

Zastosowanie monoklonalnych przeciwciał w ginekologii onkologicznej. Część II

Monoclonal antibodies in oncologic gynecology. Part II

Применение моноклональных антител в онкологической гинекологии. Часть II

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

Odkrycie Milsteina i Köhlera doprowadziło do powszechnego zastosowania monoklonalnych przeciwciał w różnych dziedzinach medycyny. Monoklonalne przeciwciała stanowią odrębną grupę leków – nie są to klasyczne cytostatyki czy też leki z rodzaju inhibitorów poszczególnych składowych wewnątrzkomórkowego sygnałowania. 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. Właściwość tę wykorzystano, projektując monoklonalne przeciwciała blokujące receptory z rodziny EGFR, ale także leki blokujące receptory ważne dla przekazywania sygnałów regulujących aktywność układu odpornościowego gospodarza. Kolejnym krokiem w coraz szerszym zastosowaniu monoklonalnych przeciwciał jest stworzenie leków hybrydowych. Podstawę takiej terapii stanowi substancja czynna, która wykazuje silne właściwości cytotoksyczne, a jej nośnikiem jest monoklonalne przeciwciało. Dokonałmy przeglądu aktualnego piśmiennictwa w zakresie zastosowania monoklonalnych przeciwciał w ginekologii onkologicznej. W drugiej części manuskryptu zostały omówione monoklonalne przeciwciała blokujące mechanizmy molekularne związane z regulacją odpowiedzi układu odpornościowego oraz szlakiem sygnałowania związanym z receptorem EGFR. Chodziło o uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy nadszedł już czas, w którym ginekologia onkologiczna, tak jak hematoolinkologia, nie może dalej funkcjonować bez monoklonalnych przeciwciał.

Słowa kluczowe: rak jajnika, monoklonalne przeciwciała, terapia celowana, EGFR, Treg

Summary

Milstein and Köhler's discovery of monoclonal antibodies has resulted in their widespread use in various fields of medicine. Monoclonal antibodies constitute a separate group of drugs that do not behave as either classic cytostatics or inhibitors of particular components of intracellular signaling pathways. Monoclonal antibodies are essentially highly specific biological agents able to block a particular receptor by showing a higher affinity for that receptor than its natural ligand. This property has been exploited in order to design monoclonal antibodies that block the receptors of the EGFR family and in order to develop drugs that block the receptors needed for the transmission of the signal controlling the activity of the host immune system. The next step in increasing the clinical use of monoclonal

antibodies is the creation of hybrid drugs. The base for this kind of drug is an active substance with strong cytotoxic properties for which the monoclonal antibody serves as a carrier. While in the first part of this paper we reviewed the current literature on the use of monoclonal antibodies in oncologic gynecology, in this second part, we discuss monoclonal antibodies that block the molecular mechanisms involved in the regulation of the response of the immune system and signal the pathway associated with the EGFR receptor. We ask whether the time has not arrived when oncologic gynecology, like hemato-oncology, can no longer function without monoclonal antibodies.

Key words: ovarian cancer, monoclonal antibodies, targeted therapy, EGFR, Treg

Содержание

Совместное открытие Милштейна и Кёлера привело в общему применению моноклональных антител в разных областях медицины. Моноклональные антитела составляют отдельную группу ЛС. Это не классические цитостатики либо лекарственные препараты из группы ингибиторов отдельных составных элементов внутриклеточного сигналирования. Моноклональные антитела это прежде всего биологический фактор с высокой специфичностью, который ввиду этого способен блокировать конкретный рецептор, проявляя более высокое сродство с данным рецептором, чем его натуральные лиганды. Этим свойством воспользовались, проектируя моноклональные антитела, блокирующие рецепторы из семейства EGFR (РЭФР – эпидермального фактора роста), но также и лекарственные препараты, блокирующие рецепторы важные для передачи сигналов, регулирующих активность иммунологической системы хозяина. Очередной шаг во все расширяющемся применении моноклональных антител это создание гибридных лекарственных средств. Основанием для такой терапии является действующее вещество, которое показывает сильные цитотоксические свойства, носителем которого является моноклональное антитело. Нами произведен обзор актуальной научной литературы, касающейся применения моноклональных антител в онкологической гинекологии. Во второй части статьи описаны моноклональные антитела, блокирующие молекулярные механизмы, связанные с регулированием ответа иммунологической системы и сигнальным путем, связанным с рецептором EGFR/РЭФР. Целью было получение ответа 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 терапия, EGFR/РЭФР, Treg (регуляторные Т-лимфоциты)

WSTĘP

Układ odpornościowy tworzy monoklonalne przeciwciała, by specyficzność wiązania antygeny była najdoskonalsza. Od opanowania techniki produkowania monoklonalnych przeciwciał do ich powszechnego wykorzystywania w praktyce klinicznej minęło 30 lat⁽¹⁾. Do podstawowych przeszkód w powszechnym zastosowaniu monoklonalnych przeciwciał w onkologii nadal należy nieznaną antygeny specyficzności dla danego raka. Wyraźnie ogranicza to wyniki terapii, w których monoklonalne przeciwciała blokuje dany antygen/receptor. Uzyskiwane są niesatysfakcjonujące wyniki, mimo iż w badaniach, blokując dany antygen, uruchamia się odpowiedź układu odpornościowego. Proces ten można zarejestrować zarówno miejscowo, jak i na obwodzie. Widoczne są też cechy pobudzenia układu odpornościowego gospodarza, jednak takie terapie w ograniczonym zakresie wpływają na wydłużenie okresu wolnego od wznowy (*progression-free survival*, PFS) i całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS). Układ odpornościowy rozpoznaje antygeny nowotworowe. Już w 1893 roku William Coley zauważył, że infekcja bakteryjna sprzyja leczeniu nowotworów złośliwych, co należy interpretować jako istnienie związku

INTRODUCTION

The immune system produces monoclonal antibodies in order to ensure that the binding of the antigen is as specific as possible. Approximately 30 years have intervened between the mastering of the technique of producing monoclonal antibodies and their widespread use in clinical practice⁽¹⁾. The general use of monoclonal antibodies in oncology is hindered by our lack of knowledge about the antigens specific to a particular type of tumor. In the absence of this knowledge and its application, the effects of those therapies that rely on the blockade of specific antigens-receptors by monoclonal antibodies are clearly compromised. The immune response can be stimulated by blocking a particular antigen (the process has been documented both locally and peripherally), but the results have been less than satisfactory. While symptoms of host immune system stimulation are noticeable, such therapies have only a limited effect on the length of the period of progression-free (PFS) and overall survival (OS). We have known that the host immune system is able to detect tumor antigens. Already in 1893, William Coley noted that a bacterial infection may promote the treatment of malignant tumors, and he interpreted this as indicating a connection

między pobudzeniem odpowiedzi swoistej i nieswoistej a aktywacją lub nasileniem odpowiedzi przeciwnowotworowej^(2,3). Od tego czasu dostarczono licznych dowodów na istnienie takich zależności. Początkowo definiowano dwa rodzaje antygenów pochodzących z komórek nowotworowych: TSA (*tumor-specific antigens*) i TAA (*tumor-associated antigens*)^(4,5). Obecnie opisanych jest ponad 1000 antygenów spełniających kryteria tych definicji. Z racji różnorodności stopnia specyficzności tych antygenów dla ich opisu wykorzystuje się obecnie różnice dotyczące budowy i miejsca ekspresji. Wyróżniamy antygeny związane z następującymi procesami: różnicowaniem (np. gp-100), nadmierną amplifikacją (np. HER2), mutacją w genomie (np. TP53) oraz antygeny glikolipidowe (np. MUC1), płodowe (np. AFP) i wirusowe (np. HPV)⁽⁴⁾. Zaproponowano także zastosowanie detekcji poziomu autoprzeciwciał anti-TAA do diagnostyki raka jajnika⁽⁵⁾. Niemniej jednak wiele antygenów, które początkowo uważano za specyficzne dla guza, w końcu i tak identyfikowano w obrębie komórek somatycznych. Dlatego duże zainteresowanie naukowców u progu XXI wieku budzi nie tylko możliwość rozpoznania antygenów nowotworowych przez układ odpornościowy gospodarza i próba wykorzystania tego procesu w diagnostyce raka, ale także wykorzystanie możliwości zablokowania danego antygeny w terapii przeciwnowotworowej. Taką terapię stanowią monoklonaalne przeciwciała. Ich zastosowanie przyniosło wiele praktycznych korzyści w hematologii. Nawet jeżeli rozwiązany zostanie problem specyficzności antygenów nowotworowych, to wzbudzenie aktywności układu odpornościowego na takim poziomie, aby była ona zauważalna klinicznie (np. zmniejszanie guza), będzie niezwykle trudne w drodze aktywacji tylko mechanizmów związanych z ADCC. Aktywacja odpowiedzi układu odpornościowego to proces wieloetapowy, a ponieważ układ odpornościowy stale styka się z nowymi antygenami, wraz z jego aktywacją uruchamiane są mechanizmy ograniczające odpowiedź układu odpornościowego. Rozwój choroby nowotworowej to szczególnie przykład zaburzenia mechanizmów równowagi aktywacji i zahamowania układu odpornościowego^(6,7) – to przykład nadmiernie wyrażonej tolerancji, określonej mianem selektywnej supresji. W takim świetle zastosowanie pojedynczego monoklonałnego przeciwciała wydaje się doprowadzać do wydłużenia okresu wolnego od wznowy czy też całkowitego przeżycia w ograniczonym zakresie.

