

Zastosowanie monoklonalnych przeciwciał w ginekologii onkologicznej. Część I

Monoclonal antibodies in oncologic gynecology. Part I

Применение моноклональных антител в онкологической гинекологии. Часть I

¹ Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

² Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK

³ Oddział Teleradioterapii Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁴ Oddział Chemioterapii Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁵ Ambulatorium Laryngologiczne Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁶ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Correspondence to: Dr hab. n. med. Łukasz Wicherek, prof. UMK, Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 99, 52 374 38 74, e-mail: mowicher@cyf-kr.edu.pl

Podziękowanie

Autorzy składają podziękowania Prof. Jerzemu Stelmachowi za okazaną pomoc, a także Dr. Zbigniewowi Pawłowiczowi za stworzenie warunków do pracy naukowej w Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy.

Acknowledgments

The authors would like to thank Professor J. Stelmachów for his advice, helpful discussions, and friendly words of support, and Dr. Zbigniew Pawłowicz for generating the conditions advantageous for our research.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Obecnie technika produkcji monoklonalnych przeciwciał jest wysoce zaawansowana – nie są to już tylko mysie przeciwciała blokujące dany receptor, ale rekombinowane ludzkie monoklonalne przeciwciała, często leki hybrydowe (sprzężone z inną aktywną substancją przeciwnowotworową). Ponieważ istnieje możliwość projektowania monoklonalnych przeciwciał przeciw konkretnym receptorom, możliwe staje się realizowanie w praktyce zasad terapii skrojonej na miarę, ostatnio określanej mianem *medycyny spersonalizowanej*. Z punktu widzenia praktyki ginekologiczno-onkologicznej sama technika uzyskiwania monoklonalnych przeciwciał nie jest najważniejsza, o wiele istotniejsze pozostaje pytanie, jak wykorzystać tę nadal nową generację leków z korzyścią dla chorych na nowotwory wywodzące się z narządów płciowych oraz co jeszcze należy zrobić, by za pomocą omawianej grupy leków bezpiecznie wydłużyć całkowite przeżycie pacjentów. Dokonałiśmy przeglądu aktualnego piśmiennictwa w zakresie zastosowania monoklonalnych przeciwciał w ginekologii onkologicznej. W pierwszej części pracy zostały omówione monoklonalne przeciwciała blokujące mechanizmy molekularne regulujące neoangiogenezę, w tym przede wszystkim bewacizumab. Chodziło o uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy nadszedł już czas, w którym ginekologia onkologiczna, tak jak hematookologia, nie może dalej funkcjonować bez monoklonalnych przeciwciał.

Słowa kluczowe: rak jajnika, monoklonalne przeciwciała, terapia celowana, bewacizumab, wolocyksymab

Summary

The technique for producing monoclonal antibodies is presently quite advanced. These antibodies comprise not only murine antibodies, which block a particular receptor, but also recombinant human monoclonal antibodies which are often hybrid compounds (combined with another active antitumor substance). Since we are currently able to design monoclonal antibodies that are directed against particular receptors, the practical application of the principles of “tailored therapy” (more recently known as “personalized medicine”) is now a reality. From the point of view of gynecologic-oncologic clinical practice, however, the technique of producing monoclonal antibodies is not the key issue; of more importance is the issue of how to use this still new generation of agents for the maximum benefit of patients with genital malignancies as well as the related issue of what remains to be done in order to safely improve the overall survival rate of the patient who uses these drugs. This paper reviews the current literature devoted to the use

of monoclonal antibodies in oncologic gynecology. In part I, we discuss how monoclonal antibodies, particularly bevacizumab, block the molecular mechanisms that regulate neoangiogenesis. We also seek to determine whether oncologic gynecology, like modern hemato-oncology, can continue to function without monoclonal antibodies.

Key words: ovarian cancer, monoclonal antibodies, targeted therapy, bevacizumab, volociximab

Содержание

В настоящее время технология производства моноклональных антител в высокой степени продвинута – это не только антитела мышей, блокирующие данный рецептор, но и рекомбинированные человеческие моноклональные антитела, часто гибридные лекарственные препараты (в комбинации с другим действующим противоопухолевым веществом). Ввиду возможности проектирования моноклональных антител, направленных против конкретных рецепторов, возможным становится также осуществление на практике принципов индивидуализированной терапии, определяемой в последнее время понятием *персонализированной медицины*. С точки зрения гинекологически – онкологической практики существенной является не столько сама технология получения моноклональных антител, сколько вопрос о том, каким образом воспользоваться этим все еще новым поколением ЛС с пользой для онкологически больных с опухолями, образовавшимися в половых органах, а также вопрос о том, что еще предстоит сделать с помощью данной группы лекарственных средств для безопасного продления выживаемости пациентов до полной. Мы провели обзор научной литературы относительно применения моноклональных антител в онкологической гинекологии. Первая часть работы посвящена моноклональным антителам, подавляющим молекулярные механизмы, регулирующие неоангиогенез, в том числе прежде всего бевацизумабу. Анализ провели с целью получить ответ на вопрос, настало ли уже время, когда онкологическая гинекология, как и гематоонкология, не смогут дальше функционировать без моноклональных антител.

