

Katarzyna Sosińska-Mielcarek, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

Przeciwciała monoklonalne w leczeniu nowotworów litych

Monoclonal antibodies in the treatment of solid tumours

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Sosińska-Mielcarek
Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii
Medycznej w Gdańsku
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel./faks: (058) 349 22 70
e-mail: ksosna@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Przeciwciała monoklonalne stanowią nową klasę leków, których mechanizm działania oraz toksyczność są inne niż dla pozostałych systemowych metod leczenia. Przeciwciała działają wiążąc się z wybranymi receptorami na powierzchni komórek guza, co prowadzi do zablokowania przekazywania sygnału do ich wnętrza i w konsekwencji utrudnia rozplęć komórek nowotworowych. Od wielu lat podejmowano próby zastosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorób nowotworowych, ale dopiero uzyskanie przeciwciał chimerowych i humanizowanych o niskim nasileniu działań niepożądanych umożliwiło przeprowadzenie dużych badań klinicznych. Dotychczas Amerykańska Agencja do spraw Leków i Żywności (FDA) zarejestrowała 8 preparatów zawierających przeciwciała monoklonalne, w tym 3 w terapii nowotworów litych. Są to trastuzumab, stosowany w rozsiałym raku piersi, oraz cetuksimab i bewacizumab, podawane w zaawansowanym raku jelita grubego. Celem obecnie przeprowadzanych badań jest wskazanie kolejnych grup chorych, które mogą odnieść korzyść ze stosowania przeciwciał monoklonalnych. Niezależnie od tego trwają intensywne poszukiwania nowych preparatów z tej grupy.

Słowa kluczowe: przeciwciała monoklonalne, trastuzumab, bewacizumab, cetuksimab, edrekolomab, leczenie celowane

ABSTRACT

Monoclonal antibodies are a new class of anticancer agents, with different mechanism of action and toxicity compared to other systemic methods of treatment. Antibodies, by binding with selected receptors on tumour cell surface, block signal transduction and inhibit tumour proliferation. Monoclonal antibodies have been tested in cancer patients for many years, but only recently introduction of chimeric and humanized forms with limited side effects allowed using these compounds in large clinical trials. Until now US Food and Drug Administration (FDA) has registered eight anticancer monoclonal antibodies, including three for solid tumours. Those include trastuzumab, used in metastatic breast cancer, and cetuximab and bevacizumab, both used in advanced colon cancer. Ongoing clinical trials investigate new cancer indications for the use of monoclonal antibodies. Additionally, there is a continuous search for new monoclonal antibodies.

Key words: monoclonal antibodies, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, edrecolomab, targeted therapy

Wstęp

Spośród nowych metod systemowego leczenia chorób nowotworowych, w ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzą przeciwciała monoklonalne. Pierwsze próby wykorzystania tych substancji w onkologii zainicjowano już pod koniec XIX wieku. Hericourt oraz Richet [1] podali wówczas ponad 50 chorym na mięsaka kości surowicę, którą otrzymali za pomocą immunizacji zwierząt komórkami guza. Jednak dopiero w 1975 roku Köhler i Milstein [2] opublikowali technikę tworzenia linii komórkowych zdolnych do wytwarzania przeciwciał monoklonalnych pochodzenia zwierzęcego, za co otrzymali nagrodę Nobla. Szybki postęp w dziedzinie inżynierii genetycznej umożliwił dalsze próby z udziałem przeciwciał monoklonalnych. W 1980 roku pojawiło się pierwsze doniesienie dotyczące bezpiecznego zastosowania przeciwciała u chorego ze wznową chłoniaka [3]. Okazało się jednak, że lek ten, mimo udokumentowanej wcześniej aktywności w warunkach *in vitro*, nie przyniósł odpowiedzi klinicznej. Niepowodzenie to próbowano tłumaczyć blokowaniem przeciwciał przez obecne w surowicy antygeny komórek nowotworowych. W kolejnych próbach przeprowadzanych z udziałem małych grup chorych uzyskiwano jedynie krótkotrwałe odpowiedzi, którym dodatkowo towarzyszyły nasilone działania niepożądane [4–6]. Czynniki te stanowiły największe ograniczenie w stosowaniu obcogatunkowych przeciwciał monoklonalnych w praktyce klinicznej. Dopiero wprowadzenie przeciwciał chimerowych i humanizowanych umożliwiło zastosowanie tych substancji na szerszą skalę. Aby zwiększyć skuteczność immunoterapii podjęto także próby sprzęgania przeciwciał z radioizotopami, toksynami, cytostatykami lub cytokinami.

W listopadzie 1997 roku Amerykańska Agencja do spraw Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała pierwsze przeciwciało monoklonalne — rituksimab, które znalazło zastosowanie w leczeniu chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z limfocytów B. Od tego czasu FDA zarejestrowała 8 preparatów, z których 3 wykorzystuje się w leczeniu guzów litych. Są one przedmiotem niniejszej pracy.