Oceniając skuteczność monoklonałnych przeciwciał, zaobserwowano wyraźne cechy wzrostu odpowiedzi ze strony układu odpornościowego, przy czym leki te stosowano jednocześnie z chemioterapią, a nie dopiero po jej zakończeniu. Trudność wprowadzenia większości nowych schematów leczenia wiąże się z koniecznością włączania ich dopiero przy niepowodzeniu leczenia standardowego. W przypadku terapii, której podstawę stanowią monoklonaalne przeciwciała, problem jest szczególnie wyraźny, gdyż do pełnego efektu działania niezbędna jest współpraca, czy też aktywacja, systemu immunologicznego chorego.

between the stimulation of the specific and non-specific immune response and the activation or level of the antitumor response^(2,3). Since that time, a sizeable body of evidence has been gathered on the existence of such a correlation. Initially, two types of antigens originating in tumor cells were identified: tumor-specific antigens (TSA) and tumor-associated antigens (TAA)^(4,5). To date, over 1000 antigens fulfilling the criteria of these definitions have been identified. Because of the varying degree of specificity of these antigens, their description is based on the differences in both the structure and locus of expression. Antigens associated with the following processes have been distinguished: differentiation (e.g., gp-100), excessive amplification (e.g., HER2), genomic mutation (e.g., TP53) and glycolipid antigens (e.g., MUC1), fetal antigens (AFP), and viral antigens (e.g., HPV)⁽⁴⁾. It has been suggested that the ability to detect the level of auto-antibodies anti-TAA in patients could be helpful in diagnosing ovarian cancer⁽⁵⁾. Nevertheless, many antigens initially considered tumor-specific have subsequently been identified in somatic cells. Therefore, at the start of the 21st century, the interest of investigators has focused not only on the possible recognition of the tumor antigen by the host immune system along with attempts to use this process in oncologic diagnosis, but also on the use of the blockade of a particular receptor in the scope of antitumor therapy. This possibility has been created by the introduction of monoclonal antibodies into cancer therapy. Indeed, their introduction has brought about many practical benefits in hemato-oncology. Even when the issue of the specificity of tumor antigens has been solved, it will still be extremely difficult to stimulate the activity of the immune system to a clinically observable level (as evidenced by the reduction in tumor size) by merely activating ADCC-associated mechanisms. The activation of the immune response is a multi-stage process, and as the immune system is continuously exposed to new antigens, its activation sets in motion mechanisms that limit this response. The development of a neoplastic disease is a special example of the derangement of those mechanisms ensuring a balance between the activation and inhibition of the immune system^(6,7). This constitutes an example of excessive tolerance, also known as selective suppression. In this situation, the use of a single monoclonal antigen appears to have a limited impact on recurrence-free or overall survival.

In assessing the effectiveness of monoclonal antibodies, a significant enhancement of the immune response has been observed, but only when these agents have been administered synchronously with chemotherapy and not after therapy has been completed. Difficulties in introducing most new treatment protocols arise because the need to do this is recognized only after the failure of standard therapy. This problem is particularly important in the case of monoclonal antibody-based treatment because the cooperation or activation of the host immune system is indispensable for achieving the full therapeutic effect. After full-scale

Wydolność tego układu po pełnej chemioterapii (np. tak-
sany i pochodne platyny) jest ograniczona⁽⁸⁾. Kolejnym
krokiem w coraz szerszym zastosowaniu monoklonalnych
przeciwciał będzie stworzenie leków hybrydowych. Podsta-
wą takiej terapii jest substancja czynna, która wykazuje sil-
ne właściwości cytotoksyczne, a jej nośnikiem jest mono-
klonalne przeciwciało. Należy do nich ONTAK (*denileukin*
diftitox) czy też trastuzumab-DM1 (monoklonalne prze-
ciwciało anti-HER2, którego drugą składową stanowi cy-
tostatyk)⁽⁹⁻¹¹⁾. Alternatywną ścieżką rozwoju terapii mono-
klonalnymi przeciwciałami jest wykorzystanie przeciwciał
antyidiotypowych. Abagovomab to mysie antyidiotypowe
przeciwciało, którego prawdziwym antygenem jest mimikra
antygeny CA-125⁽¹²⁾. Kolejna koncepcja zakłada sprzęże-
nie przeciwciała z substancją radioaktywną, np. HMFG1,
mysie monoklonalne przeciwciało przeciw MUC1 sprzę-
żone z Ir90. Wstępne badania wykazały, że dootrzewno-
we zastosowanie wydłuża przeżycie⁽⁴⁾. Niestety, te wstępne
wyniki nie potwierdziły się w dalszych badaniach.

U progu XXI wieku technika produkcji monoklonalnych
przeciwciał jest wysoce zaawansowana – nie są to już tylko
mysie przeciwciała blokujące dany receptor, ale rekombi-
nowane ludzkie monoklonalne przeciwciała, często leki hy-
brydowe (sprężone z inną aktywną substancją przeciwno-
wotworową). Ponieważ istnieje możliwość projektowania
monoklonalnych przeciwciał przeciw konkretnym recepto-
rom, możliwe staje się realizowanie w praktyce zasad terapii
skrojonej na miarę, ostatnio określanej mianem *medycyny*
spersonalizowanej⁽¹³⁾. Z punktu widzenia praktyki gineko-
logiczno-onkologicznej sama technika uzyskiwania mono-
klonalnych przeciwciał nie jest najważniejsza, o wiele istot-
niejsze pozostaje pytanie, jak wykorzystać tę nadal nową
generację leków z korzyścią dla chorych na nowotwory wy-
wodzące się z narządów płciowych oraz co jeszcze należy
zrobić, by za pomocą omawianej grupy leków bezpiecznie
wydłużyć PFS i OS chorych na nowotwory wywodzące
się z narządów płciowych. Dziś trudno sobie wyobrazić
skuteczne leczenie małopłytkowości na tle autoimmunolo-
gicznym czy też RZS bez monoklonalnych przeciwciał
bądź leczenie chłoniaków B-komórkowych (CD20+). Czy
nadszedł już czas, że również ginekologia onkologiczna
nie może dalej funkcjonować bez monoklonalnych prze-
ciwciał?

ANTY-EGFR/HER

Rodzina receptorów EGFR składa się z następujących
receptorów: EGFR (1), cERB-2/HER2, EGFR3/HER3,
EGFR4/HER4. Aż 70% przypadków raka jajnika charak-
teryzuje się nadekspresją tego receptora. Chociaż EGFR
jest istotny dla patogenezy raka jajnika, to wyniki zasto-
sowania inhibitorów receptorów z rodziny EGFR w lecze-
niu tego nowotworu przyniosły tylko ograniczone korzy-
ści⁽¹⁴⁾. Pobudzenie tych receptorów wiąże się z aktywacją
szlaku wewnątrzkomórkowego sygnałowania, w skład któ-
rego wchodzić takie czynniki, jak Ras/Raf/MEK/MAPK

chemotherapy (including, for example, taxanes and plati-
num derivatives) the efficiency of the immune system is nec-
essarily compromised⁽⁸⁾. The next step in increasing the use
of monoclonal antibodies is the creation of hybrid drugs.
The base for these drugs is an active substance with high
cytostatic properties carried by (attached to) a monoclo-
nal antibody. One such agent is ONTAK (denileukin difti-
tox) or trastuzumab-DM1 (anti-HER2 monoclonal anti-
body bound with a cytostatic)⁽⁹⁻¹¹⁾. An alternative path for
the development of monoclonal antibody therapy is the
introduction of anti-idiotypic antibodies. Abagovomab is
a murine anti-idiotypic antibody whose true antigen tar-
get is a mimicry form of antigen CA-125⁽¹²⁾. Another idea
is to link an antibody with radioactive substance, for exam-
ple, HMFG1, murine monoclonal antibody against MUC1
bound with Ir90. Preliminary results have show that intra-
peritoneal application of this combination may increase
the length of the patient's survival period⁽⁴⁾. Unfortunat-
ely, these initial results have not been confirmed by sub-
sequent studies. At the threshold of the 21st century, the
technique of monoclonal antibody production is quite ad-
vanced – no longer do we have simply murine antibod-
ies able to block a particular receptor, but mostly recom-
binant human monoclonal antibodies, often hybrid drugs
(bound with another active antitumor agent). At present,
our ability to design monoclonal antibodies against a par-
ticular receptor has enabled the practical realization of the
principles of the so-called *tailored therapy* or *individualized*
medicine⁽¹³⁾. On the grounds of oncologic-gynecologic clin-
ical practice, the mere technique of obtaining monoclo-
nal antibodies is not the most important issue; much more
crucial is the issue of how to use this still new generation
of drugs for the maximum benefit of patients affected with
genital malignancies as well as the related issue of what re-
mains to be done to safely increase the length of the period
of PFS and OS of these patients. Currently, we can hardly
imagine the effective treatment of autoimmune thrombo-
cytopenia or rheumatoid arthritis without monoclonal an-
tibodies or the treatment of B-cell lymphomas (CD20+).
Has the time arrived, then, when oncologic gynecology can
no longer function without monoclonal antibodies?

ANTI-EGFR/HER

The EGFR receptor family is composed of the following
receptors: EGFR (1), cERB-B/HER2, EGFR3/HER3, and
EGFR4/HER4. Up to 70% of ovarian cancer patients pres-
ent overexpression of this receptor. While EGFR is essen-
tial in the pathogenesis of ovarian cancer, use of the inhib-
itors of the receptors of the EGFR family was of limited
benefit⁽¹⁴⁾. Stimulation of these receptors correlates with
the activation of the intracellular signaling pathway com-
posed of such factors as Ras/Raf/MEK/MAPK (mito-
gen-activated protein kinase)/PI3K (phosphatidylinos-
itol-3-kinase)-PTEN-AKT/mTOR. As the Ras factor is
an important component of this pathway prior to the