Ключевые слова: рак яичника, моноклональные антитела, целенаправленная системная терапия, бевацизумаб, воликсимаб

WSTĘP

W połowie lat 80. Milstein i Köhler otrzymali Nagrodę Nobla za odkrycie monoklonalnych przeciwciał, którego dokonali w latach 70. ubiegłego stulecia⁽¹⁾. Już w latach 80. leczono tymi lekami pierwszego pacjenta, chorującego na chorobę Hodgkina⁽²⁾. Rozwój technologii doprowadził do wprowadzenia na rynek medyczny szeregu monoklonalnych przeciwciał. Wyniki dotychczasowych protokołów terapeutycznych nieuwzględniających monoklonalnych przeciwciał w leczeniu nowotworów wywodzących się z narządów płciowych są niezadowolające. Monoklonalne przeciwciała stanowią odrębną grupę leków. Nie są to klasyczne cytostatyki czy też leki z rodzaju inhibitorów poszczególnych składowych wewnątrzkomórkowego sygnałowania (np. szlaku przekazywania sygnału z receptorów z rodziny EGFR). Monoklonalne przeciwciała to przede wszystkim czynnik biologiczny o wysokiej specyficzności, który w związku z tym może zablokować konkretny receptor, wykazując większe powinowactwo do danego receptora niż jego naturalne ligandy. Początkowo w użyciu znajdowały się jedynie mysie monoklonalne przeciwciała, obecnie stosuje się już rekombinowane ludzkie bądź co najmniej humanizowane monoklonalne przeciwciała. Obok zablokowania danego antygeny nowotworowego/receptora, i w konsekwencji zahamowania możliwości wywołania sygnału z tego receptora przez jego ligand, monoklonalne przeciwciała aktywują także cytotoksyczną odpowiedź układu odpornościowego zależną

INTRODUCTION

In the mid-80s, Milstein and Köhler won the Nobel Prize for their discovery, made a decade earlier, of monoclonal antibodies⁽¹⁾. At this time, these compounds had already been used to treat the first patient suffering from Hodgkin's lymphoma⁽²⁾. Technological advancements then enabled the introduction of several types of monoclonal antibodies onto the medical market. The outcomes of therapeutic protocols for malignancies originating in the genital organs that do not include monoclonal antibodies are typically poor. Monoclonal antibodies constitute a separate group of drugs that are neither "classic" cytostatics nor inhibitors of particular components of intracellular signal pathways (e.g., signal transmission from the receptors of the EGFR family). Monoclonal antibodies are essentially highly specific biological agents; they are able to block a particular receptor because they have a greater affinity for that receptor than its natural ligand does. Initially, these agents were murine antibodies; currently recombinant human (or at least humanized) monoclonal antibodies are available. In addition to blocking a particular tumor-related antigen (receptor) and thereby precluding the stimulation of the receptor by its ligand and signal transmission, monoclonal antibodies may activate an antibody-dependent cytotoxic response in the immune system (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) directed against the neoplasm, as well as a complement-dependent response (complement-dependent cytotoxicity, CDC).

od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) skierowaną przeciw nowotworowi oraz reakcją zależną od dopełniacza (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Ponieważ część monoklonalnego przeciwciała może mieć mysie pochodzenie, powstaje dodatkowo reakcja układu odpornościowego przeciw obcemu białku (*human anti-mouse antibody*, HAMA)⁽¹⁾. Specyficzność monoklonalnych przeciwciał była podstawą zaprojektowania terapii blokujących receptory istotne dla rozwoju raka, w tym regulację neoangiogenezy. Do takich monoklonalnych przeciwciał zaliczyć można bewacizumab (anty-VEGF-A, receptor istotny w procesie neoangiogenezy – *vascular endothelial growth factor*)^(3,4) oraz wolocixymab (przeciwciało o wysokim powinowactwie do ludzkiej integryny $\alpha 5\beta 1$)⁽⁵⁾.

BEWACIZUMAB (ANTY-VEGF-A) W RAKU JAJNIKA

VEGF jest czynnikiem związanym bezpośrednio z angiogenezą. Pobudzenie receptora dla VEGF (VEGF-R) znajdującego się w komórkach endotelialnych doprowadza do ich wzrostu, proliferacji, dojrzewania i migracji. Dodatkowo ten czynnik angiogeny aktykuje progenitorowe komórki endotelialne. W wielu rakach, w tym głównie w raku jajnika, ale także w raku *endometrium* i szyjki macicy, obserwuje się nadekspresję genu dla VEGF⁽⁶⁾. Wydaje się, że wzrost jego ekspresji wiąże się z progresją tych raków i ze złym rokowaniem. W przypadku raka jelita grubego i raka jajnika ekspresja tego czynnika wydaje się korelować z gęstością mikro naczyń (co jest kolejnym czynnikiem o złym rokowaniu)⁽⁶⁾. Nadekspresja VEGF-A korelowała w wielu badaniach z wodobrzuszem, rozsiewem nowotworowym w obrębie otrzewnej i złym rokowaniem w raku jajnika⁽⁷⁾. Aby guz nowotworowy o wielkości powyżej 1-2 mm mógł dalej się rozwijać, powinien zostać zaopatrzony w siatkę naczyń krwionośnych. Neoangiogeneza jest więc kluczowym elementem rozwoju samego guza i determinuje przebieg choroby nowotworowej. Jeżeli weźmiemy to pod uwagę, zrozumiałe staną się nadzieje związane z wprowadzeniem do terapii monoklonalnych przeciwciał anty-VEGF-A. Bewacizumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem (IgG1) anty-VEGF-A wykazującym aktywność względem pierwotnego i nawracającego raka jajnika. Nie zwiększa ono w sposób znaczący toksyczności terapii adiuwantowej^(3,8,9).