Budowa i otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała wykorzystywane w leczeniu nowotworów mają najczęściej charakter immunoglobulin G (IgG). Częstotką taka ma masę około 150 kDa i zbudowana jest z czterech łańcuchów polipeptydowych: dwóch lekkich oraz dwóch ciężkich, połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi [7, 8]. W obydwu typach łańcuchów występują części zmienne (V) i części stałe (C). Część zmienna posiada miejsce wiążące antygen, natomiast część stała jest identyczna dla wszystkich immunoglobulin tego sa-

melego izotypu. Pod wpływem działania papainy cząsteczka immunoglobuliny ulega rozpadowi na dwa jednakowe fragmenty Fab (*fragment antigen binding*) tworzące jej krótkie ramiona, oraz Fc (*fragment crystalline*). Fragment Fab zbudowany jest z łańcucha lekkiego i ciężkiego. Część zmienna każdego z tych łańcuchów składa się z 3 regionów hiperzmiennych i przylegających do nich 4 regionów zrębowych. Regiony hiperzmiennie tworzą miejsca wiążące antygen, determinujące swoistość danego przeciwciała [8]. Fragment Fc zawiera tylko stałą część obydwu łańcuchów ciężkich, w której znajdują się odcinki odpowiedzialne za aktywację dopełniacza oraz za wiązanie się przeciwciała z receptorami komórkowymi.

Przeciwciała monoklonalne uzyskuje się w wyniku fuzji komórki nieśmiertelnej (komórki szpiczaka) z limfocytym B wytwarzającym przeciwciała o odpowiedniej swoistości, pobranym od poddanego immunizacji zwierzęcia lub człowieka [9].

Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystuje się głównie przeciwciała chimerowe i humanizowane, które zastąpiły przeciwciała obcogatunkowe (najczęściej mysie) powodujące liczne działania niepożądane. Jednym ze sposobów ich otrzymania jest modyfikacja genetyczna, dzięki której na poziomie DNA dochodzi do zastąpienia regionu stałego łańcucha lekkiego i ciężkiego przeciwciała mysiego analogicznymi fragmentami przeciwciała pochodzenia ludzkiego. W efekcie powstaje przeciwciało chimerowe, w którym tylko regiony zmienne są mysie. Kolejna metoda polega na pozostawieniu w cząsteczce przeciwciała obcogatunkowego wyłącznie regionów wiążących antygen (hiperzmiennych). Tak powstałe przeciwciało jest w 95% pochodzenia ludzkiego. Dzięki rozwojowi inżynierii genetycznej udało się także uzyskać w pełni humanizowane przeciwciała monoklonalne.

Nazewnictwo

W celu uporządkowania nazewnictwa dotyczącego przeciwciał monoklonalnych, wprowadzono odpowiednie końcówki, które informują o pochodzeniu danego preparatu. Dla wszystkich przeciwciał monoklonalnych używana jest wspólna końcówka „-mab”. W przypadku przeciwciała mysiego dodaje się literę „o” (np. ang. *edrecolomab*), chimerowego „xi” (np. ang. *cetuximab*), humanizowanego „u” (np. ang. *trastuzumab*, *bevacizumab*). Ponadto przeciwciało pochodzące od szczura w końcówce nazwy zawiera literę „a” (-amab), a od chomika „e” (-emab) [10].

Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne stosowane w onkologii niszczą komórki nowotworowe, działając na nie bezpo-

średnio lub pośrednio poprzez aktywację układu immunologicznego gospodarza. Są one zdolne do uruchomienia odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell mediated cytotoxicity*) [11] lub cytotoxyczności zależnej od dopełniacza (CDC, *complement dependent cytotoxicity*) [12]. Przeciwciała mogą także brać udział w regulacji idiotypowej (przeciwciała antyidiotypowe) [7]. Do śmierci komórki nowotworowej może również dochodzić w wyniku indukcji przez przeciwciało apoptozy [13] lub blokowania ekspresji zewnątrzkomórkowych białek istotnych fenotypowo. Przeciwciała monoklonalne mogą także wpływać na reakcję ligand–receptor. W takiej sytuacji do zahamowania wzrostu guza dochodzi w wyniku blokowania receptorów komórkowych dla czynników wzrostu [8]. Ponadto przeciwciała mogą działać na wybrane elementy mikrośrodowiska guza, na przykład na angiogenezę. Efekt przeciwnowotworowy można także uzyskać poprzez sprzężenie przeciwciał z radioizotopami, toksynami lub lekami cytostatycznymi o małej masie cząsteczkowej [14].

