

Terapie celowane w leczeniu raka jajnika



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania
w celu poprawy zdrowia kobiet

Scientific Advisory Committee,
Opinion Paper numer 12, grudzień 2008

1. Wstęp

Co roku w Wielkiej Brytanii rozpoznawanych jest ponad 6600 przypadków raka jajnika, a 4400 kobiet umiera w konsekwencji tej choroby.¹ U wielu kobiet w chwili rozpoznania choroby jest zaawansowana, a rokowanie złe. Pięcioletnie przeżycie w zaawansowanym raku jajnika wynosi około 20-40%.² Obecny standard postępowania obejmuje radykalną resekcję operacyjną w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny. Mimo znacznych postępów w strategiach chirurgicznych i chemioterapii poprawa skuteczności leczenia jest niewielka. Nadal występuje istotne ryzyko nawrotu choroby i oporności na leczenie. Dlatego konieczna jest poprawa skuteczności stosowanych obecnie opcji terapeutycznych.

W wielu chorobach nowotworowych, takich jak białaczka, rak piersi, jelita czy nerek skuteczne okazują się nowe leki ukierunkowane na swoiste cele biologiczne. Celem tych leków są komórki nowotworowe lub ich mikrośrodowisko. Mechanizmy działania wykorzystują swoiste dla guza zaburzenia molekularne. Takie podejście

wydaje się obiecujące ze względu na większą selektywność i mniejszą toksyczność w porównaniu do tradycyjnych metod leczenia, takich jak chemioterapia. Ostatnio rośnie zainteresowanie ich wykorzystaniem w raku jajnika (rycina).

2. Inhibitory angiogenezy

Angiogeneza, powstawanie nowych naczyń krwionośnych, stanowi kluczowy element rozrostu nowotworu i powstawania przerzutów. Skierowanie leczenia na ten proces jest obiecującą strategią w leczeniu raka jajnika. Bewacyzumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), jest pierwszym lekiem celowanym, który wykazał istotną aktywność w monoterapii w raku jajnika. Niedawne badanie II fazy, prowadzone w nawrotowych rakach jajnika odpowiadających na leczenie związkami platyny, wykazało wskaźnik odpowiedzi oraz 6-miesięczne przeżycie bez progresji w wysokości odpowiednio 21 i 40%.³ Choć inne badanie II fazy poświęcone ocenie bewacyzumabu w raku jajnika przerwano ze względu na wystąpienie perforacji przewodu pokarmowego, opublikowano dane wykazujące, że w chorobie odpornej na związki platyny wskaźniki odpowiedzi i 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 16 i 28%.⁴ Te wyniki wypadają korzystnie w porównaniu z uzyskanymi we wcześniejszych badaniach II fazy poświęconych terapiom cytotoksycznym. Działania niepożądane obejmują nadciśnienie (22%),³ białkomocz (32%)³ i perforacje przewodu pokarmowego (5,4%).⁵ Monoterapia bewacyzumabem jest raczej dobrze to-

lerowana. Należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań poświęconych leczeniu w nawrotowym raku jajnika. Ponadto w terapii skojarzonej leki antyangiogenne mogą wzmacniać skuteczność chemioterapii. Ta koncepcja jest obecnie poddawana ocenie w dwóch badaniach III fazy oceniających skuteczność dodania bewacyzumabu do leczenia pierwszego rzutu karboplatiną/paklitakselem w raku jajnika (badania Gynaecologic Oncology Group [GOG] 218 i International Collaborative Ovarian Neoplasm [ICON] 7). Bewacyzumab jest oceniany w badaniach II fazy w połączeniu z erlotynibem, lekiem skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu naskórka (epidermal growth factor, EGF), i innymi lekami cytotoksycznymi, takimi jak doustny cyklofosfamid w małych dawkach. Trwają badania nad innymi inhibitorami angiogenezy, w tym AZD2171 (ICON 6). Prawdopodobnie maksymalne korzyści z takiego leczenia będą osiągnięte w przypadkach, gdy zaawansowanie choroby jest niewielkie. Trwają prace nad terapią podtrzymującą z zastosowaniem leków o działaniu antyangiogennym, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie standardowe w raku jajnika (badania GOG 218 i ICON 6).