Wydaje się, że przeciwciało to poza efektem antyangiogenym stabilizuje naczynia wewnątrz guza^(10,11). Podstawą tego procesu jest zahamowanie zarówno proliferacji komórek endotelialnych, jak i proliferacji komórek guza⁽¹²⁾. Wewnątrz guza w naczyniach panuje miejscowo nadciśnienie. Normalizacja ściany naczynia pozwala zmniejszyć lokalnie ciśnienie krwi. Takie zjawisko doprowadza do zwiększenia dostępności cytostatyków do komórek guza⁽¹²⁾. Ponieważ VEGF jest czynnikiem ważnym dla prawidłowego przebiegu takich fizjologicznych procesów, jak zdrowienie rany i embriogeneza, zablokowanie tego receptora za pomocą monoklonalnego przeciwciała prowadzi do wystąpienia

As a portion of the monoclonal antibody may be murine in origin, it could trigger an immune reaction against foreign antigens (as with human anti-mouse antibody HAMA)⁽¹⁾. Knowledge of the specificity of monoclonal antibodies has informed the development of therapies that block the receptors necessary for tumor growth, including neoangiogenesis control. Such monoclonal antibodies include bevacizumab (anti-VEGF-A; VEGF – vascular endothelial growth factor, a key component of neoangiogenesis) and volociximab (an antibody with a high affinity for human integrin $\alpha 5\beta 1$)⁽⁵⁾.

BEWACIZUMAB (ANTI-VEGF-A) IN THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

VEGF is a factor directly associated with angiogenesis. Stimulation of the VEGF receptor (VEGF-R) in endothelial cells leads to their growth, proliferation, maturation, and migration. This angiogenic factor also activates progenitor endothelial cells. In some types of cancer, such as ovarian, endometrial, and cervical cancers, there is an overexpression of VEGF-encoding gene⁽⁶⁾. This overexpression seems to be associated with the progression of these cancers and unfavorable prognoses for such cases. In cases of large-bowel and ovarian cancers in particular, the expression of this factor has been seen to correlate with the density of the microvessels (another unfavorable prognostic factor)⁽⁶⁾. In some studies, VEGF-R overexpression has been correlated with ascites and tumor dissemination within the peritoneal cavity, and in cases of ovarian cancer, it has been associated with a poor prognosis⁽⁷⁾. The continued growth of a tumor that is more than 1-2 mm in diameter depends on the in-growth of an adequate vascular network. Neoangiogenesis therefore provides the premise for the development of the tumor and determines the clinical course of the neoplastic disease. Understandably, then, there is much hope surrounding the introduction of anti-VEGF-A monoclonal antibodies into cancer therapy. Bevacizumab is a human monoclonal antibody, IgG1, which is anti-VEGF-A active against primary and recurrent ovarian cancer and does not contribute to an increased toxicity of adjuvant therapy^(3,8,9).

In addition to having a direct anti-angiogenic effect, this antibody appears to stabilize intratumoral vessels^(10,11). This process relies on inhibiting the proliferation of both endothelial and tumor cells⁽¹²⁾. As intratumoral vessels are under local hypertension, normalization of the vessel wall results in the reduction of local blood pressure and thus the availability of cytostatics in the tumor cells is increased⁽¹²⁾. Since VEGF is essential for the normal course of such physiological processes as wound healing and embryogenesis, the blocking of its receptor by a monoclonal antibody causes unique complications that reveal the toxicity of the drug⁽¹²⁾. Nevertheless, the mechanism of the drug's biological activity greatly increases the availability of cytostatics, and this has encouraged investigators to combine

unikalnych powikłań. Rzutują one na toksyczność tego leku⁽¹²⁾. Niemniej jego mechanizm działania biologicznego, a szczególnie doprowadzenie do zwiększenia dostępności cytostatyków, zachęca do łączenia bevacizumabu z innymi lekami onkologicznymi⁽¹²⁾. W badaniach przedklinicznych wykazano, że bevacizumab hamuje rozwój raka jajnika i wzmacnia działanie cisplatyny^(10,11). Cytotoksyczność takich terapii (składających się z bevacizumabu i innych cytostatyków) jest tylko nieznacznie wyższa w porównaniu z zastosowaniem samych cytostatyków. Obserwuje się jednak nasilenie nadciśnienia, proteinurii, a także wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz przetok i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego. Umożliwiło to prowadzenie badań nad kliniczną skutecznością bevacizumabu⁽¹²⁾. Aktualnie bevacizumab jest stosowany w terapii rozlanego raka jelita grubego, niedrobnokomórkowego raka płuca, piersi i raka jasnokomórkowego nerki. Ostatnio zarekomendowano go także w terapii nawrotowego glejaka wielopostaciowego. Rak jajnika jest kolejnym nowotworem złośliwym, w którym zarejestrowano wskazanie do terapii tym lekiem – pod koniec 2011 roku⁽¹²⁾. Wyniki uzyskane w badaniach II fazy nad zastosowaniem bevacizumabu w leczeniu raka jajnika przedstawiono w tabeli 1.