Ograniczenia przeciwciał monoklonalnych

Skuteczność terapii z udziałem przeciwciał monoklonalnych zależy od czynników związanych z samymi przeciwciałami, cechami nowotworu oraz indywidualną reaktywnością układu immunologicznego chorego. Niepowodzenia pierwszych badań klinicznych z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych miały dwie główne przyczyny. Pierwszą było stosowanie przeciwciał obcogatunkowych, głównie mysich, o słabej zdolności pobudzania mechanizmów cytotoxycznych z udziałem dopełniacza [5], a drugą — silna reakcja układu immunologicznego gospodarza na przeciwciało traktowane jako obcogatunkowy antygen (HAMA, *human antimouse antibody*) [1]. Wprowadzenie przeciwciał chimerowych i humanizowanych znacznie zmniejszyło ich immunogenność, a wraz z tym — nasilenie działań niepożądanych. Istotnym ograniczeniem immunoterapii jest niejednorodny rozkład antygenów na powierzchni i wewnątrz guza [15], jego zmienne ukrwienie [8] oraz zwiększone ciśnienie śródmiąższowe i obecność ognisk martwicy w obrębie nacieku nowotworowego, zmniejszające zdolność przenikania do niego przeciwciał [16]. Szacuje się, że z powodu tych czynników cząsteczka IgG może pokonywać odcinek 1 mm wewnątrz guza przez 2 dni, a odległość 1 cm przez 7–8 miesięcy [8]. Dodatkowo uważa się, że w otoczeniu guza może znajdować się tylko niewielka liczba komórek efektorowych dla reakcji ADCC. Ponadto część antygenów może przedostawać się do dużych naczyń krwionośnych, gdzie po

związaniu z wolnymi przeciwciałami zmniejsza się ich stężenie w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Nie bez znaczenia jest również powstawanie reakcji krzyżowych z antygenami tkanek prawidłowych. Mimo tych ograniczeń, wyniki badań przedklinicznych i klinicznych wskazują na rosnące znaczenie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu guzów litych.

Przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu guzów litych

Trastuzumab

Trastuzumab jest przeciwciałem humanizowanym skierowanym przeciwko receptorowi HER-2 należącemu do rodziny receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu. Receptor ten występuje na powierzchni zdrowych komórek, ale w przypadku niektórych nowotworów, w tym w 25–30% raków piersi, dochodzi do jego nadekspresji lub do amplifikacji odpowiadającego mu protoonkogenu HER-2. Cecha ta wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem [17, 18]. Trastuzumab, łącząc się z zewnątrzkomórkowym fragmentem receptora, powoduje zahamowanie przekazywania sygnału do jądra komórkowego, a tym samym blokuje zdolność komórek do proliferacji. Dodatkowo przeciwciało to pobudza cytotoxyczność uzależnioną od przeciwciał i układu dopełniacza [19]. Wykazano również synergizm działania trastuzumabu z cytostatykami, polegający na blokowaniu mechanizmów naprawczych w komórkach nowotworowych uszkodzonych pod wpływem chemioterapii [20]. Skuteczność trastuzumabu w leczeniu HER-2 dodatniego rozsialego raka piersi była przedmiotem kilku badań klinicznych z losowym doбором chorych. W badaniu II fazy, które objęło 222 pacjentki, Cobleigh i wsp. [21] wykazali aktywność trastuzumabu w II linii leczenia. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 15% chorych, a mediana czasu do progresji wyniosła 9,1 miesiąca. Z kolei w badaniu klinicznym III fazy 469 chorych na zaawansowanego raka piersi, przydzielono losowo do leczenia paklitaksellem lub schematem AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) z dodatkiem lub bez dodatku trastuzumabu [22]. W grupie leczonej przeciwciałem monoklonalnym uzyskano znamienne wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio: 50% i 32%; $p < 0,001$), wydłużenie czasu do progresji (odpowiednio: 7,4 i 4,6 miesiąca; $p < 0,001$), dłuższy czas trwania odpowiedzi (mediana odpowiednio: 9,1 i 6,1 miesiąca; $p < 0,001$) oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (mediana odpowiednio: 25,1 i 20,3 miesiąca; $p = 0,046$). Skojarzenie trastuzumabu ze schematem AC wiązało się jednak z bardzo wysokim ryzykiem uszkodzenia serca (27%). Badanie to

stało się podstawą zarejestrowania leku przez FDA. W innym badaniu III fazy skojarzenie trastuzumabu z docetakselem pozwoliło uzyskać zwiększenie odsetka remisji (odpowiednio: 61% i 34%), czasu do progresji (mediana: 11,7 i 6,1 miesiąca) oraz czasu przeżycia (mediana: 31,2 i 22,7 miesiąca) w porównaniu z monoterapią docetakselem [23]. Trastuzumab próbowano stosować także w skojarzeniu z innymi cytostatykami, w tym z winorelbina, cisplatyną i etopozydem, w większości przypadków wykazując synergizm działania [24, 25]. W jednym z badań II fazy trastuzumab podawano w skojarzeniu z paklitakselem także chorym na rozlanego raka piersi bez nadekspresji HER-2 [26]. Wyniki w tej grupie były jednak znacznie gorsze niż u chorych HER-2-dodatnich. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, że korzyść z leczenia trastuzumabem odnoszą wyłącznie chore z nadekspresją receptora HER-2 lub amplifikacją onkogenu HER-2 [27]. Obecnie skojarzenie trastuzumabu ze schematem chemioterapii niezawierającym antracyklin w wielu krajach stało się rutynową metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją receptora HER-2. Trastuzumab jest jednak nieskuteczny u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ z uwagi na dużą masę cząsteczkową nie przenika on bariery krew-mózg [28].