(mitogen-activated protein kinase)/PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)-PTEN-AKT/mTOR. Ponieważ czynnik Ras jest istotnym elementem tego szlaku, przed włączeniem monoklonalnego przeciwciała blokującego EGFR (cetuksymabu czy panitumumabu) zaleca się sprawdzanie mutacji genu *KRAS*. W ginekologii onkologicznej badano skuteczność następujących monoklonalnych przeciwciał z tej grupy: cetuksymabu, trastuzumabu (ludzkie przeciwciała anty-ErbB2/HER2) i pertuzumabu (ludzkiego rekombinowanego przeciwciała anty-HER2, które hamuje także heterodimeryzację receptora HER2 z innymi z rodziny HER, np. HER3). Pertuzumab w przeciwieństwie do trastuzumabu nie wymaga do działania biologicznego nadekspresji receptora HER2⁽¹⁵⁾. Makhija i wsp. sprawdzili skuteczność pertuzumabu w leczeniu raka jajnika, włączając do badania 130 chorych. W badaniu przewidziano dwa ramiona, do obu włączono chore z rakiem jajnika opornym na pochodne platyny, leczone gemcytabiną (badano pertuzumab vs placebo). Znacznie większą kliniczną korzyść z włączenia pertuzumabu zaobserwowano u chorych ze zmniejszoną ekspresją mRNA dla HER3. Mediana PFS wynosiła 2,9 miesiąca dla pertuzumabu i gemcytabiny w porównaniu tylko z gemcytabiną (mediana 2,6). Trend wzrostowy nie był jednak znamienny statystycznie. OS było porównywalne w obu ramionach badania. Za ten dodatni trend dla PFS wydaje się odpowiadać pertuzumab, mechanizm molekularny tłumaczący taki trend to przede wszystkim zablokowanie powstawania kompleksów HER2/HER3 w procesie dimeryzacji⁽¹⁵⁾. Zastosowanie trastuzumabu nie jest tak korzystne w raku jajnika jak w raku piersi, gdyż tylko 11% chorych z rakiem jajnika wykazuje nadekspresję HER2^(9,10). W badaniu II fazy, którym objęto chore ze wznową raka jajnika (z nadekspresją HER2) stosujące trastuzumab, tylko u 7% chorych zaobserwowano kliniczną odpowiedź. W jednym przypadku wykazano CR (*complete response*), w dwóch przypadkach odnotowano PR (*partial response*)⁽¹⁶⁾. Mimo że nawet 21% raków *endometrium* może być HER2-dodatnich, trastuzumab zastosowany w monoterapii raka *endometrium* nie poprawia wyników leczenia (nie wpływa zarówno na PFS, jak i na OS)⁽¹⁷⁾. Brak odpowiedzi na leczenie trastuzumabem u chorych na raka *endometrium* może być związany z towarzyszącymi mutacjami w obrębie genów, których produkty stanowią składowe wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowania związanego z receptorem z rodziny HER, np. genu *PTEN*, tak jak to odbywa się w przypadku mutacji *KRAS* u chorych na raka jelita grubego i braku odpowiedzi na leczenie cetuksymabem⁽¹⁸⁾. Interesujący głos w dyskusji nad możliwościami zastosowania monoklonalnych przeciwciał blokujących receptory HER przyniosło doniesienie na temat leczenia choroby Pageta w obrębie sromu. W tych przypadkach bardzo często, nawet w 30%, obserwuje się nawrót po kilku latach od leczenia chirurgicznego. Nawroty występują nawet u chorych, u których zmianę pierwotną wycięto wraz z szerokim marginesem i wykluczony został towarzyszący rak gruczołowy. Karam i wsp. opisali przypadek

application of EGFR-blocking monoclonal antibody (cetuximab or panitumumab), the mutation of the *KRAS* gene should be checked. The effectiveness of the following monoclonal antibodies of this family in oncologic gynecology has been studied: cetuximab, trastuzumab (human anti-ErbB2/HER2 antibody) and pertuzumab (human recombinant anti-HER2 antibody, also inhibiting heterodimerization of HER2 receptor with others of the HER family, for example, HER3). Unlike trastuzumab, pertuzumab does not require the overexpression of HER2 for its biological activity⁽¹⁵⁾. Makhija et al. have studied the effectiveness of pertuzumab in the treatment of ovarian cancer, recruiting 130 patients for this purpose. The study foresaw two arms, both including patients with platinum-resistant ovarian cancer who had been previously treated with gemcitabine (pertuzumab vs. placebo was studied). A significant clinical benefit of pertuzumab was noticed in those patients who exhibited reduced expression of mRNA for HER3. The median length of the period of PFS was 2.9 months for the patients treated with pertuzumab and gemcitabine compared with 2.6 months for those patients who were treated with gemcitabine alone. This growing trend was not statistically significant, however. The length of the period of OS was similar in both arms. This favorable trend in PFS was most likely due to pertuzumab as the molecular mechanism that lies behind it relies mainly on the inhibition of the generation of HER2/HER3 complexes in the dimerization process⁽¹⁵⁾. Use of trastuzumab is not as effective in cases of ovarian cancer as it is in cases of breast cancer, as only 11% of patients affected by the former show HER2 overexpression^(9,10). In a phase II trial including patients with recurrent ovarian cancer and HER2 overexpression treated with trastuzumab, clinical response was documented in only 7% of the patients; complete response (CR) was noted in one case and partial response (PR) in two⁽¹⁶⁾. While up to 21% of endometrial cancers may be HER2-positive, trastuzumab used in monotherapy to treat this entity does not improve treatment outcomes; it has no effect on the length of the period of either PFS or OS⁽¹⁷⁾. The lack of clinical response to trastuzumab treatment in patients with endometrial cancer may be explained by associated mutations in the genes encoding the components of the intracellular signaling pathway dependent on the receptor of the HER family (for example, *PTEN* gene) as in the case of the *KRAS* mutation in patients with colorectal cancer and the lack of response to cetuximab treatment⁽¹⁸⁾. An interesting addition to the discussion on the possible uses of monoclonal antibodies blocking HER receptors originated from a report on the treatment of Paget disease in the vulva. In such cases, it is not unusual (in up to 30% of the patients) to find a recurrence of the disease several years after surgical treatment. Recurrences were seen even in cases where the primary lesion had been excised with a broad margin and coexisting adenocarcinoma had been ruled out. Karam et al. described a patient with Paget disease who because of recurrences had to be treated

choroby Pageta, w którym z powodu licznych nawrotów ośmiokrotnie zastosowano leczenie chirurgiczne. Dopiero gdy w badaniu immunohistochemicznym potwierdzono nadekspresję HER, w leczeniu uzupełniającym zastosowano trastuzumab. Doprowadziło to do stabilizacji, zmniejszenia guza wraz ze zmniejszeniem rumienia otaczającego zmianę⁽¹⁹⁾. Oczywiście ten pojedynczy przypadek nie decyduje o możliwości leczenia raka sromu za pomocą monoklonalnych przeciwciał, ale wskazuje jasno, że nie do końca potrafimy określić kryteria włączenia tego rodzaju leków. Wydaje się, że monoklonalne przeciwciała blokujące receptory z rodziny HER mają kliniczny potencjał, który nie został jeszcze w pełni wykorzystany, tak jak obserwuje się to w przypadku cetuksymabu. Do badania Schildera i wsp. włączono 21 chorych na raka jajnika ze wznową lub opornością na pochodne platyny, u wszystkich potwierdzono nadekspresję EGFR. PR stwierdzono u 43% chorych. W 6. miesiącu terapii 18,8% chorych wykazywało PFS. Mediana dla PFS wynosiła 1,8 miesiąca. Nie zaobserwowano klinicznej korzyści u chorych, u których stosowano sam cetuksymab⁽²⁰⁾.

Podobnie było w leczeniu I rzutu raka jajnika, gdy cetuksymab w badaniu II fazy dołączono do karboplatyny i paklitakselu i wykazano, że okres wolny od wznowy jest porównywalny do przypadków, w których zastosowano tylko paklitaksel i karboplatinę (PFS 14,4 vs 16 miesięcy). Również toksyczność terapii nie zwiększała się znacząco⁽²¹⁾. Ostatnio w warunkach *in vitro* wykazano, że o aktywności cetuksymabu względem komórek raka jajnika może decydować stan receptorów endosomalnych, takich jak hVps37A (*hepatocellular carcinoma related protein 1*, HCRP1), które są odpowiedzialne za internalizację receptorów dla czynników wzrostu (czynnik inicjujący wycofywanie receptorów dla czynników wzrostu z błony komórkowej do wewnątrzkomórkowych endosomów)⁽²²⁾. Po raz kolejny przedstawiony zostaje dowód, że do kwalifikacji do terapii tak specyficznej jak terapia za pomocą monoklonalnych przeciwciał konieczna jest głębsza diagnostyka molekularna. Z drugiej strony stwierdzono, że zastosowanie monoklonalnych przeciwciał blokujących receptory z rodziny HER (takich jak cetuksymab i pertuzumab) zwiększa wrażliwość komórek raka na taksany⁽²³⁾. Te dwa fakty wskazują na kierunek dalszych badań, których przeprowadzenie może doprowadzić do określenia właściwych kryteriów włączenia oraz zbudowania właściwego schematu dawkowania i składu terapii adiuwantowej w raku jajnika.

Monoklonalne przeciwciała z tej grupy wykorzystuje się także w terapii raka szyjki macicy. Do badania Farleya i wsp. włączono 76 chorych ze wznową raka szyjki po wcześniejszym leczeniu radykalnym z uzupełniającą chemioterapią. Odpowiedź po zastosowaniu cetuksymabu i cisplatyny zaobserwowano u 11% chorych. Dołączenie do terapii cetuksymabu nie przyniosło korzyści⁽²⁴⁾, jednak badanie wykazało, że lek jest dobrze tolerowany. Interesujący był fakt, że chore z wyższą ekspresją EGFR miały zmniejszone PFS (wynik w pewnym sensie nieoczekiwany, gdyż

surgically 8 times. Only after immunohistochemical study confirmed HER overexpression, was trastuzumab implemented as an adjuvant treatment. This led to the stabilization of the disease and to the reduction of the size of the tumor as well as the reduction of the erythema surrounding the lesion⁽¹⁹⁾. Needless to say, while this single case will not be enough to persuade every physician to treat vulvar cancer with monoclonal antibodies, it does demonstrate that the criteria for the use of this type of drug have not been clearly determined. Monoclonal antibodies blocking receptors of the HER family appear to have a definite clinical potential which to date has not been fully exploited, as is the case for cetuximab. The study by Schilder et al., including 21 patients with recurrent or platinum-resistant ovarian cancer, showed EGFR overexpression in all of the cases. PR was observed in 43% of the patients, and by the sixth month of the therapy, 18.8% of the patients were progression-free. The median length of the period of PFS was 1.8 months. By contrast, no clinical benefit was demonstrated in the patients who received cetuximab alone⁽²⁰⁾.