Badania II fazy potwierdziły przydatność bevacizumabu w leczeniu chorych na raka jajnika zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami. Odpowiedź sięgała 16-24%^(3,13-15). Z kolei w badaniu Konnera i wsp. dodanie bevacizumabu dożylnie do paklitakselu i cisplatyny stosowanej dootrzewnowo nie przyniosło wydłużenia okresu wolnego od wznowy (*progression-free survival*, PFS) i całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS), natomiast wzrosła toksyczność terapii, a szczególnie liczba perforacji w obrębie przewodu pokarmowego^(16,17). Chociaż wykazano korzyść dla chorego z włączenia bevacizumabu do terapii raka jajnika, w roku 2011 w wielu doniesieniach wskazywano na konieczność ostatecznego zakończenia badań III fazy, by można było uznać to postępowanie za w pełni standardowe, co powinno niebawem nastąpić⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (tabela 2).

Wstępna ocena wyników badania GOG 218 wykazała, że dodanie bevacizumabu do paklitakselu i karboplatyny nie zwiększa pośrednich kosztów terapii, chociaż wiąże się ze wzrostem częstości powikłań, szczególnie jelitowych (perforacji jelit i przetok). Dla tego rodzaju leczenia koszty zależą przede wszystkim od ceny leku podstawowego, a leczenie powikłań nie wpływa znacząco na ostateczny koszt terapii⁽²¹⁾. Podobnie Richardson i wsp. wykazali wstępnie wzrost PFS po zastosowaniu bevacizumabu, jednak towarzyszył temu wzrost częstości powikłań jelitowych⁽²²⁾. W przypadku monoterapii bevacizumabem powikłania takie występują nawet w 11% przypadków. Podobny odsetek odnotowano w przypadku połączenia bevacizumabu z pochodnymi platyny i taksanami – wynosi on około 9%. Z kolei połączenie z erlotynibem prowadzi do wystąpienia takich powikłań nawet w 15% przypadków^(2,3,14,22,23). Analizując 160 przypadków zastosowania tego leku, wykazano, że

bevacizumab with other oncologic agents⁽¹²⁾. Indeed, pre-clinical studies have demonstrated that bevacizumab may slow down the development of ovarian cancer and that it enhances the effectiveness of cisplatin^(10,11). Moreover, the cytotoxicity of such protocols (combining bevacizumab with other cytostatics) is only slightly higher compared with the cytotoxicity of cytostatics alone. Adverse effects, however, have been reported, including arterial hypertension, proteinuria, thromboembolic events, and the development of fistulas and perforations within the digestive tract. This has justified clinical trials on the effectiveness of bevacizumab⁽¹²⁾. At present, bevacizumab is used in the treatment of disseminated colorectal, non-small cell lung, breast, and clear cell kidney cancers. Recently, monoclonal antibody has been recommended in the treatment of recurrent glioblastoma. Ovarian cancer is another malignant tumor for which the use of this agent has been recommended and registered since the end of 2011⁽¹²⁾. The results of phase II trials on the use of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer are summarized in table 1.

Phase II trials confirmed the usefulness of bevacizumab in the treatment of patients suffering from ovarian cancer, both as monotherapy and in combination with other drugs. The clinical response rate ranged from 16 to 24%^(3,13-15). Konner et al. have demonstrated that the addition of bevacizumab to paclitaxel and cisplatin administered intraperitoneally does not lead to improvement in progression-free (PFS) or overall survival (OS), although it does increase the toxicity of the therapy, in particular, the incidence of perforations within the digestive tract^(16,17). In spite of the proven clinical benefit of adding bevacizumab to the treatment of ovarian cancer, several reports published in 2011 have emphasized the need to bring phase III trials to a definitive end so that this agent can be considered standard therapy soon⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (table 2).

The initial assessment of the results of the GOG 218 trial indicates that the addition of bevacizumab to paclitaxel and carboplatin does not generate indirect costs that increase the final cost of the therapy, although it has been associated with a higher rate of complications, particularly within the digestive tract (bowel perforations and fistulas). This is because the costs associated with this type of therapy depend mainly on the price of the basic drug, while management of complications does not contribute significantly to the final cost of the therapy⁽²¹⁾. Moreover, Richardson et al. have demonstrated an initial improvement in PFS after the application of bevacizumab, but this was associated with an increased rate of intestinal complications⁽²²⁾. If bevacizumab is administered as monotherapy, such complications may occur in up to 11% of the cases. A similar rate of nearly 9% was noted when bevacizumab was combined with platinum derivatives and taxanes while a combination with erlotinib was associated with a 15% complication rate^(2,3,14,22,23). An analysis of 160 patients treated with this agent revealed that the development of lesions within the rectovaginal septum may

występowanie zmian w obrębie przegrody odbytniczo-pochwowej może korelować z częstością powikłań ze strony przewodu pokarmowego przy zastosowaniu bevacizumabu⁽²³⁾. Ponieważ powikłania te wiążą się z wysokim odsetkiem śmiertelności (nawet do 50% przypadków), należy ten fakt uwzględnić przed kwalifikacją do leczenia tym lekiem⁽²³⁾. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego obserwuje się aż w 7% przypadków standardowej chemioterapii w leczeniu wznowy raka jajnika. Z tego względu obserwowany wzrost odsetka powikłań po włączeniu bevacizumabu do terapii wznowy raka jajnika jest przez innych autorów kwestionowany⁽²⁴⁾. Lesnock i wsp. we wstępnej analizie wyników badania GOG 218 stwierdzili, że konsolidacja leczenia poprzez zastosowanie bevacizumabu obok paklitakselu generuje jednak większe koszty⁽²⁵⁾. Z drugiej strony nieznacznie poprawia PFS oraz wydaje się wydłużać OS (dane potwierdzające znamienne wydłużenie OS nie są jeszcze dostępne)⁽²⁵⁾. Omawiane rozbieżności i kontrowersje będzie można ostatecznie rozstrzygnąć po ostatecznej publikacji wyników badań III fazy.