Duże nadzieje wiąże się również z możliwością wykorzystania trastuzumabu w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego. W tym celu przeprowadzono cztery duże wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne III fazy (NSABP — B-31; NCCTG N9831; BCIRG 006 i HERA), obejmujące w sumie ponad 12 000 chorych na raka piersi [29, 30]. W łącznej analizie badań NSABP B-31 oraz NCCTG N9831 wykazano, że trastuzumab podawany równocześnie z paklitakselem (schemat AC → TH) spowodował znaczące zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (różnica między grupami wyniosła 12% w ciągu 3 lat; $p < 0,0001$), w tym zwłaszcza ryzyka przerzutów odległych (odsetek chorych wolnych od przerzutów odległych odpowiednio: 90,4% i 81,5%; $p < 0,0001$). W grupie chorych otrzymujących trastuzumab stwierdzono również zmniejszenie o 1/3 ryzyka zgonu ($p = 0,015$) [31]. Równocześnie jednak w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia niewydolności serca (częstość jej występowania wyniosła odpowiednio 4,1% w badaniu B-31; 2,9% w badaniu N9831 i 0,8% w grupie kontrolnej) [31, 32]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu HERA, w którym trastuzumab podawano przez 12 lub 24 miesiące po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej. Po roku obserwacji stwierdzono, że niezależnie od cech klinicznych oraz stosowanej chemioterapii, leczenie przeciwciałem zwiększyło udział 2-letniego przeżycia bez wznowy

(86% w porównaniu z 77% w grupie kontrolnej; $p < 0,0001$) oraz bez przerzutów odległych (odpowiednio: 91 i 83%; $p < 0,0001$) [33]. Optymistyczne wyniki osiągnięto również w badaniu BCIRG 006, w którym trastuzumab podawano z docetakselem (schemat AC → DH → H) lub z docetakselem w skojarzeniu z pochodną platyny — cisplatyną lub karboplatiną (schemat TCH → H) [34]. W obydwu grupach uzyskano zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (odpowiednio o 51% oraz 39%). W ramieniu z antracyklinami wyższy był jednak odsetek działań kardiotoksycznych (odpowiednio: 2,3% i 1,2%).

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trastuzumabu należą gorączka, dreszcze, dolegliwości bólowe oraz osłabienie i nudności, ale najpoważniejsze jest kardiotoksyczne działanie leku. Dotychczas nie ustalono mechanizmu tego zjawiska, przypuszcza się jednak, że może ono wynikać ze zwiększonego wychwytywania trastuzumabu przez komórki mięśnia sercowego [19]. W większości badań stosowano dawkę nasycającą leku wynoszącą 4 mg/kg i dawkę podtrzymującą 2 mg/kg/tydzień. Możliwe jest także podawanie leku co 3 tygodnie — wówczas dawka nasycająca i podtrzymująca wynoszą odpowiednio: 8 mg/kg i 6 mg/kg.

Badania kliniczne z udziałem trastuzumabu dotyczą również innych nowotworów, w których dochodzi do nadekspresji receptora HER-2, w tym niedrobnokomórkowego raka płuca, raka jajnika, raka pęcherza moczowego oraz nowotworów przewodu pokarmowego [35]. Dotychczasowy stan wiedzy nie pozwala jednak na ustalenie klinicznej wartości preparatu w tych zastosowaniach.

Bewacizumab

Bewacizumab jest przeciwciałem humanizowanym skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu dla komórek śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Zapobiega on reakcji ligand-receptor, uniemożliwiając przekazywanie sygnału do wnętrza komórki. Czynniki wzrostu dla komórek śródbłonna odgrywa kluczową rolę w procesie angiogenezy [36], a jego stężenie w surowicy zależy od zaawansowania choroby nowotworowej oraz wiąże się z czasem przeżycia [37].