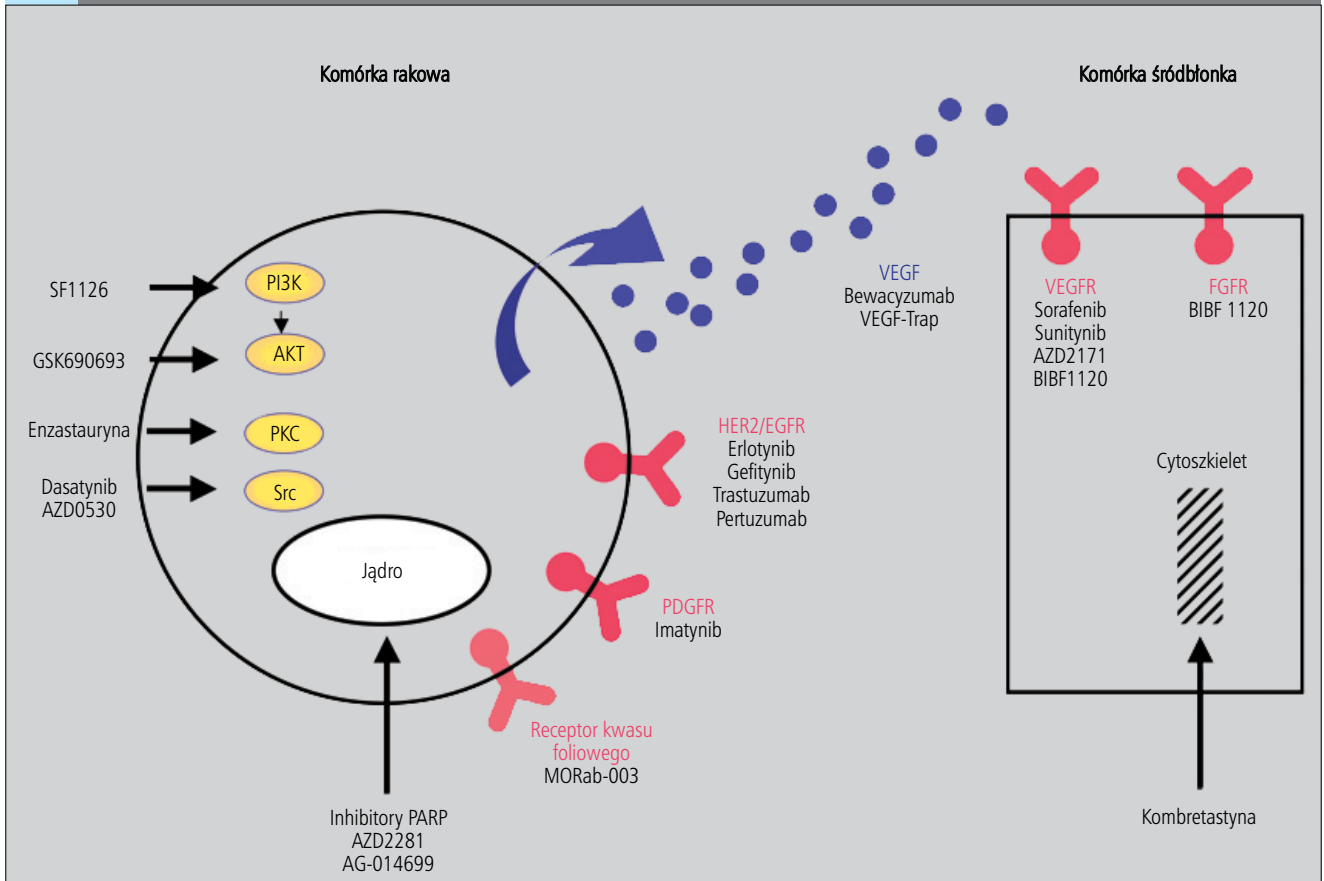
3. Inhibitory polimerazy poli(ADP)rybozy