Równoległe opublikowano wyniki obserwacji dotyczących zastosowania bevacizumabu i paklitakselu w leczeniu wznowy raka jajnika (tabela 3), których autorzy wnioskowali o wyraźnej klinicznej korzyści dla chorych po zastosowaniu tych dwóch leków.

Pod koniec 2011 roku Markman zwróciła uwagę, że ciągle jeszcze nie mamy danych z badań obserwacyjnych upoważniających nas do włączenia bevacizumabu do terapii wznowy raka jajnika^(19,20,26). Jest to o tyle istotne, że odpowiedź na terapię monoklonalnym przeciwciałem nie zależy tylko od ekspresji danego receptora, ale także od szeregu zmian molekularnych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalowania wzajemnie się uzupełniających. Na odpowiedź na leczenie bevacizumabem ma też wpływ rodzaj aberracji

correlate with the incidence of complications in the digestive system when bevacizumab is used⁽²³⁾. As these complications are associated with an elevated mortality rate (in up to 50% of the cases), this fact must be considered before qualifying a patient for this form of therapy⁽²³⁾. Complications within the gastrointestinal system are seen in about 7% of patients undergoing standard chemotherapy for recurrent ovarian cancer. Consequently, some authors are questioning reports of an increased complication rate following the addition of bevacizumab to the treatment protocol for recurrent ovarian cancer⁽²⁴⁾. In their preliminary analysis of the results of the GOG 218 trial, Lesnock et al. stated that the consolidation of treatment by the application of bevacizumab in addition to paclitaxel generates higher costs⁽²⁵⁾. Nevertheless, there is a slight improvement in PFS and an increase in OS (data demonstrating significantly increased OS is not available yet)⁽²⁵⁾. Such discrepancies and controversies can only be resolved after the final publication of the results of phase III trials.

In the accompanying publication of the results of the observations on the use of bevacizumab and paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer (table 3), the authors concluded that a clear clinical benefit accrued to these patients from the use of both drugs.

By the end 2011, Markman called attention to the fact that we are still lacking data from observational trials to justify the inclusion of bevacizumab to the treatment regime for recurrent ovarian cancer^(19,20,26). This is an essential issue, as the response to monoclonal antibody treatment does not depend solely on the expression of a particular receptor, but on a whole range of molecular alterations of interconnecting and mutually complementary intracellular signaling pathways. Response to bevacizumab therapy also depends on the type of genetic aberrations and epigenetic changes that induced the carcinogenesis. Schultheis et al.

Rodzaj badania <i>Type of study</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Grupa badana <i>Type of patients</i>	Poziom odpowiedzi klinicznej <i>Clinical response level</i>	Wpływ na długość PFS i OS <i>Impact on PFS and OS</i>	Autorzy <i>Authors</i>	Faza badania <i>Phase of study</i>
Cyklofosfamid doustnie i bevacizumab <i>Oral cyclophosphamide and bevacizumab</i>	70	Chore ze wznową raka jajnika i pierwotnego raka otrzewnej <i>Patients with recurrent ovarian cancer and primary peritoneal cancer</i>	PR (partial response) 24% PR (partial response) 24%	Mediana PFS 7,2 miesiąca (bez progresji przez 6 miesięcy pozostawało 56% chorych); mediana OS 16,9 miesiąca <i>Median PFS 7.2 months (56% of patients were progression-free for 6 months); median OS 16.9 months</i>	Garcia i wsp. (2008) ⁽¹⁴⁾ Garcia et al. (2008) ⁽¹⁴⁾	Faza II <i>Phase II</i>
Bewacizumab w monoterapii <i>Bevacizumab monotherapy</i>	44	Chore odporne na pochodne platyny <i>Platinum-resistant patients</i>	PR 15,9% PR 15.9%	Mediana PFS 4,4 miesiąca (bez progresji przez 6 miesięcy pozostawało 27,4% chorych) <i>Median PFS 4.4 months (27.4% of patients were progression-free for 6 months)</i>	Cannistra i wsp. (2007) ⁽³⁾ Cannistra et al. (2007) ⁽³⁾	Faza II <i>Phase II</i>
Bewacizumab w monoterapii <i>Bevacizumab monotherapy</i>	62	Chore ze wznową (terapia drugo- i trzeciorzędowa); wykluczono pierwotną platynoooporność <i>Patients with a recurrence (second- and third-line therapy); exclusion of primary platinum-resistance</i>	PR 17,7%, CR (complete response) 4% PR 17.7%, CR (complete response) 4%	Mediana PFS 4 miesiące (bez progresji przez 6 miesięcy pozostawało 38,7% chorych); mediana OS 16,9 miesiąca <i>Median PFS 4 months (38.7% of patients were progression-free for 6 months); median OS 16.9 months</i>	Burger i wsp. (2007) ⁽¹³⁾ Burger et al. (2007) ⁽¹³⁾	Faza II <i>Phase II</i>