Aktywność bewacizumabu badano między innymi u chorych na raka jelita grubego, raka nerki, raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka stercza, raka trzustki oraz raka jajnika. Podstawą do rejestracji tego preparatu były wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy obejmującego chorych na rozlanego raka jelita grubego [38]. Do badania włączono 813 chorych, którzy w pierwszej linii chemioterapii otrzymali schemat zawierający 5-fluorouracyl, leukoworynę i irinotekan z udziałem lub bez udziału

bewacizumabu. W grupie otrzymującej przeciwciało monoklonalne uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi (odpowiednio: 49% i 35%; $p = 0,004$), wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (mediana odpowiednio: 20,3 i 15,6 miesiąca; $p \leq 0,001$) oraz czasu do progresji (mediana odpowiednio: 10,6 i 6,2 miesiąca; $p < 0,001$) [38]. Skuteczność bewacizumabu w leczeniu zaawansowanego nowotworu zachęciła do realizacji kolejnych projektów badawczych. Obecnie trwają dwa duże badania kliniczne III fazy z udziałem chorych na rozlanego raka jelita grubego (E3200, NO16966C). Wstępne wyniki pierwszego z nich (bewacizumab w leczeniu drugiej linii uogólnionego raka jelita grubego z wykorzystaniem schematu FOLFOX4) przedstawiono podczas kongresu ASCO w 2005 roku [39]. W grupie otrzymującej leczenie skojarzone osiągnięto wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (mediana odpowiednio: 12,5 i 10,7 miesiąca; $p = 0,0024$) oraz czasu do progresji (mediana odpowiednio: 7,4 i 5,5 miesiąca; $p = 0,0003$). Natomiast przydatność bewacizumabu w leczeniu uzupełniającym pierwotnego raka jelita grubego zostanie oceniona między innymi w badaniu QUASAR 2.

W zaawansowanym raku piersi przeprowadzono dwa badania kliniczne III fazy z zastosowaniem bewacizumabu. W pierwszym z nich 462 chore po leczeniu antracyklinami i taksoidami poddano chemioterapii z udziałem lub bez udziału bewacizumabu [40]. W grupie otrzymującej kapecytabinę z bewacizumabem uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi (odpowiednio: 19,8% i 9,1%; $p = 0,001$), jednak bez istotnego wpływu na czas do progresji oraz całkowity czas przeżycia. W drugim badaniu, obejmującym 715 chorych, porównywano skuteczność paklitakselu z dodatkiem lub bez dodatku bewacizumabu w pierwszej linii leczenia [41]. We wstępnych wynikach wykazano wydłużenie czasu do progresji (mediana odpowiednio: 11,0 i 6,1 miesiąca; $p < 0,001$) u chorych otrzymujących bewacizumab.

Obecnie przygotowywane jest randomizowane badanie kliniczne III fazy z udziałem bewacizumabu w raku trzustki [36]. Toczą się także badania kliniczne III fazy u chorych na zaawansowanego raka nerki (CALGB 90206) oraz niedrobnokomórkowego raka płuca [36, 42]. Wstępne wyniki badania ECOG 4599 (badanie II/III fazy), które objęło ponad 850 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB/IV przedstawiono podczas kongresu ASCO w 2005 roku. W grupie, w której do chemioterapii drugiej linii (paklitaksel z cisplatiną) dodano bewacizumab, stwierdzono znaczne wydłużenie czasu przeżycia ($p = 0,0075$). Efekt ten zaobserwowano jednak wyłącznie u chorych na raka nieplaskonabłonkowego [42].

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacizumabu należą powikłania zakrzepowo-zatorowe, skłonność do krwawień, nadciśnienie tętnicze oraz

białkomocz [43]. Lek podaje się raz na dwa tygodnie w dawce 5 mg/kg.

Cetuksimab

Cetuksimab jest przeciwciałem chimerowym, skierowanym przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Stwierdzono, że komórki wielu nowotworów pochodzenia nabłonkowego, w tym raka jelita grubego, raka przełyku, niedrobnokomórkowego raka płuca czy nowotworów regionu głowy i szyi wykazują nadekspresję tego receptora, co wiąże się z gorszym rokowaniem oraz większym ryzykiem rozwoju oporności na leczenie [44]. Cetuksimab utrudnia wiązanie się ligandu z EGFR, przyłączając się do jego zewnątrzkomórkowej domeny oraz sprzyjając internalizacji i degradacji receptora. W efekcie dochodzi do zablokowania rozplemu i wzrostu komórek nowotworowych [45, 46].