Similar to first-line treatment for ovarian cancer, where in a phase II trial cetuximab was combined with carboplatin and paclitaxel, the length of the recurrence-free period here was comparable to that of the cases treated with paclitaxel and carboplatin (PFS 14.4 vs. 16 months). Moreover, the toxicity of the therapy did not increase significantly⁽²¹⁾. Recently, it has been shown in an *in vitro* setting that the activity of cetuximab against ovarian cancer cells may depend on the status of the endosomal receptors, e.g., hVps37A (hepatocellular carcinoma related protein 1, HCRP1), which are responsible for the internalization of the receptors for growth factors (factor initiating the retraction of receptors for growth factors from the cell membrane to intracellular endosomes)⁽²²⁾. While on the one hand, this once again confirms the notion that the qualification for such a specific therapy as monoclonal antibodies requires an in-depth molecular diagnosis, on the other hand, the use of monoclonal antibodies blocking receptors of the HER family (for example, cetuximab and pertuzumab) enhances the susceptibility of tumor cells to taxanes⁽²³⁾. These two facts indicate the direction of further research, which in turn could lead to the determination of the appropriate criteria of inclusion and the development of an effective dosing protocol and composition of adjuvant therapy for patients with ovarian cancer.

The monoclonal antibodies of this group are also used in the treatment of cervical cancer. A study by Farley et al. included 76 patients with recurrent cervical cancer who had previously undergone radical treatment with adjuvant chemotherapy. Upon application of cetuximab and cisplatin, clinical response was documented in 11% of the patients. The addition of cetuximab did not result in any benefit⁽²⁴⁾, but the study did show that the drug was well tolerated. It is noteworthy that the patients showing greater expression of EGFR had a PFS period of shorter duration (a result somewhat unexpected, as it would appear that the greater

wydawałoby się, że im wyższa ekspresja EGFR stwierdzana badaniem immunohistochemicznym, tym lepsza odpowiedź – podobną zależność zaobserwowano w raku jelita grubego leczonego cetuksymabem). Drugi wniosek dotyczył wirusa HPV, mianowicie wyjątkowo dobrą odpowiedź na cetuksymab odnotowano u chorych ze zmniejszoną ekspresją EGFR, ale potwierdzoną infekcją HPV. Ponieważ tylko 3% chorych na raka szyjki ma mutację w genie *KRAS*, wydaje się interesujące, że transkrypty genu *E5* wirusa przez wpływ na poziom odpowiedzi z receptora EGFR określają odpowiedź na cetuksymab (fosforylacja Akt u ERK1/2). Po raz kolejny wynik badania klinicznego zależy od rodzaju aberracji genetycznych i zmian epigenetycznych, które warunkowały karcynogenezę. Wskazuje to jasno, że aby uzyskać pożądaną efekt terapii bazującej na aktywności monoclonalnych przeciwciał, powinniśmy więcej wiedzieć o rodzaju zaburzeń, które doprowadziły do powstania nowotworu. Zdecydowana większość monoclonalnych przeciwciał wykorzystywanych w onkologii to IgG. Jednak postęp w „allergoonkologii” sprawił, że możliwe jest uzyskiwanie przeciwciał z grupy IgE. Takie przeciwciała dzięki możliwości interakcji z receptorami FcεRI lub FcεRs uruchamia szereg reakcji ze strony układu odpornościowego, włączając degranulację komórek efektorowych i pobudzenie komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cells*, APC). Ostatnio zaobserwowano w modelach *in vitro*, że ludzkie IgE anti-HER2 wykazuje znaczną aktywność przeciwko komórkom raka jajnika⁽²⁵⁾.

Matuzumab to humanizowane monoclonalne przeciwciało anti-EGFR. Wykazuje ono większą czułość w wiązaniu tego receptora niż jego naturalne ligandy, takie jak EGF, TGF-β (*transforming growth factor*). Matuzumab dzięki budowie fragmentu Fc tej immunoglobuliny (IgG1) ma szczególnie silną aktywność we wzbudzaniu reakcji układu odpornościowego typu ADCC, co może zwiększać biologiczną aktywność tego leku w terapii przeciwnowotworowej. Seiden i wsp. do badania II fazy włączyli 37 chorych ze wznową raka jajnika z pierwotną opornością na pochodne platyny. Większość chorych otrzymywała wcześniej co najmniej 4 rodzaje chemioterapii. Nie stwierdzono klinicznej korzyści z zastosowania tego monoclonalnego przeciwciała w monoterapii. Tylko u 7 chorych zaobserwowano stabilizację choroby. W 2 przypadkach stabilizacja trwała co najmniej 6 miesięcy. Pacjentki dobrze tolerowały lek – odnotowano mniej objawów ubocznych niż w przypadku terapii cetuksymabem, co pozwala wykorzystać go w kolejnych badaniach u chorych na raka jajnika w monoterapii lub w leczeniu uzupełniającym do innych rodzajów chemioterapii u chorych z mniej zaawansowanym rakiem jajnika⁽²⁶⁾.

Przeprowadzono także badania II fazy nad zastosowaniem bewacizumabu i blokerów wewnątrzkomórkowego szlaku sygnalowania pochodzącego z receptorów z rodziny EGFR, np. erlotynibu, w leczeniu chorych na raka jajnika opornych na pochodne platyny. Uzyskany wynik był podobny do zastosowania bewacizumabu w monoterapii.

the EGFR expression shown by immunohistochemical studies, the better the clinical response, and a similar correlation was noticed in cases of cetuximab-treated large-bowel cancer). The second conclusion concerned the HPV virus; an exceptionally favorable response to cetuximab was obtained in patients with low EGFR expression but with confirmed HPV infection. As only 3% of cervical cancer patients present the *KRAS* gene mutation, transcripts of the viral *E5* gene obtained by altering the response level of the EGFR receptor may define the clinical response to cetuximab (by Akt phosphorylation in ERK1/2). Once again, the result of a clinical trial depends on the type of genetic aberrations and epigenetic alterations that led to the carcinogenesis. This clearly indicates that in order to achieve a desirable effect with monoclonal antibody-based therapy, we need to better understand the type of disorders leading to the development of tumors. By far, the majority of the monoclonal antibodies used in clinical oncology are IgG. Progress in “allergo-oncology” has enabled antibodies of the IgE family to be obtained. Because of their ability to interact with receptors FcεRI or FcεRs, these antibodies may trigger several reactions on the part of the immune system, including the degranulation of effector cells and the stimulation of antigen-presenting cells (APC). Recent studies on *in vitro* models have shown that human anti-HER2-IgE is significantly more active against ovarian cancer cells⁽²⁵⁾.

Matuzumab is a humanized monoclonal anti-EGFR antibody that displays greater sensitivity in binding with this receptor than its natural ligands, such as EGF or TGF-β (transforming growth factor). The structure of the Fc segment of this immunoglobulin (IgG1) ensures that matuzumab is more active in eliciting immune system responses of the ADCC type and as a result the biological effectiveness of this drug in antitumor therapy is greatly enhanced. In their phase II trial, Seiden et al. included 37 patients with recurrent ovarian cancer primarily resistant to platinum derivatives. Most patients had already received at least 4 courses of chemotherapy. No clinical benefit was obtained from the use of this monoclonal antibody in monotherapy and stabilization of disease was achieved in only 7 patients. In 2 of the cases, this stabilization lasted for at least 6 months. The patients tolerated the agent well and fewer side effects were reported than with cetuximab therapy, thus encouraging the use of this drug in subsequent trials in ovarian cancer patients, both in monotherapy and combined with other protocols of chemotherapy in patients with less advanced forms of the disease⁽²⁶⁾.

Phase II trials were performed to study the use of bevacizumab and blockers of the intracellular signaling pathway originating in the EGFR family receptors (for example, erlotinib) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. The results were similar to those obtained for bevacizumab in monotherapy. In this study, which included 40 patients, clinical response was obtained in 25% of patients (PR in 23.1%, CR – 2.6%), and 30.8% of patients

W tym badaniu, do którego włączono 40 chorych, kliniczna odpowiedź wystąpiła u około 25% chorych (PR wykazano w 23,1%, a CR w 2,6% przypadków). Bez progresji przez 6 miesięcy było około 30,8% chorych. Włączenie erlotynibu wiązało się z nasileniem objawów ubocznych (biegunki, perforacje pęcherza)⁽²⁷⁾.

W wielu badaniach wykazano pozytywny wpływ leków z grupy inhibitorów poszczególnych czynników aktywowanych po pobudzeniu receptorów z rodziny EGFR/HER. Jednak badania kliniczne skuteczności tych leków w raku jajnika nie potwierdziły oczekiwanych korzyści z ich zastosowania. Nie do końca wiemy, dlaczego leki skutecznie stosowane w innych guzach, jak choćby w raku jelita grubego czy raku piersi, nie mają takiego działania w leczeniu raka jajnika. Nawet komórki o podobnej ekspresji receptora HER2 pochodzące z raka jajnika nie wykazują porównywalnego do komórek raka piersi zahamowania kinazy Akt pod wpływem działania trastuzumabu⁽²⁸⁾. Wilken i Maihle zasugerowali, że problem ten może wynikać z pochodzenia komórek progenitorowych, które w przypadku raka jajnika pochodzą z mezodermy, a w przypadku raka piersi z ektodermy⁽²⁸⁾. Kwestię tę częściowo wyjaśnia koncepcja Spencera. Wskazuje ona na niegenetyczny mechanizm warunkujący powstanie heterogenności guza⁽²⁹⁾ – zakłada możliwość zmiany profilu ekspresji białek w komórce nowotworowej zależnie od odpowiedzi na czynniki znajdujące się w mikrośrodkowisku guza. Takim czynnikiem może być lek, który jest inhibitorem danego receptora. W badaniach dotyczących trastuzumabu wykazano, że terapia innymi monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi EGFR powoduje uwrażliwienie komórek raka jajnika na hamujące działanie trastuzumabu.

FARLETUZUMAB

Farletuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (MORAb-003) przeciwko receptorowi α kwasu foliowego (*folate receptor alpha*, FRA). Przylączenie tego przeciwciała do FRA blokuje fosforylację przez kinazę Lyn i indukuje cytotoksyczność ADCC układu odpornościowego⁽³⁰⁾. Receptor kwasu foliowego α jest białkiem ulegającym nadekspresji w wielu nabłonkowych nowotworach złośliwych, w tym jajnika, nerek, płuc i piersi. Funkcja tego receptora w komórkach nowotworu złośliwego nie jest do końca poznana. Wiadomo, że w nerkach jest on receptorem o wysokim powinowactwie do kwasu foliowego, służy odzyskiwaniu kwasu foliowego z filtratu i jego powrotowi na drodze transcytozy do surowicy krwi. W mózgu sprzyja koncentracji kwasu foliowego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ekspresja receptora FRA w tkankach prawidłowych jest ograniczona do szczytowych części komórek nabłonkowych, gdzie nie jest on ekspozowany na przepływ w naczyniach krwionośnych. Receptor ten odpowiada za internalizację (przyswajanie) kwasu foliowego przez komórki poprzez koniugację z różnymi czynnikiemami molekularnymi o niskiej masie. Własność ta odgrywa istotną rolę

przeżył bez progresji przez co najmniej 6 miesięcy. Dodanie erlotynibu do leczenia było związane z nasileniem takich objawów ubocznych jak biegunki i perforacja pęcherza⁽²⁷⁾.