Tabela 1. Badania II fazy nad zastosowaniem bevacizumabu w leczeniu raka jajnika
Table 1. Phase II trials on use of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer

genetycznych i zmian epigenetycznych, które warunkowały karcynogenezę. Schultheis i wsp. wykazali, że polimorfizm w *locus* 251T genu dla IL-8 może warunkować odpowiedź na bevacizumab i cyklofosfamid chorych na raka jajnika. Wydaje się, że polimorfizm w obrębie takich genów, jak gen dla CXCR2 (*locus* C+785T) i gen dla VEGF (*locus* C+936T), ma związek z długością PFS po leczeniu bevacizumabem i cyklofosfamidem⁽⁶⁾. Podsumowując w 2011 roku wyniki dotychczasowych badań nad znaczeniem leków antyangiogennych w leczeniu raka jajnika, Dizon zasugerował przydatność bevacizumabu w leczeniu II rzutu i wstrzymał się od jednoznacznej oceny terapii I rzutu – wątpliwości w tej materii pozostają nierozstrzygnięte⁽¹⁸⁾.

BEWACIZUMAB W RAKU SZYJKI

Obserwowano również aktywność bevacizumabu względem komórek raka szyjki macicy⁽²⁷⁾. Do badania włączono 46 pacjentek ze wznową raka szyjki macicy (około 80% chorych było radykalnie operowanych na początku terapii). U 5 chorych zaobserwowano PR (*partial response*).

have demonstrated that polymorphism at the 251T locus of the IL-8 gene may determine the clinical response to bevacizumab and cyclophosphamide in ovarian cancer patients. It appears that the polymorphism of such genes as CXCR2 (*locus* C+785T) and VEGF (*locus* C+936T) correlates with the length of time of PFS after bevacizumab and cyclophosphamide treatment⁽⁶⁾. In their 2011 analysis of the results of recent trials to investigate the role of antiangiogenic agents in the treatment of ovarian cancer, Dizon have suggested that bevacizumab could be useful in second-line treatment, but withheld any clear-cut opinions on first-line therapy. Doubts about this issue remain⁽¹⁸⁾.

BEWACIZUMAB IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

A study including 46 patients with recurrent cervical cancer (about 80% of whom underwent radical surgery at the start of therapy) reported a possible effect of bevacizumab on cervical cancer cells⁽²⁷⁾. In 5 of the cases, a partial response (PR) was observed. The median PFS for the patients was

Rodzaj badania <i>Type of study</i>	Grupa badana <i>Study population</i>	n	Wyniki wstępne <i>Preliminary results</i>	Badania III fazy <i>Phase III trials</i>
Paklitaxel, karboplatyna i bevacizumab (dwa ramiona badania bevacizumab jako leczenie podtrzymujące i uzupełniające) vs paklitaxel, karboplatyna i placebo <i>Paclitaxel, carboplatin and bevacizumab (two arms of the study: bevacizumab as maintenance and adjuvant treatment) vs. paclitaxel, carboplatin and placebo</i>	Terapia I rzutu w zaawansowanym raku jajnika <i>First-line therapy in advanced ovarian cancer</i>	1873	Mediana PFS 14,3 miesiąca (ramię bevacizumab w terapii podtrzymującej) vs 10,3 miesiąca (ramię placebo); ryzyko względne wznowy 0,7 przy zastosowaniu bevacizumabu <i>Median PFS 14.3 months (arm: bevacizumab as maintenance therapy) vs. 10.3 months (arm: placebo); relative risk of recurrence 0.7 with bevacizumab</i>	GOG 218
Paklitaxel, karboplatyna vs paklitaxel, karboplatyna i bevacizumab <i>Paclitaxel, carboplatin vs. paclitaxel, carboplatin and bevacizumab</i>	Terapia I rzutu w I-IIA stopniu zaawansowania z wysokim ryzykiem (typ histologiczny jasnokomórkowy i stopień złośliwości G3) oraz raki zaawansowane III i IV stopnia wg FIGO <i>First-line therapy in high-risk stages I-IIA (clear-cell histological type and malignancy grade G3) and advanced cases FIGO stage III and IV</i>	1528	Niejednoznaczne; ryzyko względne wznowy 0,8 przy zastosowaniu bevacizumabu <i>Ambiguous; relative risk of recurrence 0.8 with bevacizumab</i>	ICON 7
Karboplatyna, paklitaxel i bevacizumab vs karboplatyna i paklitaxel <i>Carboplatin, paclitaxel and bevacizumab vs. carboplatin and paclitaxel</i>	Terapia II rzutu (bez pierwotnej oporności na pochodne platyny) <i>Second-line therapy (without primary resistance to platinum derivatives)</i>	660	Bd. <i>No data</i>	GOG 213
Karboplatyna i gemcytabina vs karboplatyna, gemcytabina i bevacizumab <i>Carboplatin and gemcitabine vs. carboplatin, gemcitabine and bevacizumab</i>	Terapia II rzutu <i>Second-line therapy</i>	487	Wydłużenie PFS <i>Prolongation of PFS</i>	OCEANS
Paklitaxel, topotekan/liposomalna doksorubicyna vs paklitaxel, topotekan/liposomalna doksorubicyna/bevacizumab <i>Paclitaxel, topotecan/liposomal doxorubicin vs. paclitaxel, topotecan/liposomal doxorubicin/bevacizumab</i>	Terapia III rzutu, tylko raki platynoooporne (co najmniej 2 rzuty chemioterapii) <i>Third-line therapy, only platinum-resistant cancers (at least 2 courses of chemotherapy)</i>	332	Wstępnie wydłużenie PFS <i>Prolongation of PFS</i>	AURELIA

GOG – Gynecologic Oncology Group; **ICON** – International Collaborative Ovarian Neoplasm; **OCEANS** – Bevacizumab Ups PFS in Phase III OCEANS Ovarian Cancer Trial/Roche; **AURELIA** – Avastin – Bevacizumab Added to Chemotherapy in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer/Hoffmann-La Roche.