U nosicieli mutacji w genie *BRCA* występują zaburzenia w naprawie DNA. W związku z tym u takich osób istnieje podwyższone ryzyko rozwoju raka jajników (ryzyko w ciągu życia 10-40%). Inhibitory polimerazy poli(ADP)rybozy (PARP) działają przez wywoływanie określonych uszkodzeń DNA, które do naprawy wymagają

W imieniu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotowali: Dr S Banerjee, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, Professor ME Gore, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London i recenzowali:

Dr AA Ahmed, Senior Subspecialty Trainee in Gynaecological Oncology, Cambridge Research Institute, RAF Crawford FRCOG, Cambridge, Dr Hohn A Green FRCP, Clatterbridge Centre for Oncology, Professor HC Kitchner FRCOG, Manchester, JA Latimer MRCOG, Cambridge, RCOG Consumers' Forum, RCOG Ethics Committee, Dr N Reed, Beatson Oncology Centre Glasgow, Professor JH Shepherd FRCOG, London. Głównymi recenzentami z ramienia Scientific Advisory byli: Professor S Thornton FRCOG, przewodniczący, Professor R Anderson FRCOG, wiceprzewodniczący. Za ostateczną wersję odpowiada Scientific Advisory Committee RCOG.

RYCINA. Przykłady terapii celowanych w raku jajnika.



Nowe cele terapeutyczne w komórce rakowej lub jej mikrośrodowisku (komórka śródbłonna). VEGF jest wydzielany przez komórki rakowe i wpływa na otaczające je komórki śródbłonna, promując angiogenezę. Proces angiogenezy może zostać zahamowany przez: bezpośrednie skierowanie leczenia na VEGF (bewacyzumab, VEGF-Trap), hamowanie VEGF (sorafenib, sunitynib, AZD2171, BIBF1120), hamowanie FGFR (BIBF1120) lub zaburzenie struktury ścian naczyń przez leki zakłócające strukturę cytoszkieletu (kombretastyna). Zaznaczono kluczowe procesy, takie jak proliferacja, przeżycie i inwazja komórek rakowych oraz będące przedmiotem trwających badań klinicznych terapie, których celem są komórki rakowe. Inhibitory PARP prowadzą do powstania określonych uszkodzeń DNA, do których naprawy konieczne są czynne białka *BRCA1* i *BRCA2*. PI3K – kinaza 3 fosfatydyloinozytolu, EGFR – receptor czynnika wzrostu naskórka, HER2 – ludzki czynnik wzrostu naskórka 2, PKC – kinaza białkowa C, VEGFR – receptor czynnika wzrostu śródbłonna, FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów, PARP – polimeraza poli(ADP)rybozy

czynnych genów *BRCA1* lub *BRCA2*. U kobiet chorych na raka związanego z *BRCA* w komórkach guza nie występują *BRCA1* lub *BRCA2* typu dzikiego, ale komórki prawidłowe zawierają zachowaną pojedynczą kopię odpowiedniego genu typu dzikiego. Ta różnica między komórkami rakowymi a prawidłowymi oznacza, że inhibitory PARP selektywnie eliminują komórki rakowe, oszczędzając komórki prawidłowe.⁶ Wstępne obserwacje kobiet z mutacją *BRCA* i rakiem jajnika w badaniu I fazy oceniającym hamowanie PARP są zachęcające i wskazują na niską toksyczność oraz obiecujące kliniczne odpowiedzi radiologiczne

i serologiczne.⁷ Trwają badania II fazy tego leku, którymi objęto nosicielki *BRCA* chore na raka piersi lub jajnika. Hamowanie PARP może stać się metodą leczenia częściej wybieraną w sporadycznych rakach jajnika, ponieważ zaburzenie czynności *BRCA* jest względnie powszechne.⁸

