C., Deslandres M., Lavau-Denes S., Largillier R., Roemer-Becuwe C., Weber B., Guillemet C., Paraiso D., Pujade-Lauraine E.: Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer. A phase II GINECO trial. *Gynecol. Oncol.*, 2009; 113: 16-20
- [37] Liu Y., Ren Z., Xu S., Bai H., Ma N., Wang F.: Low-dose-intensity bevacizumab with weekly irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2015; 75: 645-651
- [38] Makhija S., Amler L.C., Glenn D., Ueland F.R., Gold M.A., Dizon D.S., Paton V., Lin C.Y., Januario T., Ng K., Strauss A., Kelsey S., Sliwkowski M.X., Matulonis U.: Clinical activity of gemcitabine plus pertuzumab in platinum-resistant ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 1215-1223
- [39] McMeekin D.S., Sill M.W., Benbrook D., Darcy K.M., Stearns-Kurosawa D.J., Eaton L., Yamada S.D., Gynecologic Oncology Group: A phase II trial of thalidomide in patients with refractory endometrial cancer and correlation with angiogenesis biomarkers. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2007; 105: 508-516
- [40] Meira D.D., de Almeida V.H., Mororó J.S., Nóbrega I., Bardella L., Silva R.L., Albano R.M., Ferreira C.G.: Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanisms of sensitisation of cervical cancer cells. *Br. J. Cancer*, 2009; 101: 782-791
- [41] Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D.: Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 1069-1074
- [42] Moore K.N., Sill M.W., Miller D.S., McCourt C., De Geest K., Rose P.G., Cardenes H.R., Mannel R.S., Farley J.H., Schilder R.J., Fracasso P.M.: A phase I trial of tailored radiation therapy with concomitant cetuximab and cisplatin in the treatment of patients with cervical cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2012; 127: 456-461
- [43] Mukherji S.K.: Bevacizumab (Avastin). *Am. J. Neuroradiol.*, 2010; 31: 235-236
- [44] Nagumo Y., Faratian D., Mullen P., Harrison D.J., Hasmann M., Langdon S.P.: Modulation of HER3 is a marker of dynamic cell signaling in ovarian cancer. Implications for pertuzumab sensitivity. *Mol. Cancer Res.*, 2009; 7: 1563-1571
- [45] Nahta R., Esteva F.J.: HER2 therapy. Molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Cancer Res.*, 2006; 8: 215
- [46] Nogami Y., Banno K., Kisu I., Yanokura M., Umene K., Masuda K., Kobayashi Y., Yamagami W., Nomura H., Tominaga E., Susumu N., Aoki D.: Current status of molecular-targeted drugs for endometrial cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, 2013; 1: 799-804
- [47] Noujaim A.A., Schultes B.C., Baum R.P., Madiyalakan R.: Induction of CA125-specific B and T cell responses in patients injected with MAb-B43.13 - evidence for antibody-mediated antigen-processing and presentation of CA125 *in vivo*. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2004; 16: 187-203
- [48] Ott M.G., Marmé F., Moldenhauer G., Lindhofer H., Hennig M., Spannagl R., Essing M.M., Linke R., Seimetz D.: Humoral response to catumaxomab correlates with clinical outcome. Results of the pivotal phase II/III study in patients with malignant ascites. *Int. J. Cancer*, 2012; 130: 2195-2203
- [49] Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G., Carey M.S., Beale P., Cervantes A., Kurzeder C., du Bois A., Sehouli J., Kimmig R., Stähle A., Collinson F. i wsp.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 2484-2496
- [50] Pietzner K., Vergote I., Santoro A., Chekerov R., Marmé F., Rosenberg P., Martinius H., Friccius-Quecke H., Sehouli J.: Re-challenge with catumaxomab in patients with malignant ascites: results from the SECIMAS study. *Med. Oncol.*, 2014; 31: 308
- [51] Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., Reuss A., Poveda A., Kristensen G., Sorio R., Vergote I., Witteveen P., Bamias A., Pereira D., Wimberger P., Oaknin A., Mirza M.R., Follana P. i wsp.: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.*, 2014; 32: 1302-1308
- [52] Reinartz S., Köhler S., Schlebusch H., Krista K., Giffels P., Renke K., Huober J., Möbus V., Kreienberg R., DuBois A., Sabbatini P., Wagner U.: Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotypic ACA125. Immunological response and survival (phase Ib/II). *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 1580-1587
- [53] Ruf P., Gires O., Jäger M., Fellingner K., Atz J., Lindhofer H.: Characterization of the new EpCAM-specific antibody HO-3: implications for trifunctional antibody immunotherapy of cancer. *Br. J. Cancer*, 2007; 97: 315-321
- [54] Sabbatini P., Berek J.S., Casado A., Cwiertka K., Pinter T., Pluzanska A., Scambia G., Pujade-Lauraine E., Vermorken J.B., Pfisterer J.: Abagovomab maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer after complete response (CR) post-first-line chemotherapy (FLCT). Preliminary results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter MIMOSA trial. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28 (Suppl. 15): Abstract 5036
- [55] Sabbatini P., Harter P., Scambia G., Sehouli J., Meier W., Wimberger P., Baumann K.H., Kurzeder C., Schmalfeldt B., Cibula D., Bidzinski M., Casado A., Martoni A., Colombo N., Holloway R.W. i wsp.: Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer. A phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO - the MIMOSA study. *J. Clin. Oncol.*, 2013; 31: 1554-1561
- [56] Santin A.D., Bellone S., Roman J.J., McKenney J.K., Pecorelli S.: Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008; 102: 128-131
- [57] Santin A.D., Sill M.W., McMeekin D.S., Leitao M.M. Jr., Brown J., Sutton G.P., Van Le L., Griffin P., Boardman C.H.: Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2011; 122: 495-500
- [58] Scheffer T., Winter K., Kwon J.S., Stuhr K., Balaraj K., Yaremko B.P., Small W. Jr., Sause W., Gaffney D., Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 0417. Efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in

untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, 2014; 88: 101-105

[59] Schilder R.J., Pathak H.B., Lokshin A.E., Holloway R.W., Alvarez R.D., Aghajanian C., Min H., Devarajan K., Ross E., Drescher C.W., Godwin A.K.: 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. *Gynecol. Oncol.*, 2009; 113: 21-27