Tabela 2. Badania III fazy nad zastosowaniem bevacizumabu w leczeniu raka jajnika
Table 2. Phase III trials on use of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer

Rodzaj badania <i>Type of study</i>	Liczba chorych/ grupa badana <i>Number and type of patients</i>	Poziom odpowiedzi klinicznej <i>Clinical response level</i>	Długość okresu wolnego od wznowy i całkowitego przeżycia <i>Length of PFS and OS</i>	Wyniki <i>Results</i>	Autorzy <i>Authors</i>
Paklitaksel co 7 dni, bewacizumab co 14 dni <i>Paclitaxel QW, bevacizumab Q2W</i>	55 chorych ze wznową raka jajnika <i>55 patients with recurrent ovarian cancer</i>	CR 25%, PR 35%, stabilizacja choroby 26% <i>CR 25%, PR 35%, stable disease 26%</i>	Mediana przeżycia dla grupy (CR i PR) 14 miesięcy, dla pozostałych chorych 5 miesięcy <i>Median survival for CR and PR groups: 14 months; for all others 5 months</i>	Obserwacja <i>Observation</i>	Hurt i wsp. (2009) ⁽³⁰⁾ Hurt et al. (2009) ⁽³⁰⁾
Paklitaksel tygodniowo vs paklitaksel tygodniowo i bewacizumab (co 2 tygodnie) <i>Paclitaxel QW vs. paclitaxel QW with bevacizumab Q2W</i>	70 chorych ze wznową raka jajnika <i>70 patients with recurrent ovarian cancer</i>	CR 31%, PR 17% vs CR 34%, PR 29% <i>CR 31%, PR 17% vs. CR 34%, PR 29%</i>	Mediana PFS odpowiednio 6,2 i 13,2 miesiąca; mediana OS odpowiednio 9,1 i 20,6 miesiąca <i>Median PFS 6.2 and 13.2 months, respectively; median OS 9.1 and 20.6 months, respectively</i>	Wyraźny trend zwiększający PFS i OS po dołączeniu bewacizumabu <i>Visible trend towards improved PFS and OS after addition of bevacizumab</i>	O'Malley i wsp. (2011) ⁽²⁶⁾ O'Malley et al. (2011) ⁽²⁶⁾

Tabela 3. Badania nad zastosowaniem bewacizumabu i paklitakselu w leczeniu wznowy raka jajnika
Table 3. Studies on use of bevacizumab and paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer

Mediana dla PFS wynosiła 3,4 miesiąca, a dla OS – 7,29 miesiąca⁽²⁷⁾. Uzyskane wyniki wydają się zachęcające – wskazują na aktywność antyangiogenną i antyproliferacyjną bewacizumabu względem komórek raka szyjki macicy. Wciąż nie przeprowadzono jednak badań III fazy, by potwierdzić kliniczną skuteczność tego leku w tej grupie chorych.

WOLOCYKSYMAB

Wolocyksymab jest przeciwciałem o wysokim powinowactwie do ludzkiej integryny $\alpha 5\beta 1$. Integryny to grupa białek odpowiedzialnych za adhezję komórek w reakcji z ich ligandami, które stanowią komponenty przestrzeni międzykomórkowej. Rozwój raka jest zaburzeniem architektoniki tkanki, co manifestuje się w nieprawidłowościach przede wszystkim w adhezji komórek do podścieliska, zwiększeniem ich mobilności. Ponadto wysoką ekspresję integryn wykazano w obrębie komórek *endothelium* naczyń guza. Interakcja integryny $\alpha 5\beta 1$ z jej ligandem, jakim jest fibronektyna, odgrywa podstawową rolę w inicjacji neoangiogenezy. Wolocyksymab blokuje tę interakcję. Do badania II fazy włączono 16 chorych ze wznową raka jajnika, z pierwotną opornością na pochodne platyny. U wszystkich chorych zastosowano co najmniej 3 rodzaje chemioterapii. W przypadku monoterapii wolocyksymabem nie zaobserwowano klinicznej korzyści, niemniej wykazano dobrą tolerancję leku. Występujące powikłania były znacznie mniej nasilone niż w przypadku zastosowania bewacizumabu⁽⁵⁾.

PODSUMOWANIE

Monoklonalne przeciwciała otwierają „nową erę” w onkologii, potrzeba jednak wielu badań naukowych, aby móc w pełni wykorzystać możliwości tych leków w terapii przeciwnowotworowej. Badania te powinny pomóc zrozumieć przebieg zaburzeń molekularnych stanowiących podstawę karcynogenezy^(28,29). Poznanie większości z nich pozwoli na zaprojektowanie terapii bardziej złożonych (nie

3.4 months while the median OS was 7.29 months⁽²⁷⁾. The results are encouraging: they indicate antiangiogenic and antiproliferative activity by bevacizumab against cervical cancer cells, but phase III trials designed to confirm the clinical effectiveness of this agent in this patient population have yet to be performed.