Na podstawie wyników badania II fazy BOND (*Bowel Oncology with Cetuximab Antibody*) [47] w 2004 roku FDA zarejestrowała cetuksimab w leczeniu rozlanego raka jelita grubego w skojarzeniu z irinotekaniem lub, w przypadku oporności na irinotekan, w monoterapii. Badanie to przeprowadzono w grupie 329 chorych, u których wystąpiła oporność na irinotekan. Chorych losowo przydzielano do dwóch grup, z których w jednej cetuksimab podawano w monoterapii, a w drugiej — w skojarzeniu z irinotekaniem. W grupie otrzymującej obydwie leki uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi (odpowiednio: 23% i 11%; $p = 0,007$) oraz wydłużenie mediany czasu do progresji (odpowiednio: 4,1 i 1,5 miesiąca; $p < 0,001$) [47]. Obecnie toczą się trzy badania kliniczne III fazy (MABEL, EPIC, CRYSTAL), które mają objąć łącznie 3400 chorych na zaawansowanego raka jelita grubego [48]. Planuje się także ocenę przydatności cetuksimabu w leczeniu uzupełniającym pierwotnego raka jelita grubego (schemat FOLFOX-4 z cetuksimabem) [48]. Aktywność cetuksimabu wykazano również w nowotworach nabłonkowych regionu głowy i szyi. W badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), obejmującym chorych na zaawansowane raki regionu głowy i szyi, dodanie cetuksimabu do cisplatiny miało związek z istotnym zwiększeniem odsetka odpowiedzi na leczenie (odpowiednio: 26% i 10%; $p = 0,029$) [49]. Szczególnie obiecujące są wstępne wyniki kolejnego badania klinicznego III fazy, w którym oceniano skuteczność kojarzenia cetuksimabu z radioterapią u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi. Zastosowanie przeciwciała wiązało się z większym odsetkiem wyliczeń miejscowych oraz wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia [50]. Duże nadzieje budzi także moż-

liwość stosowania cetuksimabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne II fazy sugerują, że dodanie przeciwciała do chemioterapii może poprawiać wyniki leczenia [1, 8]. Potwierdzić to mają między innymi trwające obecnie badania kliniczne III fazy: IMCL-0452, w którym w drugiej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca podaje się docetaxel lub pemetrekset z dodatkiem lub bez dodatku cetuksimabu, oraz EMR-046, w którym chorzy otrzymują pierwszorazową chemioterapię z udziałem cisplatyny i winorelbiny z dodatkiem lub bez dodatku cetuksimabu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym tego przeciwciała jest wysypka, której nasilenie w niektórych doniesieniach przypisuje się wrażliwości na leczenie [51]. Dawka nasycająca leku podawana w pierwszym tygodniu leczenia wynosi 400 mg/m², a podtrzymująca 250 mg/m²/tydzień.

Edrekolomab

Edrekolomab jest przeciwciałem mysim skierowanym przeciwko antygenowi 17-1A, występującemu na powierzchni komórek nowotworowych wywodzących się głównie z przewodu pokarmowego [52, 53]. Stopień jego ekspresji wiąże się ze zwiększoną aktywnością proliferacyjną. Ocenia się, że mechanizm działania edrekolomabu polega na indukcji cytotoksyczności komórkowej uzależnionej od przeciwciał (ADCC) oraz dopełniacza (CDC) [54].

Wiele uwagi poświęcono możliwościom wykorzystania edrekolomabu w leczeniu uzupełniającym miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego. W badaniu II fazy lek ten, stosowany po zabiegu operacyjnym u chorych na raka jelita grubego w stopniu zaawansowania C według klasyfikacji Dukesa, zmniejszył względne ryzyko zgonu ($p < 0,01$) oraz wystąpienia przerzutów odległych ($p = 0,004$) w porównaniu z grupą kontrolną [55]. Wyniki te nie znalazły jednak potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych III fazy, które łącznie objęły 4600 chorych [55, 56]. Obecnie realizowane są dwa kolejne badania z losowym doбором chorych (badanie 157-003: edrekolomab vs. obserwacja w II stopniu zaawansowania raka jelita grubego oraz 157-004: edrekolomab z 5-FU/LV vs. 5-FU/LV w II/III stopniu zaawansowania). Wstępne wyniki wymienionych badań wskazują jednak, że stosowanie edrekolomabu w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego nie ma istotnego wpływu na czas do wznowy oraz całkowity czas przeżycia [57]. Spośród działań niepożądanych tego leku najczęściej obserwuje się biegunkę, nudności

i wymioty oraz dolegliwości bólowe ze strony przewodu pokarmowego [54].

Radioimmunoterapia

Radioimmunoterapia wykorzystuje zdolność przeciwciał monoklonalnych do wybiórczego łączenia się z antygenami komórek nowotworowych oraz ich niszczenia za pomocą radioizotopu związanego z przeciwciałem. Wybiórcze gromadzenie się radioizotopu powoduje, że działaniem promieniowania objęte są wyłącznie komórki posiadające na swojej powierzchni dany antygen oraz — dzięki zjawisku *crossfire* — ich najbliższe sąsiedztwo. Dotychczas zarejestrowano dwa przeciwciała znakowane radioizotopami (⁹⁰Y-ibritumomab-tiuksetan i ¹³¹I-tositumomab), obydwa w leczeniu nowotworów układu chłonnego [8]. Doświadczenia w zastosowaniu radioimmunoterapii w guzach litych nadal są niewielkie. Podejmowano próby stosowania przeciwciał monoklonalnych związanych z radioizotopem w zaawansowanym raku piersi, jajnika, jelita grubego, nerek, gruczołu krokowego oraz guzach ośrodkowego układu nerwowego [8, 58–60]. Uzyskiwane wyniki nie dały jednak podstaw do przeprowadzenia dużych badań klinicznych.