4. Inhibitory receptora czynnika wzrostu naskórka i receptora ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2

Receptor czynnika wzrostu naskórka (epidermal growth factor receptor, EGFR) i receptor ludzkiego czynnika

wzrostu naskórka 2 (human epidermal growth factor 2, HER2) są receptorami z domeną kinazy tyrozynowej biorącymi udział w proliferacji i przeżyciu komórek. Dane z badań przedklinicznych wskazują, że EGFR i HER2 stanowią potencjalne cele w raku jajnika. Wyniki badań II fazy oceniających erlotynib, gefitynib (inhibitory EFGR), trastuzumab (lek, którego celem jest HER2) i pertuzumab (inhibitor dimeryzacji HER2) są raczej rozczarowujące. Skuteczność terapii anty-HER2 może być ograniczona mniejszą od oczekiwanej ekspresją HER2 (11%).⁹ Trwają badania oceniające, czy aktywacja HER2 mo-

TABELA

Badania kliniczne oceniające terapie celowane w raku jajnika; badania II i III fazy prowadzone w Wielkiej Brytanii

Terapia celowana	Typ terapii	Badanie kliniczne	Typ interwencji	Cechy kliniczne choroby
AZD2171	Inhibitor angiogenezy	ICON 6	Leczenie skojarzone i monoterapia podtrzymująca	Wznowa wrażliwa na związki platyny
Bewacyzumab	Inhibitor angiogenezy	ICON 7	Leczenie skojarzone*	Leczenie pierwszego rzutu
Wychwyty VEGF	Inhibitor angiogenezy	—	Monoterapia*	Wodobrzusze
Kombretastatyna	Czynnik zaburzający strukturę ścian naczyń	UKCTC-207	Leczenie skojarzone	Choroba zaawansowana oporna na związki platyny
BIBF1120	Inhibitor angiogenezy	Badanie BIBF1120	Monoterapia podtrzymująca	Wznowa
AZD2281	Inhibitor PARP	ICEBERG 3	Monoterapia*	Choroba zaawansowana BRCA+ oporna na związki platyny
AZD2281	Inhibitor PARP	ICEBERG 2	Monoterapia	Choroba zaawansowana BRCA+
AG-014699	Inhibitor PARP	Badanie PARP BRCA	Monoterapia	Choroba zaawansowana BRCA+
Erlotylib	Inhibitor EGFR	EORTC	Monoterapia podtrzymująca*	Choroba wysokiego ryzyka lub zaawansowana, wrażliwa na związki platyny
AZD0530	Inhibitor Src	OVERT-1	Leczenie skojarzone*	Choroba zaawansowana wrażliwa na związki platyny

Leczenie skojarzone — terapia skojarzona z chemioterapią opartą na związkach platyny, EGFR — receptor czynnika wzrostu naskórka, PARP — polimeraza poli(ADP)rybozy, VEGF — czynnik wzrostu śródbłonna

*randomizowane badanie kontrolowane

że być lepszym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leki, których celem jest HER. Inhibitory EGFR lub HER2 w połączeniu z chemioterapią mogą dodatkowo poprawić skuteczność chemioterapii. Oczekuje się na ostateczne wyniki badań analizujących to zagadnienie.

5. Inne cząsteczki sygnałowe

W raku jajnika występują zaburzenia wielu składowych szlaków przekazywania sygnałów. Wynikiem jest aktywacja kluczowych szlaków onkogennych zaangażowanych w takie procesy, jak proliferacja, przeżycie i migracja komórek oraz angiogeneza. Te zmiany komórkowe uczestniczą we wzroście guza i powstawaniu przerzutów, zatem z dużym prawdopodobieństwem wpłyną na wynik leczenia i postępu choroby. Przykładami cząsteczek o kluczowym znaczeniu w przekazywaniu sygnałów są kinaza 3 fosfoinozytolu/białkowa kinaza B (PI3K/AKT), kinaza białkowa C (PKC), kinaza białkowa aktywowana mitogenem (MAPK) oraz receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu

(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR). Trwają prace nad takimi lekami, jak: SF1126 (inhibitor kinazy PI3), GSK690693 (inhibitor AKT), datatynib i AZD0530 (inhibitory Src), sorafenib (inhibitor raf i receptora VEGF), imatynib (inhibitor PDGFR, c-kit) oraz enzastauryna-LY-31765 (inhibitor PKC). Receptor dla kwasu foliowego ulega nadmiernej ekspresji w ponad 90% raków jajnika. MORab-003 (Morphotek Inc.), przeciwciało monoklonalne przeciwko temu receptorowi, jest obecnie poddawane ocenie w badaniu II fazy, którym objęto pacjentki z chorobą nawrotową, odpowiadającą na leczenie oparte na związkach platyny.

6. Zastosowanie w innych nowotworach narządów płciowych

Niektóre opisane tu metody postępowania stosowano także w leczeniu innych nowotworów narządów płciowych. Na przykład na całym świecie trwają badania kliniczne oceniające stosowanie inhibitorów angiogenezy w leczeniu raków szyjki macicy i en-

dometrium oraz inhibitorów EGFR w rakach sromu. Szczególnie zainteresowanie wzbudza możliwość zastosowania inhibitorów celu rapamycyny dla ssaków, mTOR (Temsorilimus-CCI779, Everolimus-RAD001) w leczeniu raka trzonu macicy.

7. Podsumowanie

Leczenie raka jajnika nadal stanowi wyzwanie. Sukces terapii celowanych w innych typach nowotworów zaowocował pracami nad podobnymi lekami ukierunkowanymi na raka jajnika. Obecnie wiele terapii celowanych poddawanych jest ocenie w badaniach klinicznych I/II i III fazy. Te badania powinny dostarczyć informacji na temat ich możliwego zastosowania klinicznego (tabela). Najbardziej obiecującą strategią opracowaną do tej pory wydaje się leczenie skierowane przeciwko procesowi angiogenezy. Trwają badania III fazy oceniające skuteczność bewacyzumabu (GOG 218, ICON 7) w skojarzeniu z chemioterapią w raku jajnika. Wyniki tych badań są oczekiwane z niecierpliwością. Inne wyzwania stojące na drodze opracowa-

nia skutecznego leczenia celowanego obejmują identyfikację biomarkerów, które pozwolą na kierowanie procesem leczenia i ocenę odpowiedzi, pokonanie oporności lekowej, zmniejszenie toksyczności oraz wybór właściwej populacji docelowej. Problemy, które trzeba pokonać przy projektowaniu badań klinicznych, to odpowiedź na pytanie, czy terapia skojarzona jest skuteczniejsza od monoterapii oraz jaka jest rola terapii podtrzymującej w postępowaniu w tym typie nowotworu. Kluczową rolę odgrywają badania translacyjne. Zrozumienie zaburzeń molekularnych leżących u podstaw biologii raka jajnika jest kluczowe dla postępu prac nad właściwymi lekami-kandydatami oraz suk-

cesu tych leków w poprawie wyników leczenia.

© 2008 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Targeted therapies for the management of ovarian cancer, Opinion Paper 12 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENNICTWO

1. Cancer Research UK. CancerStats [<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>].
2. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S162–92.
3. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JL. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165–71.
4. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase II study of bevacizumab in pa-

tients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180–6.

5. Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007;105:3–6.
6. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917–21.
7. Yap TA, Boss DA, Fong PC, Roelvink M, Tutt A, Carmichael J, et al. First in human phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of KU-0059436 (Ku), a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP) in cancer patients (p), including *BRCA* 1/2 mutation carriers. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007; 25 (June 20 Supplement): 3529 [www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=32016].
8. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly (ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008;26:3785–90.
9. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. 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;21:283–90.