VOLOCIXIMAB

Volociximab is an antibody with a high affinity for human integrin $\alpha 5\beta 1$. Integrins constitute a group of proteins that promote the adhesion of cells in response to their ligands and that are components of intercellular space. The development of cancer is essentially an alteration in the architecture of tissues and is primarily manifested by abnormalities in the adhesion of cells to the stroma and a consequent increase in cell mobility. Additionally, an increase in the expression of integrins has been demonstrated in the endothelial cells of tumor vessels. The binding of integrin $\alpha 5\beta 1$ with its ligand fibronectin plays a key role in the initiation of neoangiogenesis, and volociximab blocks this integration. A phase II trial for this antibody included 16 patients with recurrent ovarian cancer and primary resistance to platinum derivatives. All patients received at least 3 different types of chemotherapy. Volociximab in monotherapy did not provide any clinical benefit, but the treatment was well tolerated, and the complications that did occur were much less severe than those that arose in cases where bevacizumab was used⁽⁵⁾.

SUMMATION

Monoclonal antibodies have introduced a “new era” in oncology, but many more trials are still needed before we can ascertain the best way to use these drugs in antitumor therapy. Such studies should help to elucidate the mechanisms of the molecular alterations that are responsible for carcinogenesis^(28,29). An understanding of even the majority of these mechanisms should enable the design of more

tylko blokujących jeden receptor). Jednoczesne zablokowanie kilku szlaków sygnalowania prawdopodobnie umożliwi kontrolowanie procesu karcynogenezy na tyle, by móc znacznie wydłużyć okres wolny od wznowy i całkowite przeżycia chorych na nowotwory wywodzące się z narządów płciowych.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.): Immunologia. Wyd. 5, PWN, Warszawa 2010.
- Nadler L.M., Stashenko P., Hardy R. i wsp.: Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res.* 1980; 40: 3147-3154.
- Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T. i wsp.: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5180-5186.
- Eskander R.N., Randall L.M.: Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Biologics* 2011; 5: 1-5.
- Bell-McGuinn K.M., Matthews C.M., Ho S.N. i wsp.: A phase II, single-arm study of the anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibody volociximab as monotherapy in patients with platinum-resistant advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 121: 273-279.
- Schultheis A.M., Lurje G., Rhodes K.E. i wsp.: Polymorphisms and clinical outcome in recurrent ovarian cancer treated with cyclophosphamide and bevacizumab. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7554-7563.
- Pliarchopoulou K., Pectasides D.: Epithelial ovarian cancer: focus on targeted therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 79: 17-23.
- Gordon M.S., Margolin K., Talpaz M. i wsp.: Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 843-850.
- Margolin K., Gordon M.S., Holmgren E. i wsp.: Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 851-856.
- Mabuchi S., Kimura T.: Treatment of ovarian cancer by monoclonal antibodies. *Discov. Med.* 2010; 9: 197-203.
- Mabuchi S., Terai Y., Morishige K. i wsp.: Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an *in vivo* ovarian cancer model. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7781-7789.
- Randall L.M., Monk B.J.: Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117: 497-504.
- Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J. i wsp.: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5165-5171.
- Garcia A.A., Hirte H., Fleming G. i wsp.: Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 76-82.
- Penson R.T., Dizon D.S., Cannistra S.A. i wsp.: Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mulle-rian tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 154-159.
- Konner J., Schilder R.J., DeRosa F.A. i wsp.: 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.
- Konner J.A., Grabon D.M., Gerst S.R. i wsp.: Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus cisplatin and intravenous paclitaxel plus bevacizumab as adjuvant treatment of optimal stage II/III epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4662-4668.
- Dizon D.S.: Where do antiangiogenic agents belong in the treatment algorithm for ovarian cancer? *Am. J. Clin. Oncol.* 2011 [Epub ahead of print].
- Markman M.: Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pre-treated recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 171.
- Markman M.: Antiangiogenic drugs in ovarian cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 2269-2277.
- Cohn D.E., Kim K.H., Resnick K.E. i wsp.: At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1247-1251.
- Nimeiri H.S., Oza A.M., Morgan R.J. i wsp.; Chicago Phase II Consortium; PMH Phase II Consortium; California Phase II Consortium: Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110: 49-55.
- Richardson D.L., Backes F.J., Hurt J.D. i wsp.: Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab? *Gynecol. Oncol.* 2010; 118: 47-51.
- Sfakianos G.P., Numnum T.M., Halverson C.B. i wsp.: The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 424-426.
- Lesnock J.L., Farris C., Krivak T.C. i wsp.: Consolidation paclitaxel is more cost-effective than bevacizumab following upfront treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122: 473-478.
- O'Malley D.M., Richardson D.L., Rheaume P.S. i wsp.: Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 121: 269-272.
- Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A. i wsp.: 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.
- Basta P., Gałązka K., Stasienko E. i wsp.: Analiza immunoreaktywności antygenów B7H4 i HLA-G w ognisku wznowy raka jajnika i jego mikrośrodowisku. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 9-17.
- Wiśniewski M., Koper K., Łukaszewska E. i wsp.: Zmiany w populacji limfocytów Treg podczas chemioterapii u chorych na raka jajnika. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 139-146.
- Hurt J.D., Richardson D.L., Seamon L.G. i wsp.: Sustained progression-free survival with weekly paclitaxel and bevacizumab in recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115: 396-400.