Wiele badań wykazało skuteczność leków z rodziny EGFR/HER. Jednakże badania kliniczne skuteczności tych leków w leczeniu raka jajnika nie potwierdziły oczekiwanych korzyści z ich zastosowania. Nie do końca wiemy, dlaczego leki skutecznie stosowane w innych guzach, jak choćby w raku jelita grubego czy raku piersi, nie mają takiego działania w leczeniu raka jajnika. Nawet komórki o podobnej ekspresji receptora HER2 pochodzące z raka jajnika nie wykazują porównywalnego do komórek raka piersi zahamowania kinazy Akt pod wpływem działania trastuzumabu⁽²⁸⁾. Wilken i Maihle zasugerowali, że problem ten może wynikać z pochodzenia komórek progenitorowych, które w przypadku raka jajnika pochodzą z mezodermy, a w przypadku raka piersi z ektodermy⁽²⁸⁾. Kwestię tę częściowo wyjaśnia koncepcja Spencera. Wskazuje ona na niegenetyczny mechanizm warunkujący powstanie heterogenności guza⁽²⁹⁾ – zakłada możliwość zmiany profilu ekspresji białek w komórce nowotworowej zależnie od odpowiedzi na czynniki znajdujące się w mikrośrodkowisku guza. Takim czynnikiem może być lek, który jest inhibitorem danego receptora. W badaniach dotyczących trastuzumabu wykazano, że terapia innymi monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi EGFR powoduje uwrażliwienie komórek raka jajnika na hamujące działanie trastuzumabu.

FARLETUZUMAB

Farletuzumab is a humanized monoclonal antibody (MORAb-003) directed against receptor α of the folic acid receptor (folate receptor alpha, FRA). The binding of this antibody to FRA blocks phosphorylation by the Lyn kinase and indicates ADCC cytotoxicity of the host immune system⁽³⁰⁾. FRA is a protein that undergoes overexpression in several types of epithelial malignant tumors, including those of the ovary, kidney, lung, and breast. The role of this receptor in cancer cells has yet to be fully elucidated. We do know, however, that renal FRA shows a high affinity for folic acid, participating in the recovery of folic acid from the filtrate, and its return to the blood plasma by transcytosis. In the brain, it promotes the accumulation of folic acid in cerebrospinal fluid. The expression of FRA in normal tissues is limited to the apical portion of the epithelial cell, where it is not exposed to intravascular perfusion. This receptor is responsible for the internalization (assimilation) of folic acid by cells by its conjugation with several low-molecular-weight compounds. This property plays an essential role in targeted chemotherapy and in the visualization of cells expressing FRA⁽³¹⁾. Phase II trials on MORAb-003 combined with carboplatin and taxane

w celowanej chemioterapii czy w czynnikach obrazowania komórek posiadających ekspresję FRA⁽³¹⁾. Badania II fazy nad MORAb-003 w skojarzeniu z karboplatiną oraz taksanem u chorych z rakiem jajnika z wrażliwością na cisplatynę wykazały u 89% prawidłowy poziom CA-125 oraz u ponad 70% pacjentek odpowiedź na terapię z paklitakselem, karboplatiną oraz farletuzumabem. Dodatkowo u 9 z 44 chorych (20%) uzyskano remisję choroby o dłuższym okresie trwania niż pierwsza remisja⁽³²⁾. Niemniej te zachęcające wyniki nie zostały jeszcze potwierdzone w następnych badaniach.

DENILEUKIN DIFTITOX (ONTAK)

W związku z niewystarczającą skutecznością dotychczasowego leczenia zaawansowanego raka jajnika coraz większe zainteresowanie budzi terapia immunologiczna, wykorzystująca zdolności układu immunologicznego gospodarza do eliminacji lub kontroli komórek nowotworowych⁽³³⁻³⁶⁾. Przykładem zastosowania takiej strategii jest monoklonalne przeciwciało przeciwko interleukinie 2, sprzężone z toksyną błoniczą – *denileukin diftitox* (ONTAK)^(37,38). Lek ten został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w leczeniu T-komórkowych chłoniaków skórnych, obecnie badane jest jego zastosowanie w innych nowotworach⁽³⁹⁾. Ekspresję receptora IL-2 (CD25⁺) obserwuje się na limfocytach T, aktywowanych limfocytach B oraz makrofagach, jego komponenty obecne są na powierzchni komórek skórnych chłoniaka T-komórkowego, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz niektórych chłoniaków B-komórkowych. Receptor dla interleukiny 2 posiada 3 izoformy o niskim, pośrednim i dużym powinowactwie do liganda. *Denileukin diftitox* łączy się z izoformami o pośrednim i dużym powinowactwie. Po przyłączeniu do receptora, internalizacji i obróbce endosomalnej do cytozolu uwalniana jest toksyna błonicza, która hamuje syntezę białek i doprowadza do szybkiej śmierci komórki^(37,38). W leczeniu chłoniaków skórnych *denileukin diftitox* wykorzystuje obecność receptora dla IL-2 (CD25⁺) na komórkach chłoniaka, doprowadzając bezpośrednio do ich śmierci. Jednak w próbach terapii nowotworów nabłonkowych celem nie są komórki nowotworowe, ale limfocyty T regulatorowe (Treg), wykazujące ekspresję receptora dla IL-2 (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺)⁽⁴⁰⁾. Treg są komórkami, które poprzez oddziaływanie głównie na komórki cytotoksyczne i makrofagi regulują odpowiedź układu immunologicznego^(3,41-43). Hamując aktywność mechanizmów cytotoksycznych, nie pozwalają na skuteczną odpowiedź przeciwnowotworową, umożliwiając wzrost guza. Curiel i wsp. wykazali, że obecność limfocytów regulatorowych CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ koreluje ze złym rokowaniem chorych z rakiem jajnika⁽⁴⁴⁾. Ich koncentracja rośnie w miarę zaawansowania choroby i jest wyższa w płynie otrzewnowym niż we krwi obwodowej u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Analiza wykazała, że u chorych z liczniejszą populacją Treg ryzyko zgonu jest większe⁽⁴⁴⁾, dlatego oczekuje się, że zmniejszenie liczebności

in patients with cisplatin-sensitive ovarian cancer demonstrated normal CA-125 level in 89% of the patients and a clinical response to paclitaxel, carboplatin, and farletuzumab in over 70%. Furthermore, 9 out of 44 patients (20%) obtained a second remission lasting longer than the first⁽³²⁾. Nevertheless, these results, however promising, will need to be confirmed by subsequent studies.

DENILEUKIN DIFTITOX (ONTAK)

Since the currently available treatment for advanced ovarian cancer has not proven effective, there is an increasing interest in immune therapy or the technique of using the ability of the host immune system to eliminate or control tumor cells⁽³³⁻³⁶⁾. An example of such a therapy is the use of the monoclonal antibody against interleukin 2 linked with diphtheria toxin or denileukin diftitox (ONTAK)^(37,38). This agent has been registered in the United States for the treatment of T-cell dermal lymphomas, and its use is currently being investigated for other indications⁽³⁹⁾. The expression of IL-2 receptor (CD25⁺) is seen in T-lymphocytes, activated B-lymphocytes, and macrophages; its components are present on the surface of the cells of dermal T-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and in some B-cell lymphomas. The receptor for IL-2 has 3 isoforms exhibiting a low, intermediate, and high affinity respectively for the ligand. Denileukin diftitox binds with isoforms of intermediate and high affinity. Upon binding with the receptor, internalization and endosomal work-up, diphtheria toxin is released to the cytosol, inhibiting protein synthesis and leading to rapid cell death^(37,38). Treatment of dermal lymphomas using ONTAK relies on the presence of the IL-2 (CD25⁺) receptor on lymphoma cells that lead directly to the death of these cells. In the treatment of epithelial tumors, however, the target is not cancer cells, but regulatory T-lymphocytes (Treg) showing expression of the IL-2 receptor (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺)⁽⁴⁰⁾. These regulatory T-lymphocytes are cells that control the response of the immune system by acting mainly on cytotoxic cells and macrophages^(3,41-43). By inhibiting the activity of cytotoxic mechanisms, Treg cells block an effective anti-tumor response, thus enabling tumor growth. Curiel et al. have demonstrated that the presence of regulatory lymphocytes CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ correlates with a poor prognosis in patients with ovarian cancer⁽⁴⁴⁾. Their density increases as the disease advances, and in late-stage ovarian cancer patients their density is greater in the peritoneal exudate than in the blood. Analysis has revealed that those patients who exhibit a greater Treg population also have a higher risk of dying⁽⁴⁴⁾. Thus it is expected that antitumor therapy may be favorably affected by a reduction the population of Treg lymphocytes. The effectiveness of denileukin diftitox in ovarian cancer, clear-cell kidney cancer, and malignant melanoma has previously been studied in small groups of patients^(41,45-47). These studies revealed a significant reduction in the population of Treg cells in the peripheral blood of the patients. In a report by Dannull et al., ONTAK

populacji limfocytów Treg będzie miało korzystny efekt dla terapii przeciwnowotworowej. Skuteczność *denileukin diftitox* w raku jajnika, raku jasnomórkowego nerki i czerniaku złośliwym badano dotychczas na niewielkich grupach pacjentów^(41,45-47). Zaobserwowano w nich znaczące zmniejszenie populacji Treg we krwi obwodowej. W doniesieniu Dannulla i wsp. ONTAK podawany ze szczepionką z komórek dendrytycznych transfekowanych RNA guza znacząco wzmocnił odpowiedź immunologiczną po szczepieniu u niewielkiej grupy chorych na raka jasnomórkowego nerki⁽⁴⁵⁾. Podobne wyniki uzyskali Mahnke i wsp. u 11 pacjentów z przerzutowym czerniakiem, łącząc podanie ONTAK ze szczepionką peptydowych antygenów guza⁽⁴⁶⁾. Z kolei leczenie 16 osób z rozsianym czerniakiem *denileukin diftitox* w monoterapii, poza zmniejszeniem populacji Treg we krwi obwodowej, przyniosło odpowiedź kliniczną pod postacią częściowej remisji u 5 chorych i stabilizacji choroby u 1 chorego^(47,48). Należy spodziewać się dalszych badań nad zastosowania ONTAK w leczeniu nowotworów nabłonkowych, na większych grupach chorych, prawdopodobnie łącznie z innymi metodami terapii (immuno- lub chemioterapii)^(33,49).