Podsumowanie

Rozwój diagnostyki molekularnej oraz inżynierii genetycznej przyczynił się do opracowania i wprowadzenia do praktyki klinicznej wielu przeciwciał monoklonalnych. Dotychczas leki te znalazły zastosowanie w zaawansowanym raku piersi oraz jelita grubego, ale w przypadku kilku innych nowotworów są one przedmiotem intensywnych badań (tab. 1), które zapewne istotnie rozszerzą wskazania terapeutyczne. Nadal nie znaleziono optymalnego sposobu stosowania przeciwciał monoklonalnych oraz możliwości ich łączenia z tradycyjnymi metodami leczenia. Konieczne wydaje się również określenie czynników predykcyjnych, które wskazałyby podgrupy chorych odnoszących największe korzyści ze stosowania tych leków. Istotnym ograniczeniem pozostaje wysoki koszt leczenia. Przykładowo koszt rocznej kuracji trastuzumabem wynosi w Polsce 140 000 zł, bewacizumabem — 170 000 zł, a cetuksimabem — 185 000 zł. Być może rozwiązanie tego problemu przyniesie obecnie realizowany międzynarodowy program badawczy Unii Europejskiej (AIMS, *Advanced Interactive Materials by design*), którego celem jest znaczące zmniejszenie kosztów wytwarzania przeciwciał monoklonalnych.

Tabela 1. Przykłady przeciwciał monoklonalnych poddawanych obecnie badaniom klinicznym**Tabela 1. Examples of monoclonal antibodies in clinical trials**

Antygen	Nowotwór	Nazwa przeciwciała	Rodzaj przeciwciała	Faza badania klinicznego
CEA	Nowotwory pochodzenia nabłonkowego	⁹⁰ Y-CEA-cide	Humanizowane z radioizotopem	I/II
EGFR	Rak jelita grubego, nowotwory płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi, niedrobnokomórkowy rak płuca	EMD72000 (matuzumab)	Humanizowane	II
		h-R3	Humanizowane	I/II
		ABX-EGF (panitumumab)	Ludzkie (mysz transgeniczna)	II/III
VEGFR2	Guzy lite	IMC-1C11	Chimerowe	II/III
A33	Rak jelita grubego	huA33	Humanizowane	I/II
G250/MN	Rak nerki	G250	Chimerowe	I/II
Lewis Y	Nowotwory pochodzenia nabłonkowego	SGN-15	Chimerowe	I/II
		Hu3S193	Humanizowane	I
GD3	Czerniak	KW-2871	Chimerowe	I
HER2/NEU	Guzy lite	Pertuzumab	Humanizowane	I

Piśmiennictwo

- Heri court J., Riche t C. De la Serotherapie dans la Traitement du cancer. C.R. Acad. Sci. 1895; 121: 567–569. Cytowane za: Stern M., Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2005; 541: 11–29.
- Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495–497.
- 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.
- Ritz J., Schlossman S.F. Utilization of monoclonal antibodies in the treatment of leukemia and lymphoma. Blood 1982; 59: 1–11.
- Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W. Immunologia. Państwowe Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 522–544.
- Miller R.A., Maloney D.G., Warnke R., Levy R. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 517–522.
- von Mehren M., Adams G.P., Weiner L.M. Monoclonal antibody therapy for cancer. Annu Rev. Med. 2003; 54: 343–369.
- Jakóbsiak M. Immunologia. Państwowe Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1993; 58–67.
- Lydyard P.M., Whelau A., Fauger M.W. Krótkie wykłady z immunologii. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001; 320–323.
- www.ama-assn.org/ama/pub/category/13280.html
- Houghton A.N., Mintzer D., Cordon-Cardo C. i wsp. Mouse monoclonal IgG3 antibody detecting GD3 ganglioside: a phase I trial in patients with malignant melanoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985; 82: 1242–1246.
- Steplewski Z., Lubeck M.D., Koprowski H. Human macrophages armed with murine immunoglobulin G2a antibodies to tumors destroy human cancer cells. Science 1983; 221: 865–867.
- Trauth B.C., Klas C., Peters A.M. i wsp. Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. Science 1989; 245: 301–305.
- Ross J.S., Schenkein D.P., Pietrusko R. i wsp. Targeted therapies for cancer 2004. Am. J. Clin. Pathol. 2004; 122: 598–609.
- Green M.C., Murray J.L., Hortobagyi G.N. Monoclonal antibody therapy for solid tumors. Cancer Treat. Rev. 2000; 26: 269–286.
- Jain R.K., Baxter L.T. Mechanisms of heterogeneous distribution of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors: significance of elevated interstitial pressure. Cancer Res. 1988; 48: 7022–7032.
- Albanell J., Baselga J. Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody, for the treatment of breast cancer. Drugs Today (Barc) 1999; 35: 931–946.
- Press M.F., Bernstein L., Thomas P.A. i wsp. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 2894–2904.
- Treish I., Schwartz R., Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. Am. J. Health Syst. Pharm. 2000; 57: 2063–2076.
- Pegram M., Hsu S., Lewis G. i wsp. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. Oncogene. 1999; 18: 2241–2251.
- Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. i wsp. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 2639–2648.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 783–792.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. i wsp. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 4265–4274.
- McKeage K., Perry C.M. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. Drugs. 2002; 62: 209–243.
- Pegram M.D., Lopez A., Konecny G., Slamon D.J. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. Semin. Oncol. 2000; 27 (supl. 11): 21–25.
- Seidman A.D., Fornier M.N., Esteva F.J. i wsp. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2587–2595.
- Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. Oncology 2001; 61 (supl. 2): 14–21.