[60] Schmidt-Rimpler C., Schulze E., Seimetz D.: Clinical development of the trifunctional antibody catumaxomab in malignant ascites. International Symposium on Targeted Anticancer Therapies; 2011 Mar 7-9; Paris, abstract no. 39

[61] Schmitt M., Schmitt A., Reinhardt P., Thess B., Manfras B., Lindhofer H., Riechelmann H., Wiesneth M., Gronau S.: Opsonization with a trifunctional bispecific ( $\alpha$ CD3 x  $\alpha$ EpCAM) antibody results in efficient lysis *in vitro* and *in vivo* of EpCAM positive tumor cells by cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Oncol.*, 2004; 25: 841-848

[62] Secord A.A., Blessing J.A., Armstrong D.K., Rodgers W.H., Miner Z., Barnes M.N., Lewandowski G., Mannel R.S., Gynecologic Oncology Group: Phase II trial of cetuximab and carboplatin in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer and evaluation of epidermal growth factor receptor expression. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2008; 108: 493-499

[63] Sehouli J., Pietzner K., Wimberger P., Vergote I., Rosenberg P., Schneeweiss A., Bokemeyer C., Salat C., Scambia G., Berton-Rigaud D., Santoro A., Cervantes A., Trédan O., Tournigand C., Colombo N. i wsp.: Catumaxomab with and without prednisolone premedication for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of the randomised phase IIIb CASIMAS study. *Med. Oncol.*, 2014; 31: 76

[64] Sehouli J., Reinthaller A., Marth C., Reimer D., Reimer T., Stummvoll W., Angleitner-Boubenizek L., Brandt B., Chekerov R.: Intra- and postoperative catumaxomab in patients with epithelial ovarian cancer: safety and two-year efficacy results from a multicentre, single-arm, phase II study. *Br. J. Cancer*, 2014; 111: 1519-1525

[65] Seimetz D., Lindhofer H., Bokemeyer C.: Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat. Rev.*, 2010; 36: 458-467

[66] Seshacharyulu P., Ponnusamy M.P., Haridas D., Jain M., Ganti A.K., Batra S.K.: Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2012; 16: 15-31

[67] Shuptrine C.W., Surana R., Weiner L.M.: Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Semin. Cancer Biol.*, 2012; 22: 3-13

[68] Simpkins F., Drake R., Escobar P.F., Nutter B., Rasool N., Rose P.G.: A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA). *Gynecol. Oncol.*, 2015; 136: 240-245

[69] Sorosky J.I.: Endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.*, 2012; 120: 383-397

[70] Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J.3rd, Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J.: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 370: 734-743

[71] Vandenput I., Vanden Bempt I., Leunen K., Neven P., Berteloot P., Moerman P., Vergote I., Amant F.: Limited clinical benefit from trastuzumab in recurrent endometrial cancer. Two case reports. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2009; 67: 46-48

[72] Vici P., Mariani L., Pizzuti L., Sergi D., Di Lauro L., Vizza E., Tomao F., Tomao S., Mancini E., Vincenzoni C., Barba M., Maugeri-Saccà M., Giovinazzo G., Venuti A.: Emerging biological treatments for uterine cervical carcinoma. *J. Cancer*, 2014; 5: 86-97

[73] Viswanathan A.N., Lee H., Berkowitz R., Berlin S., Campos S., Feltmate C., Horowitz N., Muto M., Sadow C.A., Matulonis U.: A pro-

spective feasibility study of radiation and concurrent bevacizumab for recurrent endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2014; 132: 55-60

[74] Wilczyński J.R., Duechler M.: How do tumors actively escape from host immunosurveillance? *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2010; 58: 435-448

[75] Wilczynski J.R., Nowak M.: Cancer immunoeediting. Elimination, equilibrium and immune escape in solid tumors. W: Interaction of Immune and Cancer Cells, red.: M. Klink. Springer-Verlag, Wien 2014, 143-206

[76] Wright J.D., Powell M.A., Rader J.S., Mutch D.G., Gibb R.K.: Bevacizumab therapy in patients with recurrent uterine neoplasms. *Anticancer Res.*, 2007; 27: 3525-3528

[77] Zhao H., Li X., Chen D., Cai J., Fu Y., Kang H., Gao J., Gao K., Du N.: Intraperitoneal administration of cisplatin plus bevacizumab for the management of malignant ascites in ovarian epithelial cancer: results of a phase III clinical trial. *Med. Oncol.*, 2015; 32: 292

[78] Zigelboim I., Wright J.D., Gao F., Case A.S., Massad L.S., Mutch D.G., Powell M.A., Thaker P.H., Eisenhauer E.L., Cohn D.E., Valea F.A., Alvarez Secord A., Lippmann L.T., Dehdashti F., Rader J.S.: Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2013; 130: 64-68

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.