TRASTUZUMAB-DM1

Innym przykładem przeciwciała monoklonalnego sprzężonego z substancją toksyczną jest trastuzumab-DM1 (*trastuzumab-emtansine*)^(50,51). Lek ten jest połączeniem trastuzumabu, przeciwciała przeciwko receptorowi HER2, z maitansynoidem. Ten ostatni jest lekiem hamującym polimeryzację tubulin komórkowych. Po przyłączeniu do receptora HER2 na powierzchni komórki część kompleksu receptor – lek ulega internalizacji, a po degradacji w lizosomie dochodzi do uwolnienia aktywnego leku, który doprowadza do śmierci komórki. Obecnie trastuzumab-DM1 badany jest w leczeniu raka piersi z nadekspresją receptora HER2. W opublikowanym jednoramiennym badaniu II fazy trastuzumab-DM1 podawany był 112 pacjentkom z przerzutowym, HER2-dodatnim rakiem piersi, uprzednio leczonych chemioterapią i terapią anti-HER2 (trastuzumab lub lapatinib)⁽⁵²⁾. Odsetek obiektywnych odpowiedzi w tej uprzednio przeleczzonej grupie chorych wyniósł 25,9%, a mediana przeżycia wolnego od choroby – 4,9 miesiąca. W innym randomizowanym badaniu II fazy, u pacjentek z uprzednio leczonym przerzutowym HER2-pozytywnym rakiem piersi, porównano leczenie T-DM1 z trastuzumabem i docetaksem⁽⁵³⁾. Wstępne wyniki zaprezentowano na konferencji ESMO w 2010 roku – stwierdzono podobny odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (48% dla T-DM1 vs 41% dla T+D). Leczenie T-DM1 jest dobrze tolerowane, najczęstsze działania niepożądane występują w 1. lub 2. stopniu toksyczności, głównymi poważnymi działaniami niepożądanymi są małopłytkowość, hipokaliemia i męczliwość. Obecnie T-DM1 przechodzi badania III fazy, między innymi MARIANNE (badanie z 3 ramionami – T-DM1 + pertuzumab vs T-DM1

administered with a vaccine of dendritic cells transfected with tumor DNA significantly enhanced the host immune system response in a small group of patients suffering from clear-cell kidney cancer⁽⁴⁵⁾. Mahnke et al. obtained similar results in 11 patients suffering from metastatic melanoma when combining the application of ONTAK with a vaccine of tumor peptide antigens⁽⁴⁶⁾. Moreover, in the treatment of 16 patients suffering from disseminated melanoma with denileukin diftitox in monotherapy, reducing the Treg population in the peripheral blood brought about a clinical response in the form of a partial remission in 5 patients and disease stabilization in one patient^(47,48). Further studies on the use of ONTAK in the treatment of epithelial tumors, encompassing larger groups of patients, probably combined with other therapies (immune or chemotherapy) are anticipated^(33,49).

TRASTUZUMAB-DM1

Another example of a monoclonal antibody linked with a toxic substance is trastuzumab-DM1 (trastuzumab-emtansine)^(50,51). This agent combines trastuzumab, a monoclonal antibody directed against the HER2 receptor, with maytansinoid. The latter is a drug that inhibits the polymerization of cellular tubulins. Upon binding with the HER2 receptor on the cell surface, part of the complex receptor-drug undergoes internalization and, after degradation in the lysosome, the active drug is released, inducing cell death. Currently, trastuzumab-DM1 is being studied in the treatment of the breast cancer overexpressing HER2 receptor. In a published single-arm phase II trial, trastuzumab-DM1 was administered to 112 patients suffering from metastatic HER2-positive breast cancer who had previously been treated with chemotherapy and anti-HER2 therapy (trastuzumab or lapatinib)⁽⁵²⁾. The rate of objective clinical responses in this previously treated group was 25.9% and the median length of the period of disease-free survival was 4.9 months. In another randomized phase II trial in patients with pretreated metastatic HER2-positive breast cancer, T-DM1 was compared with both trastuzumab and docetaxel⁽⁵³⁾. The preliminary results were presented at the ESMO 2010 conference: a similar objective response rate was observed (48% for T-DM1 vs. 41% for T+D). T-DM1 treatment is well tolerated; the most common adverse effects appear in patients with toxicity grades 1 or 2, and the most severe side effects are thrombocytopenia, hypokalemia, and fatigue. Currently, T-DM1 is undergoing phase III studies, including MARIANNE (a 3-arm trial: T-DM1 + pertuzumab vs. T-DM1 + placebo vs. trastuzumab + docetaxel; first-line treatment in patients with disseminated HER2-positive breast cancer), and EMILIA (T-DM1 vs. lapatinib + capecitabine; second- and third-line treatment in patients with metastatic HER2-positive breast cancer)⁽⁵⁴⁾. To date, no results of studies on the use of this drug in the treatment of genital malignancies have been published.

+ placebo vs trastuzumab + docetaksel, I rzut leczenia chorych z rozszanym HER2-pozytywnym rakiem piersi) i EMILIA (T-DM1 vs lapatinib + kapecytabina, kolejny rzut leczenia chorych z przerzutowym HER2-pozytywnym rakiem piersi)⁽⁵⁴⁾. Dotychczas nie opublikowano wyników badań na temat zastosowania tego leku w leczeniu nowotworów narządów płciowych.

OREGOWOMAB

Oregowomab (mysie monoklonalne przeciwciało anti-CA-125, IgG1) ma wysoką zdolność wiązania CA-125 wolnokrążącego. Potwierdzono zdolność tego monoklonalnego przeciwciała do wywołania reakcji HAMA. W randomizowanym badaniu 145 chorych na raka jajnika po leczeniu chirurgicznym i chemioterapii pacjentki włączono do dwóch grup – oregowomab vs placebo (jako konsolidacja leczenia). Wykazano wydłużenie PFS po zastosowaniu oregowomabu – mediana dłuższa o 3,3 miesiąca. Była ona jeszcze większa – 24 miesiące vs 10,8 – u chorych po optymalnej cytoredukcji⁽⁵⁵⁾. Niestety, w badaniach III fazy, do których włączono 375 chorych, stosując oregowomab w konsolidacji leczenia, nie wykazano wydłużenia PFS u chorych na raka jajnika⁽⁵⁶⁾. Jednak u kilkunastu procent pacjentów potwierdzono cechy wzrostu aktywności limfocytów T (czyli uzyskano dowód na wzrost aktywności układu odpornościowego). Interesująca wydaje się obserwacja, że pacjenci z mierzalnym wzrostem aktywności układu odpornościowego charakteryzowali się dłuższym przeżyciem^(2,4,57), co nie zostało jednak ostatecznie potwierdzone. W badaniu randomizowanym III fazy nie wykazano korzyści dla pacjentek, gdy w 4 do 12 tygodni po zakończeniu terapii taksanami i pochodnymi platyny jako leczenie adiuwantowe do optymalnej cytoredukcji włączono oregowomab⁽⁵⁶⁾. Badanie było tak skonstruowane, że trudno podważać jego wynik, jednak nie zniechęciło ono innych badaczy do próby rozwiązania tego problemu – badania nad oregowomabem są kontynuowane. W kolejnym badaniu Braly i wsp. wykazali, że poziom odpowiedzi po zastosowaniu oregowomabu zależy od momentu podania dawki terapeutycznej tego monoklonalnego przeciwciała, w zależności od cyklu chemioterapii bazującej na pochodnych platyny i taksanach⁽⁸⁾. Jeden z wniosków z badania Braly i wsp. dotyczącego zastosowania oregowomabu w leczeniu raka jajnika jasno wskazuje, że jednocześnie zastosowanie tych leków może być korzystne dla chorej, jednak zagadnienie to wymaga dalszej analizy i ustalenia konkretnych wskazań^(8,55,56).

ABAGOWOMAB

Abagowomab jest monoklonalnym przeciwciałem anty-idiotypowym pochodzenia mysiego, skierowanym przeciw przeciwciału anti-CA-125^(58,59). Jest ono tak naprawdę szczepionką antyidiotypową, która wykorzystując podobieństwo do antygenu CA-125, obecnego na komórkach raka

OREGOVOMAB

Oregovomab is a murine monoclonal antibody anti-CA-125 belonging to the IgG1 family with a great ability to bind freely circulating CA-125. Studies have confirmed the ability of this antibody to trigger a HAMA reaction. In a randomized trial, 145 patients with ovarian cancer who had had both surgical treatment and chemotherapy entered one of two arms: oregovomab vs. placebo (as consolidation treatment). After oregovomab, an increase in the length of the period of PFS was noted with a median increase of 3.3 months. The increase was even greater (24 vs. 10.8 months) in patients after optimal cytoreduction⁽⁵⁵⁾. Unfortunately, in phase III studies recruiting 375 patients using oregovomab in consolidation treatment, no improvement in PFS was seen in the ovarian cancer patients⁽⁵⁶⁾. However, a dozen or so patients did experience an increase in the activity of T-lymphocytes (in other words, a proof of the enhanced activity of their immune system). It should be noted that patients with a measurable increase in immune system activity had a longer survival period^(2,4,57), but this has not been confirmed. A phase III randomized trial failed to show any therapeutic benefit, when 4-12 weeks after terminating the taxane- and platinum-based therapy, oregovomab was added to optimal cytoreduction as adjuvant therapy⁽⁵⁶⁾. The design of this study makes its results are hard to challenge, but this has not discouraged other investigators from tackling this problem and studies on oregovomab continue to be performed. In still another study, Braly et al. have demonstrated that the clinical response level after oregovomab depends on the timing of the application of the therapeutic dose of this monoclonal antibody which in turn depends on the cycle of platinum- and taxane-based chemotherapy⁽⁸⁾. One of their conclusions regarding the use of oregovomab in the treatment of ovarian cancer clearly indicates that the synchronous administration of these drugs may be beneficial for patients, although this requires further analyses and the determination of unambiguous indications^(8,55,56).