28. Duchnowska R., Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 312–318.
29. Smith I. Adjuvant treatment for early breast cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (supl. 2): 182–187.
30. Leyland-Jones B., Smith I. Role of Herceptin in primary breast cancer: views from North America and Europe. *Oncology* 2001; 61 (supl. 2): 83–91.
31. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
32. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. i wsp. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7811–7819.
33. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
34. www.stopbreastcancer.org/bin/index.asp?strid=770&depid=20 Genentech announces interim data on efficacy and safety on BCIRG 006, phase III clinical trial of chemotherapy with or without Herceptin in the adjuvant setting.
35. Charliński G., Boguradzki P. Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu guzów litych. *Współczesna Onkologia* 2003; 38: 39–44.
36. Midgley R., Kerr D. Bevacizumab — current status and future directions. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 999–1004.
37. Karayiannakis A.J., Bolanaki H., Syrigos K.N. i wsp. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis. *Cancer Lett.* 2003; 194: 119–124.
38. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
39. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. i wsp. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2 (abstrakt 2).
40. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A. i wsp. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 792–799.
41. Miller K.D. doniesienie ustne, sesja: Advances in Monoclonal Antibody Therapy for Breast Cancer. ASCO 2005.
42. Sandler A.B., Gray R., Brahmer J. i wsp. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial — E4599. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2 (abstrakt 4).
43. Bergsland E., Dickler M.N. Maximizing the potential of bevacizumab in cancer treatment. *Oncologist* 2004; 9 (supl. 1): 36–42.
44. Shimada H., Hoshino T., Okazumi S. i wsp. Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2002; 86: 552–557.
45. Lin Y.S., Nguyen C., Mendoza J.L. i wsp. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288: 371–378.
46. Mordenti J., Thomsen K., Licko V. i wsp. Efficacy and concentration-response of murine anti-VEGF monoclonal antibody in tumor-bearing mice and extrapolation to humans. *Toxicol. Pathol.* 1999; 27: 14–21.
47. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. i wsp. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.
48. Ciardiello F., De Vita F., Orditura M. i wsp. Cetuximab in the treatment of colorectal cancer. *Future Oncol.* 2005; 1: 173–181.
49. Burtness B.A., Li Y., Flood W. i wsp. Phase III trial comparing cisplatin (C) + placebo (P) to C + anti-epidermal growth factor antibody (EGF-R) C225 in patients (pts) with metastatic/recurrent head and neck cancer (HNC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 226 a, (abstrakt 901).
50. Bonner J.A., Giralt J., Harari P.M. i wsp. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 22: 14S, (abstrakt 5507).
51. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 292–302.
52. Veronese M.L., O'Dwyer P.J. Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40: 1292–1301.
53. Haller D.G. Update on chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15 (supl. 5): 11–15.
54. Adkins J.C., Spencer C.M. Edrecolomab (monoclonal antibody 17-1A). *Drugs* 1998; 56: 619–626.
55. Riethmuller G., Holz E., Schlimok G. i wsp. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1788–1794.
56. Fields A.L., Keller A.M., Schwartzberg L. i wsp. Edrecolomab (17-1A antibody) (EDR) in combination with 5-fluorouracil (FU) based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a randomised north american phase III study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 128 a, (abstrakt A508).
57. Hartung G., Hofheinz R.D., Dencausse Y. i wsp. Adjuvant therapy with edrecolomab versus observation in stage II colon cancer: a multicenter randomized phase III study. *Onkologie.* 2005; 28: 347–350.
58. O'Donnell R.T., DeNardo S.J., Yuan A. i wsp. Radioimmunotherapy with (111)In(90)Y-2IT-BAD-m170 for metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 1561–1568.
59. Meredith R.F., Alvarez R.D., Partridge E.E. i wsp. Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer: a phase I study. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001; 16: 305–315.
60. DeNardo S.J. Radioimmunodetection and therapy of breast cancer. *Semin. Nucl. Med.* 2005; 35: 143–151.