ABAGOVOMAB

Abagovomab is a murine anti-idiotypic monoclonal antibody directed against the antibody anti-CA-125^(58,59). This is in fact an anti-idiotypic vaccine, which, by making good use of the similarity with the CA-125 antigen present on ovarian cancer cells, causes the production of antibodies against the CA-125 antigen. Although the CA-125 antigen is weakly immunogenic – that is, it does not elicit an effective host immune system response – use of abagovomab results in a more effective immune system response because of the antigenic similarity of the anti-anti-CA-125 antibody (abagovomab) to the CA-125 antigen itself. Application of abagovomab results in the production of antibodies directed against ovarian cancer cells showing expression of the CA-125 antigen, production of HAMA antibodies, and

jajnika, stymuluje powstawanie przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi CA-125. Ponieważ antygen CA-125 jest słabo immunogeny, tzn. nie wywołuje skutecznej odpowiedzi układu odpornościowego, zastosowanie abagowomabu powoduje powstanie bardziej efektywnej odpowiedzi tego układu, wykorzystując podobieństwo antygenowe przeciwciała anty-anty-CA-125 (abagowomabu) do samego antygenu CA-125. Skutkiem zastosowania abagowomabu jest produkcja przeciwciał skierowanych przeciw komórkom raka jajnika, wykazujących ekspresję antygenu CA-125, powstanie przeciwciał HAMA oraz odpowiedź komórkowa związana z limfocytami CD4⁺ i CD8⁺, specyficzna w stosunku do antygenu CA-125⁽⁵⁸⁾. Abagowomab badano w badaniach I i II fazy^(12,60). W badaniu I/II fazy z udziałem 119 pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, po zabiegu cytoredukcji i przed chemioterapią opartą na platynie, abagowomab podawano w dawce 2 mg domięśniowo co 2 tygodnie przez 2 miesiące, a następnie co miesiąc do progresji choroby⁽¹²⁾. U 68,1% chorych odnotowano obecność specyficznych przeciwciał anty-antyidiotypowych (anty-CA-125) – w tej grupie pacjentek zaobserwowano znacznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w stosunku do grupy, u której nie stwierdzono tych przeciwciał (odpowiednio 23,5 vs 4,9 miesiąca, $p < 0,001$). W innym badaniu I fazy abagowomab podawano w dwóch schematach razem z chemioterapią u chorych ze wznową raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej⁽⁶⁰⁾. W pierwszym schemacie 2 mg abagowomabu podawano co 2 tygodnie przez 2 miesiące, a następnie co miesiąc przez 2 miesiące, w drugim dawkę co miesiąc podawano dłużej o 3 miesiące. Nie stwierdzono różnic w stężeniach przeciwciał anty-antyidiotypowych i natężeniu reakcji HAMA pomiędzy grupami chorych. W grupie pacjentek, które lek otrzymywały dłużej, stwierdzono większą ilość CA-125 specyficznych limfocytów CD4⁺ z ekspresją interferonu γ . W kolejnym badaniu I fazy, w którym podawano abagowomab w dawkach 2 mg lub 0,2 mg domięśniowo lub podskórnym, zaobserwowano zwiększenie stężeń INF i interleukiny 10 po immunizacji, bez różnic dla dawek i sposobów badania⁽³⁵⁾. Abagowomab jest dobrze tolerowany, nie powoduje poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, które ograniczone są głównie do występujących w stopniu I, takich jak: zmęczenie, dreszcze, ból mięśni oraz reakcja w miejscu iniekcji. Obecnie oczekiwane są wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania III fazy, badającego wpływ abagowomabu na przeżycie całkowite i wolne od progresji w leczeniu podtrzymującym u chorych na raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w stadium III lub IV FIGO, po optymalnej cytoredukcji i chemioterapii z udziałem taksanów i platyny (badanie MIMOSA). Do badania zrekrutowano 888 chorych, wyniki mają być opublikowane wkrótce⁽³⁴⁻³⁶⁾.

PODSUMOWANIE

Monoklonalne przeciwciała otwierają „nową erę” w onkologii, potrzeba jednak wielu badań naukowych, aby móc

a specific cell-mediated response of lymphocytes CD4⁺ and CD8⁺ against the CA-125 antigen⁽⁵⁸⁾. Abagovomab has undergone phase I and phase II trials^(12,60). In a phase I/II trial including 119 patients diagnosed with cancer of the ovary, oviduct or peritoneum, upon cytoreductive surgery and prior to platinum-based chemotherapy, abagovomab was administered at a dose of 2 mg intramuscularly every 2 weeks for 2 months, and then once a month until documented disease progression⁽¹²⁾. The presence of specific anti-anti-idiotypic antibodies (anti-CA-125) was confirmed in 68.1% of patients and this group enjoyed a significantly longer period of PFS compared with those patients who had no such antibodies (23.5 vs. 4.9 months, respectively; $p < 0.001$). In another phase I study, abagovomab was administered according to two protocols combined with chemotherapy in patients with recurrent cancer of the ovary, oviduct, or peritoneum⁽⁶⁰⁾. According to the first protocol, abagovomab 2 mg was administered every 2 weeks for 2 months, and then every month for two more months; according to the second protocol, the same dose was administered once a month for 3 more months. No differences were found in the levels of anti-anti-idiotypic antibodies and the severity of the HAMA reaction between the two groups of patients. Patients who received the drug for a longer period of time had more CA-125-specific CD4⁺ lymphocytes expressing interferon γ . Another phase I study, in which abagovomab was administered at a dose of 2 mg or 0.2 mg intramuscularly or subcutaneously, revealed increased levels of INF and interleukin 10 after immunization, with no dose- or protocol-related differences⁽³⁵⁾. Abagovomab is well tolerated and does not produce the severe adverse systemic effects that are usually limited to cases of grade I toxicity, such as fatigue, shivers, myalgia, and reaction at the site of injection. Currently we are awaiting the results of a phase III, randomized, double-blind study on the effect of abagovomab on overall and progression-free survival in the maintenance treatment of patients with FIGO stages III or IV cancer of the ovary, oviduct, or peritoneum after optimal cytoreduction and taxane- and platinum-based chemotherapy (the MIMOSA trial). The study recruited 888 patients and its results should be published soon⁽³⁴⁻³⁶⁾.

SUMMATION

Monoclonal antibodies have introduced a new era in oncology, but many more studies are needed before we can exploit the full potential of these agents in antitumor treatment. The purpose of such studies should be to help us understand the course of molecular alterations as the basis for carcinogenesis. The level of our current understanding of the complex mechanisms of the destabilization of intracellular homeostasis manifesting as malignant phenotype does not allow us to use monoclonal antibodies in a way that will markedly increase the period of either the progression-free or overall survival of patients. It is possi-

w pełni wykorzystać możliwości tych leków w terapii przeciwnowotworowej. Badania te powinny pomóc zrozumieć przebieg zaburzeń molekularnych stanowiących podstawę karcynogenezy. Obecnie znajomość złożonego mechanizmu destabilizacji homeostazy wewnątrzkomórkowej objawiającej się jako fenotyp nowotworowy nie pozwala na takie wykorzystanie monoklonalnych przeciwciał, by efektem ich działania było wyraźne wydłużenie okresu wolnego od wznowy i czasu całkowitego przeżycia. Być może należy zmienić podejście do takiej terapii. Nie powinna ona stanowić ostatniego szczebla na drabinie terapeutycznej (stosowanego, gdy zawiodą wszystkie wcześniejsze). Analogicznie do drabiny lekowej w terapii bólu sukcesem jest umiejętne łączenie leków (szybciej sięga się po leki z ostatniego szczebla drabiny). Być może wcześniej powinniśmy sięgać po monoklonalne przeciwciała – w sposób zindywidualizowany, bazując na diagnostyce molekularnej, poznając zaburzone szlaki sygnałowania wewnątrzkomórkowego, rozpoznając miejsca, w których znajdują się produkty zmutowanych genów. Dzięki temu można by zastosować te leki jednocześnie z leczeniem chirurgicznym lub chemioterapią, a nie dopiero po niepowodzeniu chemioterapii. Jednym z kluczowych elementów efektu terapeutycznego monoklonalnych przeciwciał jest sprawny układ odpornościowy. Nie można zapominać, że kolejne rzuty chemioterapii pogłębiają zaburzenia jego funkcjonowania, i tak upośledzonego w wyniku oddziaływania samego nowotworu. Leczenie chirurgiczne chwilowo niejako odblokuje układ odpornościowy („ponownie budzi go ze snu wywołanego działaniem guza”). Jest to rodzaj „okienka terapeutycznego”, w którym należy rozpocząć personalizowanie terapii. Przeprowadzana wcześniej rutynowo chirurgia *second-look* wykazała, że 60% chorych po zakończeniu chemioterapii I rzutu ma przetrwałą chorobę^(21,29,55). Szerok mechanizmów w samym guzie i jego mikrośrodowisku doprowadza do powstania zjawiska selektywnej supresji i miejscowo komórki guza umykają spod nadzoru immunologicznego. Gdy leczenie chirurgiczne zmieni kierunek hamującego profilu mikrośrodowiska guza, można będzie uzyskać wsparcie ze strony odpowiedzi przeciwnowotworowej. Być może powinniśmy, w niektórych konkretnych przypadkach potwierdzonych w badaniach molekularnych, odejść od standardowej chemioterapii adiuwantowej i skierować naszą uwagę na terapię zaprojektowaną dla chorego, na przykład gdy z pewnym prawdopodobieństwem potrafilibyśmy przewidzieć oporność na pochodne platyny. W przypadku gdy badamy skuteczność monoklonalnych przeciwciał u chorych po kilku kursach chemioterapii i z opornością na pochodne platyny, wynik kliniczny nie spełnia naszych oczekiwań. Ten brak efektu klinicznego jest także trudny do wytłumaczenia. Przyszłość onkologii wiąże się z szerszym zastosowaniem monoklonalnych przeciwciał już nie tylko klasy IgG, ale także IgE, prawdopodobnie projektowanych dla konkretnych zaburzeń w danym guzie. Jednak do takiej, w pełni spersonalizowanej terapii niezbędne jest pogłębienie wiedzy na temat

ble that our approach to this type of therapy needs to be changed. It should not be considered the last step on the therapeutic ladder, implemented only when all earlier modalities have proven ineffective. In a way that reflects the therapeutic ladder in pain treatment, success depends on an intelligent combination of drugs (preparations from the last step are reached more readily). It may be the case that we should reach for monoclonal antibodies earlier in the therapeutic process and in an individualized way, based on molecular diagnosis, discovering altered pathways of intracellular signaling, detecting sites where the products of mutated genes reside. In this way, these drugs might be administered together with surgical treatment or chemotherapy and not only after the failure of these other modalities. One of the key determinants of the therapeutic effect of monoclonal antibodies is an efficient immune system. We must therefore keep in mind that repeated courses of chemotherapy exacerbate existing disorders and deficits of an immune system already weakened by the effect of the tumor itself. Surgical treatment unblocks the immune system for a short period (“awakens it again from sleep caused by tumor action”), creating a kind of “therapeutic window”, during which therapy should be individualized. Second-look surgery performed previously in a routine fashion has demonstrated that 60% of patients completing first-line chemotherapy harbor a residual disease^(21,29,55). Several mechanisms in the tumor itself and its microenvironment result in the phenomenon of selective suppression, and locally, tumor cells may succeed in escaping host immune system surveillance. Once surgical treatment changes the immunosuppressive profile of the tumor microenvironment, support from the host antitumor response will be available. It is possible that in selected cases, as confirmed by molecular studies, we should depart from standard adjuvant chemotherapy and turn our attention instead to protocols tailored to the needs of particular patients, as in cases where we can reasonably predict the resistance of a patient to platinum derivatives. When studying the effectiveness of monoclonal antibodies in patients after several courses of chemotherapy where there is platinum-resistance, the clinical outcome has not met our expectations. Such a lack of clinical response is also difficult to explain. The future of oncology lies in the widespread use of monoclonal antibodies not only of the IgG class, but also of the IgE class, that would be designed for the particular disorders of a particular tumor. Such fully personalized therapy necessitates a better understanding of the molecular mechanisms whose derangement led to the development of the malignant phenotype in a particular case.

mechanizmów molekularnych, których zaburzenie doprowadziło do powstania fenotypu nowotworowego w tym konkretnym przypadku.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.): *Immunologia*. Wyd. 5, PWN, Warszawa 2010.
- Gavalas N.G., Karadimou A., Dimopoulos M.A., Bamias A.: Immune response in ovarian cancer: how is the immune system involved in prognosis and therapy: potential for treatment utilization. *Clin. Dev. Immunol.* 2010; 2010: 791603.
- Gershon R.K., Kondo K.: Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology* 1970; 18: 723-737.
- Liu B., Nash J., Runowicz C. i wsp.: **Ovarian cancer immunotherapy: opportunities, progresses and challenges.** *J. Hematol. Oncol.* 2010; 3: 7.
- Martin K., Ricciardelli C., Hoffmann P., Oehler M.K.: Exploring the immunoproteome for ovarian cancer biomarker discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2011; 12: 410-428.
- 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.
- Braly P., Nicodemus C.F., Chu C. i wsp.: The immune adjuvant properties of front-line carboplatin-paclitaxel: a randomized phase 2 study of alternative schedules of intravenous oregovomab chemoimmunotherapy in advanced ovarian cancer. *J. Immunother.* 2009; 32: 54-65.
- 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.
- 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.
- Reinartz S., Köhler S., Schlebusch H. i wsp.: Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotype ACA125: immunological response and survival (phase Ib/II). *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 1580-1587.
- Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M.: Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374: 1371-1382.
- Pliarchopoulou K., Pectasides D.: Epithelial ovarian cancer: focus on targeted therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 79: 17-23.
- Makhija S., Amler L.C., Glenn D. i wsp.: 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.
- Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D. i wsp.: **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.
- Fleming G.F., Sill M.W., Darcy K.M. i wsp.: **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.
- Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I. i wsp.: Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2011-2019.
- Karam A., Berek J.S., Stenson A. i wsp.: HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease A case report and literature review. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111: 568-571.
- Schilder R.J., Pathak H.B., Lokshin A.E. i wsp.: 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.
- 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.
- Wittinger M., Vanhara P., El-Gazzar A. i wsp.: hVps37A status affects prognosis and cetuximab sensitivity in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 7816-7827.
- Bijman M.N., van Berkel M.P., Kok M. i wsp.: Inhibition of functional HER family members increases the sensitivity to docetaxel in human ovarian cancer cell lines. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 450-460.
- Farley J., Sill M.W., Birrer M. i wsp.: 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.
- Daniels T.R., Leuchter R.K., Quintero R. i wsp.: Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 2011 [Epub ahead of print].
- Seiden M.V., Burris H.A., Matulonis U. i wsp.: A phase II trial of EMD72000 (matuzumab), a humanized anti-EGFR monoclonal antibody, in patients with platinum-resistant ovarian and primary peritoneal malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 727-731.
- Chambers S.K., Clouser M.C., Baker A.F. i wsp.: **Overexpression of tumor vascular endothelial growth factor A may portend an increased likelihood of progression in a phase II trial of bevacizumab and erlotinib in resistant ovarian cancer.** *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 5320-5328.
- Wilken J.A., Maihle N.J.: Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1210: 53-65.
- Spencer S.L., Gaudet S., Albeck J.G. i wsp.: Non-genetic origins of cell-to-cell variability in TRAIL-induced apoptosis. *Nature* 2009; 459: 428-432.
- Jelovac D., Armstrong D.K.: Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61: 183-203.
- Kalli K.R., Oberg A.L., Keeney G.L. i wsp.: Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 619-626.
- Armstrong D.K., Bicher A., Coleman R.L. i wsp.: Exploratory phase II efficacy study of MORAb-003, a monoclonal antibody against folate receptor alpha, in platinum-sensitive ovarian cancer in first relapse. Abstract. Program of Abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting: May 30-June 3, 2008; Chicago, IL. Abstract 5500.
- Kandalaf L.E., Powell D.J. Jr, Singh N., Coukos G.: Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 925-933.
- Sabbatini P., Berek J.S., Casado A. i wsp.: 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, abstract 5036.

35. Sabbatini P., Dupont J., Aghajanian C. i wsp.: Phase I study of abagovomab in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 5503-5510.
36. Sabbatini P., Odunsi K.: Immunologic approaches to ovarian cancer treatment. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2884-2893.
37. Foss F.: Clinical experience with denileukin diftitox (ONTAK). *Semin. Oncol.* 2006; 33 (supl. 3): S11-S16.
38. Foss F.M.: DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK): a new fusion protein technology. *Clin. Lymphoma* 2000; 1 supl. 1: S27-S31.
39. Prince H.M., Duvic M., Martin A. i wsp.: Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1870-1877.
40. Sakaguchi S., Powrie F.: Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science* 2007; 317: 627-629.
41. Barnett B., Kryczek I., Cheng P. i wsp.: **Regulatory T cells in ovarian cancer: biology and therapeutic potential.** *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005; 54: 369-377.
42. Kryczek I., Liu R., Wang G. i wsp.: FOXP3 defines regulatory T cells in human tumor and autoimmune disease. *Cancer Res.* 2009; 69: 3995-4000.
43. Kryczek I., Zou L., Rodriguez P. i wsp.: **B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma.** *J. Exp. Med.* 2006; 203: 871-881.
44. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. i wsp.: Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat. Med.* 2004; 10: 942-949.
45. Dannull J., Su Z., Rizzieri D. i wsp.: Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3623-3633.
46. Mahnke K., Schönfeld K., Fondel S. i wsp.: Depletion of CD4⁺CD25⁺ human regulatory T cells *in vivo*: kinetics of Treg depletion and alterations in immune functions *in vivo* and *in vitro*. *Int. J. Cancer* 2007; 120: 2723-2733.
47. Rasku M.A., Clem A.L., Telang S. i wsp.: Transient T cell depletion causes regression of melanoma metastases. *J. Transl. Med.* 2008; 6: 12.
48. Telang S., Rasku M.A., Clem A.L. i wsp.: Phase II trial of the regulatory T cell-depleting agent, denileukin diftitox, in patients with unresectable stage IV melanoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 515.
49. Gritzapis A.D., Voutsas I.F., Baxevanis C.N.: Ontak reduces the immunosuppressive tumor environment and enhances successful therapeutic vaccination in HER-2/neu-tolerant mice. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 397-407.
50. Govindan S.V., Goldenberg D.M.: New antibody conjugates in cancer therapy. *ScientificWorldJournal* 2010; 10: 2070-2089.
51. Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L. i wsp.: Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008; 68: 9280-9290.
52. Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Vukelja S.J. i wsp.: Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 398-405.
53. Perez E., Dirix L., Kocsis J. i wsp.: Efficacy and safety of trastuzumab-DM1 versus trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study (TDM4). *ESMO 2010 LBA3.*
54. LoRusso P.M., Weiss D., Guardino E. i wsp.: Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 6437-6447.
55. Berek J.S., Taylor P.T., Gordon A. i wsp.: **Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer.** *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3507-3516.
56. Berek J., Taylor P., McGuire W. i wsp.: **Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer.** *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 418-425.
57. 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.
58. Grisham R.N., Berek J., Pfisterer J., Sabbatini P.: Abagovomab: an anti-idiotypic CA-125 targeted immunotherapeutic agent for ovarian cancer. *Immunotherapy* 2011; 3: 153-162.
59. Schlebusch H., Wagner U., Grün U., Schultes B.: A monoclonal anti-idiotypic antibody ACA 125 mimicking the tumor-associated antigen CA 125 for immunotherapy of ovarian cancer. *Hybridoma* 1995; 14: 167-174.
60. Pfisterer J., du Bois A., Sehouli J. i wsp.: The anti-idiotypic antibody abagovomab in patients with recurrent ovarian cancer. A phase I trial of the AGO-OVAR. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1568-1577.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.